

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“,
Стоматолошки факултет – Скопје
Клиника за орална хирургија



Марија А. Пеева-Петреска

**ВЛИЈАНИЕТО НА ПЛАЗМА БОГАТА СО
ТРОМБОЦИТИ НА КОСКЕНАТА РЕГЕНЕРАЦИЈА
НА ХУМАНИ ДЕФЕКТИ ВО ВИЛИЧНИТЕ КОСКИ**

- докторска дисертација -

Скопје 2007 година

Универзитет „Св. Кирил и Методиј“,
Стоматолошки факултет – Скопје
Клиника за орална хирургија

Марија А. Пеева-Петреска

**ВЛИЈАНИЕТО НА ПЛАЗМА БОГАТА СО
ТРОМБОЦИТИ НА КОСКЕНАТА РЕГЕНЕРАЦИЈА
НА ХУМАНИ ДЕФЕКТИ ВО ВИЛИЧНИТЕ КОСКИ**

- докторска дисертација -

Скопје, 2007 година

Ментор:

Проф. д-р. ЈОРДАН ЈАНЕВ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Членови на комисија:

Проф. д-р. ВЛАДИМИР ПОПОВСКИ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Проф. д-р. ВЕСНА ЈАНЕВСКА

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Доц. д-р. ВЛАДИМИР МИЛЕНКОВ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Доц. д-р. БОРИС ВЕЛИЧКОВСКИ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

Проф. д-р. ЈОРДАН ЈАНЕВ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ – СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ НАУКИ – ОРАЛНА ХИРУРГИЈА

НАСТАВНО СЕМЕСТВО

ВЛИЈАНИЕТО НА ПЛАЗМА БОГАТА СО ТРОМБОЦИТИ НА КОСКЕНАТА РЕГЕНЕРАЦИЈА НА ХУМАНИ ДЕФЕКТИ ВО ВИЛИЧНИТЕ КОСКИ

АПСТРАКТ

Целта на истражувањето беше да се евалуира PRP ефектот на коскената регенерација на хумани дефекти во виличните коски проследено со квантитативна и квалитативна анализа на новосодаденото коскено ткиво преку споредба со регенеративниот потенцијал при апликација на супституциони материјали од говедско потекло Bio-Oss®, компарирани со спонтаната коскена регенерација.

Материјал и метод: Според начинот на третман на осеалните дефекти, 86 пациенти беа поделени во две тестирани групи од 33 пациенти и контролна група (20 испитаника) кај кои беа изведени оралнохируршки интервенции во горната и долната вилица.

Во првата група PRP беше комбинирана со Bio-Oss и како микстура поставена во осеалните дефекти, во втората група за истата намена употребен е само ксенографт, додека во контролната група осеалните дефекти заздравуваа спонтано без апликација на било какво средство за забрзана коскена регенерација.

По период на регенерација од 6 месеци беше спроведена хистолошка и морфометриска анализа кај сите испитаници и добиените резултати беа споредени помеѓу сите испитувани групи.

Резултати: Хистоморфометриската анализа во првата испитувана група покажа сигнификантно зголемување на анализираните параметри за нивото на трабекуларниот коскен волумен TBV со средна вредност од $29,1\% \pm 6,9\%$ во N1 групата ($p < 0,05$), во максилата $27,5 \pm 6,66\%$ и во мандибулата $30,3 \pm 6,09\%$;

Повисоки вредности добиени се за степенот на созревање на коскеното ткиво изразено преку LB $19 \pm 5,3\%$ со ($p < 0,01$), подобра графт инкорпорација со пониски вредности на GV од целокупниот мерен волумен $28,8 \pm 7,4\%$ ($p < 0,05$), и најмала процентност на фиброзно ткиво FbV $40,06 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$).

Резултатите во втората група сугерираат за добра остеокондуктивност на ксенографтот со зголемени вредности на испитуваните параметри во однос на

контролната група (TBV- $22,9 \pm 5,7 \%$; LB - $6,5 \pm 1,5\%$; FbV- $76,9 \pm 4,8\%$) и пониско ниво на морфометриските резултати во однос на првата група (TBV- $24,7 \pm 6,8 \%$; LB - $9,4 \pm 1,7\%$; GV- $33,21 \pm 6,3\%$; FbV $40,5 \pm 10,2\%$).

Нема значајна разлика во процентните вредности на испитуваните хистоморфометриски параметри во сите испитувани групи кои се однесуваат на коскената регенерација во релација со локализацијата и дијагнозата на сите изведени интервенции.

Заклучок: Врз основа на анализата на севкупните хистоморфометриски параметри и хистолошката евалуација на препаратите, поткрепени со резултатите од клиничката евалуација на сите третирани пациенти, сметаме дека употребата на автологна PRP комбинирана со ксенографтни супституциони материјали е ефикасен метод за третман на осеални хумани вилични дефекти.

Како сигурен и лесно достапен метод на регенеративна постапка, PRP со супституциони материјали претставува соодветен модел на презервација и аугментација на алвеоларната коска како вовед во понатамошна имплантолошка или протетска рехабилитација.

Клучни зборови: Плазма богата со тромбоцити , фактори на раст, коскена регенерација, вилични дефекти, остеокондуksiја, хистоморфометрија, ксенографти, Bio-Oss

EFFICACY OF PRP ON HUMAN BONE REGENERATION IN ALVEOLAR DEFECTS IN JAWS

ABSTRACT

Purpose: The aim of the study was to evaluate the PRP effect on bone regeneration in human defects in jawbones followed by quantitative and qualitative analysis of the newly created bone tissue and to compare it to the regenerative potential of applying substitute materials of bovine origin Bio-Oss®, compared to spontaneous bone regeneration.

Materials and methods: According to the manner of treatment of osseous defects, 86 patients were divided into two tested groups of 33 patients each and a control group (20 patients) who underwent oral surgery on their upper and lower jaw bones.

In the first group, PRP was combined with Bio-Oss and as a mixture placed into the osseous defects, in the second group only xenograft was used for the same purpose, while in the control group the osseous defects healed spontaneously, without application of any remedy for accelerated bone regeneration.

After a 6 month regeneration period, histological and histomorphometry analysis was conducted on all the patients and the findings were compared across all the examined groups.

Results: The histomorphometry analysis in the first examined group showed significant increase in the analyzed parameters regarding the level of trabecular bone volume TBV with the value of $29,1 \pm 6,9\%$ in the N1 group ($p < 0,05$).

The TBV in the maxillary test cores was $27,5 \pm 6,66\%$ and in mandibular biopsies was $30,3 \pm 6,09\%$.

The higher level regarding the degree of bone tissue maturation expressed by LB was $19 \pm 5,3\%$ ($p < 0,01$), better graft incorporation with lower values of GV than the entire measuring volume $28,8 \pm 7,4\%$ ($p < 0,05$) and the lowest percentage of fibrous tissue FbV $40,06 \pm 6,6\%$ ($p < 0,05$).

The findings in the second group suggest good xenograft osteoconductivity with increased values of the examined parameters regarding the control group (TBV- $22,9 \pm 5,7\%$; LB - $6,5 \pm 1,5\%$; FbV- $76,9 \pm 4,8\%$) and a lower level of morphometric results in respect to the first group (TBV- $24,7 \pm 6,8\%$; LB - $9,4 \pm 1,7\%$; GV- $33,21 \pm 6,3\%$; FbV $40,5 \pm 10,2\%$).

There were no significant differences in the percentage of all observed histomorphometric parameters regarding the bone regeneration in relation with the lower and upper jaw and the diagnoses.

Conclusion: Based on the analysis of all the histomorphometric parameters and histological evaluation of the cores, endorsed by the results from the clinical evaluation of all the treated patients, we hold that the use of autologous PRP combined with xenograft substitutive materials is a suitable and an efficient method for treatment of human jawbone defects.

As a reliable and easily accessible regenerative procedure model, PRP with substitutive materials represents an adequate model for alveolar bone preservation and augmentation as an introduction to further implantologic and prosthetic rehabilitation.

Key words: Platelet rich plasma, growth factor, bone regeneration, jaw defects, osteoconduction, histomorphometry, xenografts, Bio-Oss

СОДРЖИНА

1. ВОВЕД	1
2. ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ И ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД	5
2.1. СТРУКТУРА; ФУНКЦИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА НА КОСКА	5
2.2. ЕМБРИОЛОШКИ РАЗВОЈ НА КОСКА	6
2.3. КОСКЕНА РЕГЕНЕРАЦИЈА.....	9
2.3.1. Ремоделација на коска - интеракција на остеобластите и остеокластите	13
2.3.2. Системска и локална регулација на коскен метаболизам – протеини, хормони и фактори на раст.....	14
2.4. ЕДИНСТВЕНИ АСПЕКТИ НА АЛВЕОЛАРНИТЕ ДЕФЕКТИ.....	15
2.4.1. Презервација на дефицитна алвеоларна коска	16
2.4.2. Методи на аугментација на постоечка алвеоларна коска	18
3. ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА	43
4. МАТЕРИЈАЛ (истражувачки примерок) И МЕТОД НА РАБОТА	45
4.1. ПРВА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	46
Клинички и параклинички испитувања.....	47
4.2. ВТОРА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	49
4.2.1. Методологија за припрема на автологна PRP	49
4.3. ТРЕТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО - ИЗВЕДУВАЊЕ НА ОРАЛНОХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА.....	52
4.4. ЧЕТВРТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	56
4.4.1. Постапка на земање на биоптичен материјал	56
4.4.2. Хистолошка анализа	57
4.4.3. Хистоморфометриска анализа.....	58
4.5. ПЕТТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО – СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	61
5. РЕЗУЛТАТИ	62
5.1. Резултати од првата фаза на истражувањето	62
5.1.1. Статистичка анализа на истражувачкиот примерок.....	62
5.1.2. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на стоматолошката дијагнозата	63
5.1.3. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на регијата и локализацијата на изведената оралнохируршка интервенција	64
5.2. Резултати од втората фаза на истражувањето.....	67
5.2.1. Анализа на бројот на тромбоцитите во PRP.....	67
5.3. Анализа на резултатите од параклиничките параметри	68
5.3.1. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на RTG промените.....	68
5.4. Анализа на резултатите од клиничките параметри	70
5.4.1. Анализа на болката	70
5.4.2. Анализа на количината на употребен медикамент - аналгетско средство.....	71
5.4.3. Анализа на параметарот едем	73
5.4.4. Анализа на појавата на инфекција	75
5.5. РЕЗУЛТАТИ ОД ПАТОХИСТОЛОШКИТЕ ИСПИТУВАЊА	76
5.5.1. Патохистолошка анализа-препарати	76

Анализа на резултатите од хистолошките препарати	82
5.5.2. Анализа на Ob	82
5.5.3. Анализа на Oc	83
5.5.4. Анализа на параметарот – воспалителен инфилтрат – Vi	84
5.5.5. Анализа на параметарот – васкуларизираност - Vs	85
5.6. РЕЗУЛТАТИ ОД ХИСТОМОРФОМЕТРИСКИТЕ МЕРЕЊА	86
5.6.1. Анализа на волуменот на параметарот TBV	86
5.6.2. Анализа на волуменот на LB	87
5.6.3. Анализа на волуменот на WB	88
5.6.4. Анализа на волуменот на FbV	90
5.6.5. Анализа на параметарот GV	91
5.6.6. Анализа на минерализација MdV	92
6. ДИСКУСИЈА	110
7. ЗАКЛУЧОК	147
8. ЛИТЕРАТУРА	149

ВОВЕД

Застапување на животот во текот на филозофските расправи е во себе нешто такво што не може да се разбере доколку не се разбере како се одвиваат процесите на филозофските расправи.

Оваа расправа е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Мотивите за оваа расправа се филозофските расправи како што се одвиваат. Оваа расправа е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Во филозофските расправи на Нилс-Хенрик Арсенајл и други се одвиваат процесите на филозофските расправи во 1994 година.

Својите цели се одвиваат и процесите на филозофските расправи во 1994 година. Оваа расправа е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Арсенајл е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994). Оваа расправа е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Нилс-Хенрик Арсенајл е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994). Оваа расправа е првпат објавена во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Од друга страна, процесите на филозофските расправи се одвиваат во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

Распределбата на процесите на филозофските расправи е одвиваат во 1994 година во *Journal of Philosophy* (Carr-Saunders & Newell 1994).

ВОВЕД

ВОВЕД

Загубата на забите води до физиолошка ресорпција на алвеоларната коска со морфолошки промени на алвеоларниот гребен како неминовна последица.

Овие промени го менуваат соодносот меѓу максилата и мандибулата како и целокупниот изглед на лицето (Cawood & Howell 1991)³⁹.

Мобилните дентални протези претставуваат решение само за лимитиран број на пациенти, додека за преостанатите се неприфатливи и предизвикуваат функционални, физиолошки и психолошки проблеми¹⁸⁸.

Во заедничкиот извештај од Интернационалната Академија за орална и лицева рехабилитација презентираан во 2006 година, стои:

“Општите цели на оралната и лицевата рехабилитација се да ги надомести функцијата и естетиката, да ги сочува соодветните структури и да допринесе во перцепцијата на пациентот кон подобрување на квалитетот на животот - (QOL)”.

Алтернативата за протетска рехабилитација со дентални импланти е причина за драматичниот развој на имплантологијата како посебна дисциплина која во целост ги задоволува сите наброени критериуми за зголемена функционална и естетска потреба на индивидуата.

Имплантологијата со себе донесе и сосема поинаков пристап во начинот на изведување и третманот на сите оралнохируршки терапевски постапки вклучувајќи ги и екстракциите на забите, бидејќи имплантолошките интервенции се незамисливи и би биле премногу лимитирани без аугументативните или регенеративните постапки на коскениот фундамент¹⁰⁶.

Од друга страна траумата, развојните аномалии, онколошките ресекции, инфекцијата и друга патологија водат исто така до загуба и дефекти во денто-алвеоларниот скелет.

Реставративните интервенции на изгубеното коскено ткиво преку реконструктивни зафати со коскени графт процедури на глобално светско ниво се движи околу 300 000 интервенции годишно, во кои спаѓаат и реконструктивните зафати на виличните и другите коски во максило-фацијалната регија³⁸.

Трендот за употребата на коскени графтови е присутен наназад повеќе години, за да денес тие прераснат и претставуваат втор најчест облик на трансплантација меѓу хуманите трансплантации, веднаш по крвните елементи¹¹⁵.

Планирањето и реконструкцијата на дефицитната коска во орофацијалната регија денес, подразбира целосна мобилизација на сите расположиви средства и методи за коскена аугментација со најразлични графт материјали од хумано, говедско или синтетско потекло со различен остеокондуктивен и остеоиндуктивен потенцијал, сами или во комбинација со автогена коска или автологна крв¹⁸¹.

Аугментацијата на дефицитна алвеоло-вилична коска со АВГ од екстраорално потекло е сврзана со дополнителна хируршка интервенција, општа анестезија, зголемен морбидитет (8%-10%), хоспитализација и зголемени материјални издатоци⁹⁹.

Кога е потребна помала коскена количина се употребува АВГ од интраоралните донор места, кои исто така се сврзани со одредени компликации (постоперативна болка, неуросензорни нарушувања на anteriorna мандибула и промени во фацијалниот профил на пациентот во случаи на земање графт од симфизата)^{98,103}.

Тенденцијата за намалување на морбидитетот и обидите за земање на што е можна помала количина на автогена коска, резултираа таа да се комбинира со коскени супституциони материјали од различно потекло DBM (Groeneveld и сор⁷⁷1999; Kassolis и сор¹⁰² 2000), DBBM (Zitzmann и сор²¹³ 2001; Artzi и сор¹⁰ 2004), аллопалсти (Bifano и сор¹⁸, Ewers и сор⁵⁸, Szabo и сор¹⁷⁶).

Напорите наполно да се намали оперативниот морбидитет, испитувањата ги насочуваат кон употреба на материјали од нехумано потекло кои се комерцијално достапни, да се комбинираат со автологни биолошки фактори или материјали и како такви да се користат за забрзана коскена регенерација^{17,32, 83}.

Во тој контекст започна и примената на PRP-автологна плазма која претставува богат извор на фактори на раст за кои науката се изјасни како биолошки медијатори кои имаат критична улога во стимулацијата и регулацијата на метаболните процеси во клетките, преку активација на комплексот на автокринна функција со модулација на ткивната регенерација²³.

Според Roberts¹⁵⁶ и Seher¹⁷⁰ специфичните фактори на раст се регулаторен клуч во физиолошките процеси на клеточно ниво како митогенезата, хемотаксата, ангиогенезата,

клеточната диференцијација и пролиферација – сите круцијални чекори во процесот на остеогенезата.

Најважната улога на FR според нив е во хемотаксата и митогенезата на остеобласните прекурсори, како и способноста да го стимулираат физиолошкиот потенцијал на раст и развој на ткивата.

Клинички најдостапен и економски најоправдан начин за добивање на факторите за раст е нивна изолација од автологна крв на пациентот по принципите на крвна сепарација и центрифугација, при што се добива PRP која изобилува со овие протеини ^{130,196}.

Едноставната припрема и лесната достапност ја издвоила PRP како најчесто употребуван извор на FR во медицината и стоматологijата, со цел постигнување на побрза и поквалитетна коскена регенерација ¹⁷².

Концептот за забрзана одн. водена коскена регенерација (GBR) е присутен и во нашата клиничка практика некаде од касните '90 години, кога по изведувањето на конвенционалните орално-хируршки интервенции со поголеми осеални дефекти, започнавме со апликација на синтетски графт материјали – HA, за подоцна да ги применуваме и ксенографтите, комбинирани со употреба на ресорптивни и нересорптивни мембрани ^{93, 94, 148}.

Следејќи го трендот во регенеративните техники и материјалите во реконструкцијата на коскените вилични дефекти, се наметна идеата но и потребата од примена на биолошките стартери – FR во нашата клиничка практика ¹⁴⁹.

Поаѓајќи од фактот дека употребата на ABG е сврзана за дополнителни хируршки интервенции и фактот дека аллографтите се премногу скапи и тешко достапни за рутинска употреба кај нас, сметавме дека методата на апликација на PRP преку FR во комбинација со комерцијално достапните коскени супституенти од говедско и синтетско потекло, можеби е алтернативен метод во коскената регенерација, кој треба да се провери и евентуално понуди како квалитетен и достапен модел во третманот на алвеоларните дефекти во виличните коски.

Согледувајќи ја комплексноста на следењето на хуманата коскена регенерација и запознавајќи се со сите достапни литературни податоци за употребата и влијанието на PRP на коскената регенерација во орофацијалната регија, наидовме на голем број научни студии кои се однесуваат на следењето на раната коскена регенерација, најчесто во период од 6 до 12 недели постоперативно.

Тоа е разбирливо од причина што ткивниот ефект на PRP започнува веднаш по ослободување на FR што се случува во првите неколку дена и нејзиното влијание е најголемо токму во иницијалната фаза на коскената регенерација⁴³.

Во тој контекст се наметнуваат прашањата - дали PRP во коњугација со синтетските графт материјали или ксенографтите, без инкорпорација на автогена коска може да креира солиден коскен фундамент или можеби дури и коскен квалитет погоден за изведување на имплантолошки интервенции?

PRP ефектите во хуманата коскена регенерација можеби се полезни само во иницијалниот период на регенерација?

Резултатите кои би понудиле одговор на овие прашања во научните и клиничките студии се конфликтни и сосема спротивни.

Оттука произлегува и нашиот интерес и цел да преку хистолошка морфометриска евалуација ги согледаме промените во процесот на регенерација на коскените дефекти во вилчните коски по апликација на плазма богата со тромбоцити комбинирана со употреба на графт супституенти по подолг временски период на заздравување.

Изборот на не индуктивен материјал поточно невитален коскен супституент како што е Bio-Oss во нашата студија е од причина што до сега е веќе докажан и не е двојбен позитивниот ефект на PRP во комбинација со ABG, но комбинацијата на PRP со други материјали предизвикува различен ефект и доведува до различни резултати.

Имајќи го во предвид мотивот за примената на PRP во смисла на презервација и аугментација на алвеоларниот гребен посебно при изведување на поопсежни остеотомии, како и остеокондуктивните карактеристики на супституционите графт материјали, во ова истражување ја проследивме состојбата на коската по 6 месечен интервал на регенерација, период кој треба да се почитува доколку се изведени претходни аугментативни постапки за поставување на ендоосеални импланти во вилчните коски.

СТСКИ ОСНОВИ СО
ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА

2.1. СТАВ НА ТЕОРЕТИКАТ ЗА ПОНЕМАТИЧКИ ПРОМЕНА

Понемата е процес на свесно промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Понемата е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Понемата се состои од промена на идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Идентитетот е тоа што ја прави организацијата она што е, а не само она што кажува. Идентитетот е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Вредностите се оние принципи и стандарди коишто ја водат организацијата. Идентитетот е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Целите се оние резултати коишто организацијата сака да постигне. Идентитетот е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Стратегијата е планот за реализирање на целите. Идентитетот е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

ТЕОРЕТСКИ ОСНОВИ СО ПРЕГЛЕД ОД ЛИТЕРАТУРАТА

Организационата промена се состои од промена на идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

Идентитетот е тоа што ја прави организацијата она што е, а не само она што кажува. Идентитетот е процес на промена на својот идентитет, вредности, цели и стратегии, како и на својата организациона структура, со цел да се постигне поефикасна работа и подобро функционирање на организацијата.

2.1. СТРУКТУРА; ФУНКЦИЈА И ФИЗИОЛОГИЈА НА КОСКА

Коската е високо специјализирано, добро васкуларизирано сврзно ткиво со минерализиран екстрацелуларен матрикс, чија структурна функција е да обезбеди потпора, форма и цврстина на хуманиот скелет.

Воедно коската претставува природен резервоар за Ca-јони (97%), со физиолошка улога на одржување на хомеостазата на калциумот во телото.

Коската се состои од минерали, колаген, не-колагени протеини, вода и масти.

Надворешниот слој ја чини кортикална по состав компактна коска, изградена од концентрично поставени колагени фибрили во форма на ламеларна коска која обезбедува механичка потпора, додека централно поставената решеткаста (трабекуларна или спонгиозна) коска со макроскопски изглед на саќе во кое се сместени хематопоезните елементи, ги регулира метаболичните функции на коската ²⁸.

Коската се состои од цврст органски матрикс зајакнат со наслаги на калциумови соли, при што просечно компактната коска содржи од 30% - 35% органски дел -матрикс кој во себе има колаген проткаен со неколагени протеини и 65-70% аоргански дел во вид на минерални соли, примарно во облик на хидроксиапатит.

Како контраст на густата мрежа од фибрили во кортикалниот дел, матриксот на спонгиозниот дел е слабо организиран ¹³⁴.

Процентуалниот однос меѓу двете компоненти – аоргански и органски дел во новосоздадената коска е променлива вредност која се менува во зависност од физиологијата и возраста, со различен процентуален дел на матрикс во однос на сол.

Органски матрикс на коската

Колагените влакна чинат 90 до 95% од органскиот матрикс на коската и се протегаат долж линијата на оптеретување на коската а остатокот е хомогена маса наречена основна супстанца.

Основната супстанца се состои од екстрацелуларна течност и протеоглигани, особено хондроитин-сулфат и хијалуронска киселина, чија функција се претпоставува дека е контрола во депонирањето на калциумовите соли.

Матриксот во себе освен колагените влакна ги содржи и неколагените протеини-остеопонтин, остеонектин и факторите на раст ²⁷.

Соли во коската

Кристалите на солите кои се таложат во органскиот матрикс се состојат од калциум и фосфат, како главна кристална сол позната и како хидроксиапатит.

Секој кристал е долга плоската плочка со должина 40 nm, дебелина 1-3 nm и ширина 10 nm. Во солите се наоѓаат и јони на магнезиум, калиум и карбонати ¹³⁴.

2.2. ЕМБРИОЛОШКИ РАЗВОЈ НА КОСКА

Од развојна гледна точка, кранио-фацијалниот скелет (вклучувајќи ја максилата и мандибулата) се формира од неуралната туба со потекло од мезодермот ²⁸.

Ембриолошкиот развој на коската, односно *остеогенезата* се случува преку два независни развојни процеси опишани како:

1. интрамембранозна осификација и
2. ендохондрална осификација, според кои се класифицира како интрамембранозен или ендохондрален раст и развој

Кога осификацијата се одвива директно, се дефинира како *интрамембранозна коска* по карактер. Ембрионалните мезенхимални клетки преку извонредното васкуларно снабдување, се диференцираат директно во остеобласти кои почнуваат да секретираат остеоидна супстанција во која се таложат калциумовите соли, односно започнува минерализација на органскиот матрикс во кој се создава место за депозиција на интраклеточниот колаген. Остеобластите се особено значајни за интрамембранозната осификација, а претставуваат специјализирани клетки во коскениот ткиво кои депонираат калциум во протеинскиот матрикс на коската ²⁹.

Директно коскено создавање евидентно е во генезата на сводот на черепот, скапулата и клавикулата, како и делови од скелетот на лицето и делови од долната вилица.

Ендохондралното коскено создавање се случува кога ембрионалните мезенхимни клетки се трансформираат во хондроцити и се диференцираат во примитивна хијалинска р'скавица.

Овој тип на создавање ја вклучува и фазата на создавање на р'скавично ткиво. Крвните клетки и новоформираните коскени единици ја ресорбираат р'скавицата заменувајќи ја со остеоидно ткиво ⁶⁹.

Долгите коски кои носат тежина со нивните завршетоци во зглобовите, како и делови од черепот и мандибулата имаат ендохондрално потекло.

Остеокластите учествуваат во ендохондралната осификација, го разложуваат калциумот претходно депониран во коските и го носат во ткивата каде што е потребен. Една третина од целата коскена структура е колаген во облик на флексибилен желатинозен матрикс.

Коската формирана со интрамембранозна формација се нарекува *мембранозна коска* или *дермална коска*, а онаа формирана во тек на ендохондралната формација се нарекува *р'скавична коска*.

Независно од ембрионалното потекло, коската се содржи од четири типа на клетки-остеобласти, остеоцити, остеокласти и коскени линеарни клетки (преостеобласти).

Остеобластите се кубоидни клетки кои имаат изразен Голџиев апарат и добро развиен ендоплазматичен ретикулум преку кои се остварува секрецијата на органски компоненти во коскениот матрикс, што всушност претставува основна функција на остеобластите¹¹⁷.

Преостеобластите потекнуваат од мезенхималните основни - стем клетки (од кои се формираат и фибробластите, хондроцитите, миобластите, адипоцитите), локализирани на коскената површина и во внатрешноста во коскените шуплини, односно остеобластите се создаваат од три извори - периостот, ендоостот и од циркулирачките плурипотентни мезенхимални клетки⁵¹.

Овие наполно развиени и диференцирани клетки секретираат колаген тип I и неколагени протеини во коскениот органски матрикс, а воедно и ја регулираат неговата минерализација.

Тенок слој на остеоиди секогаш е присутен меѓу остеобластите и минерализирана коска, а важни се бидејќи ја регулираат диференцијацијата и активноста на остеобластите.

Остеобластите секретираат и FR како TGF- β и BMPs, кои ќе бидат ослободени во тек на остеобластната активност. Нивното учество во создавањето на остеоидната формација е преку локалното снабдување со протеини - sialoprotein, и ензими - alkaline phosphatase. ALP е ензим кој системски се маркира при зголемена остеобластна активност односно индикатор е за коскената активност¹¹⁸.

Остеобластите се вклучени во регулацијата на коскената клеточна атхезија, миграција, пролиферација и диференцијација. По диференцијацијата и секрецијата на матриксот, некои од остеобластите се вклопуваат во коскениот матрикс како остеоцити а другите подлегуваат на процесот на апоптоза.

Некои FR како TGF- β и interleukin-6 (IL-6), имаат анти-апоптоичен ефект ¹¹⁸.

Животот на активните остеобласти е околу 3 месеци.

За *коскените линеарни клетки*, со плоската, вретенеста форма кои ја покриваат неактивната неремоделирана коскена површина, се уште малку се знае но се претпоставува дека претставуваат прекурсори на остеобластите, како дел од примитивните мезенхимални клетки. Возможна е нивна активација и диференцијација во остеогени клетки, а учество имаат и во хомеостазата на минералите преку контрола на коскените течности и јони ⁴³.

Паратиреоидниот хормон (PTH) системски ја стимулира диференцијацијата на остеопрогениторните клетки.

Остеоцитите се зрели остеобласти кои остануваат заробени во коскениот матрикс и остваруваат комуникација со другите остеоцити и површинските остеобласти.

Остеоцитите се одговорни за примање и модулација на сигналите за варијациите во механичкото оптеретување на коскената маса и консеквентна адаптација на ткивото, со основна функција на одржување, синтеза и ресорпција на коската.

Тие се најбројни клетки во зрелата коска но тешко се обсервираат бидејќи се затворени во каналикуларниот систем на коскената маса. Времето потребно за трансформација на заробените остеобласти во остеоцити изнесува 3 дена.

Се смета дека полуживотот на остеоцитите се движи околу 25 години ²⁸.

Остеокластите настануваат со спојување на моноклеарните прекурсорни клетки кои потекнуваат од хематопоетските ткива, што значи дека тие за разлика од другите коскени клетки немаат локално потекло туку настануваат од моноцитите од коскената срж и живеат две недели.

Функцијата на остеокластите е строго дефинирана и се однесува на ресорпција на коската. Хистолошки се карактеризираат со назабена ивица кое е впрочем и местото каде се случува коскената ресорпција.

Три хормони се издвоени како особено важни за остеокластната активност и влијание на серумскиот калциум - (PTH), 1,25(OH)₂-витамин D₃ и calcitonin (Ct) ¹¹⁷.

2.3. КОСКЕНА РЕГЕНЕРАЦИЈА

Коската е единственото ткиво, биолошки привилегирано кое по повреда заздравува без цикатрикс, односно обновата се одвива повеќе како регенеративен отколку репаративен процес⁵¹.

Овој феномен се должи на ембрионалниот раст и развој на коската, кој се повторува во тек на зараснувањето и може да биде директно (примарно коскено зараснување), или секундарно со интермедијарна р'скавична фаза.

Директното заздравување се случува кога има анатомска редуција на дефектот што значи може да се следи при регенерација на мали фрактурни линии или мали коскени дефекти. За да се врати механичкиот континуитет, кортексот создава нов Хаверсов систем со дискретни ремоделирачки единици, додека васкуларно-ендотелните и периваскуларните клетки (остеопрогениторни клетки) ќе се претворат во остеобласти. Директното коскено заздравување се одвива без или со мал периостален одговор¹⁵³.

Индиректното (секундарното заздравување) ја содржи комбинацијата на интра-мембранозна и ендохондрална осификација со последователно формирање на калус¹³⁴.

Регенеративниот процес на коската освен од големината на дефектот, првенствено зависи од микросредината, односно од богатството и степенот на васкуларизација на коската што значи и од кислородното снабдување и од стабилноста на коскените сегменти.

Коскената регенерација се одвива низ следниве фази:

1. *Ексудативно-пролиферативен период или почетна воспалителна фаза (1-14 дена).*
2. *Создавање на ретикуларно коскено ткиво (2-6 недели).*
3. *Период на трабекуларно окоскување (6-8 месеци).*
4. *Целосна матурација на коската и нејзина ремоделација.*

Современиот концепт на коскената регенерација при апликација на биоматеријали, се смета дека покажува одредени промени во иницијалната реакција на коскено заздравување.

Според *Davies u Hosseini*⁵¹ (2000), тогаш се вклучени следните секвенци:

1. Хемостаза
2. Формирање на гранулационо ткиво
3. Остеокондукција
4. Контракција на раната (вклучувајќи ретенција на коагулумот на површината на биоматеријалот)
5. Создавање на коскена формација (на два начини- *de novo* косена формација и со апозиционален раст)
6. Ремоделација

Непосредно по хируршката интервенција или друга траума при повреда на крвните садови, циркулирачките тромбоцити брзо агрегираат меѓусебно на местото на повредата и заедно со експонираниот субендетелен колаген се организираат во коагулум со фибрински матрикс.

Коагулумот ја обезбедува *хемостазата* и овозможува провизорна средина преку која клетките ќе мигрираат во тек на регенеративниот период, но воедно коагулумот претставува и резервоар на цитокини и фактори на раст кои се ослободуваат во тек на тромбоцитната дегранулација⁷⁷.

Секретираниите протеини меѓу кои се интерлеукините, *transforming growth factor β* (TGF- β), *platelet-derived growth factor* (PDGF), и *vascular endothelial growth factor* (VEGF), го одржуваат создаденото миље и го регулираат последователно процесот на заздравување. Цитокините ослободени во раната делуваат хомотактично за неутрофилните леуцити и моноцити. Неутрофилите стануваат доминантни клетки кои заедно со протеазите и проинфламаторните цитокини, вклучувајќи ги *tumor necrosis factor α* (TNF- α) и *interleukin* (IL-1a, IL-1b), продолжуваат да го стимулираат **инфламаторниот одговор** кој по таложење на хистиоцитите добива хроничен карактер.

Во киселата средина која настанува, преку деградациониот процес (фагоцитоза на бактериите и оштетеното ткиво) со ниско ниво на кислород, макрофагите стануваат активни преку синтеза на колагеназата и еластазата и ослободување на (TGF- α , TGF- β 1, PDGF, IGF-I/II, TNF- α , IL-1)¹⁰⁵.

Сега макрофагите (претходните моноцити) делуваат во сите фази на раното ткивно заздравување преку протеолитичките ензими (*matrix metalloproteazi* и *collagenazi*), вклучувајќи формирање на нов екстрацелуларен матрикс.

Веднаш потоа започнува ангиогенезата од ендотелните клетки и пролиферација на сврзно ткиво.

Ова фиброзно-васкуларно ткиво претставува всушност гранулационо ткиво и по седмиот ден го заменува коагулумот со ендотелна пролиферација од 80 μm дневно⁵¹.

Кога постои спонтанa коскена регенерација, калусот е основа за понатамошно создавање на коскено ткиво а суштината е преод од колагено во коскено ткиво, кое на клеточно ниво значи преод од мезенхимални во коскени клетки.

Диференцијацијата на фибробластите во остеобласти зависи од хемиски (оксигенацијата на клетките) и механички индуктивни фактори²⁹.

Се надоврзува *остеокондуктивниот процес* (миграција на остеогени клетки во овој дел) и штом тие клетки ќе престанат да мигрираат, се поларизираат (стануваат остеобласти) и способни се да секретираат матрикс.

Важна фаза во коскената регенерација претставува *контракцијата на раната*, која како и контракцијата на коагулумот е резултат на контрактилните сили на мигрирачките клетки (фибробласти и остеогени клетки) на екстрацелуларниот матрикс.

Паралелно на овој процес, концептот на „задржување на коагулумот“, на површината на биоматеријалот е важен и детерминирачки фактор во биоинтеграцијата на тој материјал во коскено ткиво⁵¹.

Коскената формација во процесот на создавање се карактеризира со остеокондукцијата на матриксот и со негова колонизација на површината на коската или биоматеријалот (*de novo* коскена формација и со апозиционален раст).

Недиференцираните остеогени клетки го инфилтрираат матриксот и ја колонизираат површината на коската или биоматеријалот ако е вграден. Дел од овие клетки престануваат да продуцираат матрикс како остеобласти и се инкорпорираат во коската како остеоцити.

Ако недиференцираните остеокондуктивни клетки се први т.н „front runners“, клетки, тогаш активните остеобласти формираат база за создавање на коска со континуирана секреција на остеоидно ткиво – апозиционален коскен раст²².

Поголем број од остеогените клетки линеарно се собираат на површината на коската секретирајќи остеоиди, зголемувајќи ја при тоа големината на коскените трабекули.

Брзото создавање на коскена формација во кортикалниот дел е повеќе асинхрона наспроти спонгиозната коска, чие создавање е побавно и покоординирано во продукцијата на коска со секреција на остеобласти.

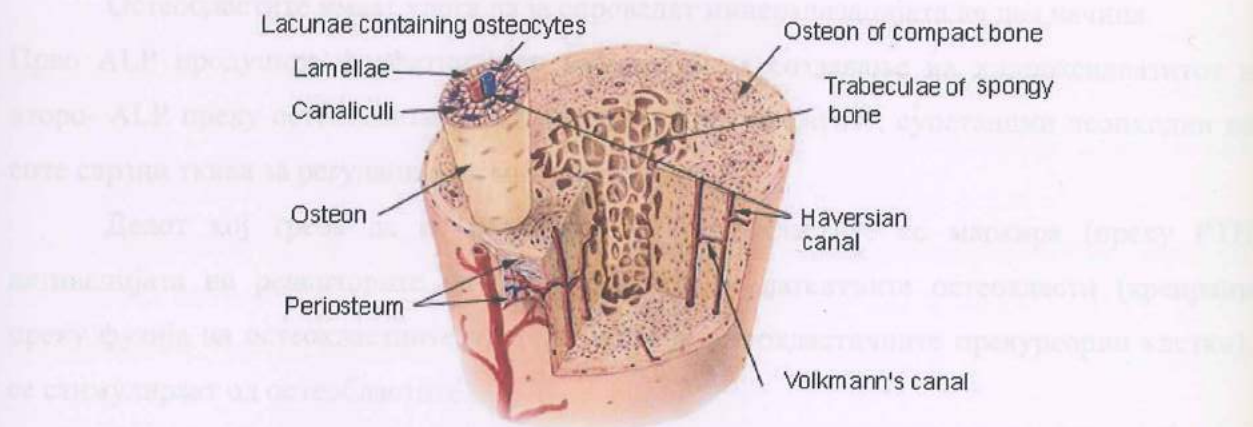
Апозициониот коскен раст се одвива во тек на раст и се следи при субпериосталното зголемување на коската²⁹.

Albrektsson и сор⁵. велат дека остеокондуктивната коскена формација е за 30-50 пати побрза (до 50 μm дневно) од апозициониот раст а тоа се должи на фактот што коската може да се формира на многу локации симултано.

Вака создаденото остеоидно ткиво се заменува со минерализирано-подиференцирано ткиво од концентрична коска, кое се организира циркуларно околу васкуларните Хаверзови канали, снабдувајќи ја коската со нутритивни материи и килород.

Оваа коскена единица е наречена остеон (примарен и секундарен), и се среќава паралелно долж оската на коската. Во компактна коска границата на остеонот се забележува преку различната густина на колагените влакна¹³⁴.

Compact Bone & Spongy (Cancellous Bone)



Сл 1. Шематски приказ на пресек на компактна и спонгиозна коска- William's & Warwick/

Експериментално е утврдено дека коскените дефекти до 0,2 mm зараснуваат како концентрична ламеларна коска, а тие со пречник од 0,3-0,6 mm се регенерираат преку формирање на трабекуларна коска настаната од претходно формирана фиброзна коска¹⁸⁴. Доколку осеалниот дефект е помал, коскената регенерација е компарабилна со примарното зараснување, без создавање на калус, т.е. дефектот се исполнува со ламеларна коска со брзина од 1 μ дневно.

Кај поголемети дефекти настанува секундарно зараснување во форма на фиброзен и коскен калус со брзина од 50-100 μ дневно.

Условот за остеобластната активност е добра васкуларизација што значи за брза коскена регенерација значаен е интегритетот на периостот и спонгиозата.

Во трансформацијата на клетките особено важна улога имаат и протеините BMP и FR. По 4 недели создаденото коскено ткиво е сè уште недоволно минерализирано²⁹.

2.3.1. Ремоделација на коска - интеракција на остеобластите и остеокластите

Коскената ремоделација има за цел обнова на оригиналната форма и внатрешната архитектура на коската и подразбира остеокластна деградација со остеобластна формација за презервација на кортико-медуларната структура на коската според нејзините биомеханички карактеристики²⁹.

За тоа задолжена е т.н. BMU или „основна мултицелуларна единица“, која се состои од остеобласти и остеокласти и активна е во процесот на ремоделацијата на коскениот супстрат во тек на целиот живот²⁶.

Остеобластите имаат улога да ја спроведат минерализацијата на два начина. Прво ALP продуцира фосфатни јони неопходни за создавање на хидроксиапатитот и второ- ALP преку остеобластите ги деградира пирофосфатите, супстанции неопходни во сите сврзни ткива за регулација на минерализацијата.

Делот кој треба да се ресорбира од остеокластите се маркира (преку PTH активацијата на рецепторите на остеобластите), и латентните остеокласти (креирани преку фузија на остеокластните прогениторни и остеокластичните прекурсорни клетки), се стимулираат од остеобластите.

Остеобластите сега се ретрахираат од коскената површина оставајќи простор на остеокластите да се атхерираат и да ја започнат ресорпцијата која настанува преку киселинска деградација на минералниот и матриксниот дел во лакуни¹¹⁷.

Хистолошки, апсорпцијата настанува непосредно до остеокластите кои протегаат ресичасти продолжетоци создавајќи назабени граници према коската.

Продолжетоците секретираат два вида супстанции, протеолитички ензими ослободени од лизозомите на остеокластите, лимунска и млечна киселина кои се ослободуваат од митохондриите.

Ензимите го разложуваат органскиот матрикс а киселините ги раствараат коскениот соли¹³⁴.

Развитокот и диференцијацијата на BMU е диригирана и контролирана од локалните FR, цитокините и механичките сигнали за физиолошко оптеретување на коската.

Додека остеокластите на периферијата од BMU преку протеолитичка дигестија ја разлагаат коската, активните остеобласти се распоредуваат централно во BMU и секретираат остеоиди кои полека го исполнуваат кавитетот.

Остеоидното ткиво почнува со минерализација кога добива дебелина од 6 μm ²⁹.

По 3 недели остеокластите се преместуваат на друг сегмент, а инкорпорираниите FR (TGF- β и IGF-I, II) се ослободуваат и ги стимулираат остеобластите да секретираат нова коска во тој дел.

Овој процес трае неколку месеци во зависност од степенот на диференцијација на ткивото т.е. во зависност од видот.

Во приближно 4% од сите коскени површини постои мала остеобластна активност во живите коски, така што ново коскено ткиво континуирано се создава.

Истовремено коската се ресорбира благодарјќи на остеокластите кои се активни на помалку од 1% од површината на коската ²⁶.

Во физиолошки услови коскено то создавање и ресорпција се наоѓаат во рамнотежа. Кога таа рамнотежа ќе се наруши, изразената остеокластна активност доведува до структурни промени во коската, во нејзиниот раст, регенерација и патолошки одговор во вид на заболување-остеопороза.

Густијата на коската и нејзината внатрешна архитектура варираат во зависност од сегментите (локализацијата) во горната и долната вилица, но зависни се и од други параметри кои се однесуваат на општата здравствена состојба, возрастта на пациентот, евентуалните патолошки состојби во вилиците итн ²⁸.

2.3.2. Системска и локална регулација на коскен метаболизам - протеини, хормони и фактори на раст

Коскената регенерација е бавен процес компариран со коскената ресорпција што значи 3 месечно коскено создавање ќе ја прати ресорптивната фаза од 2-3 недели ⁴³.

Коскената хомеостаза се објаснува со „feed-back“, механизмот каде PTH и нивото на Ca во плазмата делуваат од една страна а половите хормони и механичките сигнали од друга страна.

PTH предизвикува обновување на коскената маса и нејзината јачина преку зголемена формација на трабекуларна и кортикална коска.

Заедно со PTH, витаминот D $1,25(\text{OH})_2$ е одговорен за регулација на нивото на Ca во плазмата преку коскената ресорпција, интестиналната апсорпција и бубрежната реапсорпција¹³⁴.

Calcitonin е тироиден хормон со улога на инхибитор на коскената ресорпција. Другите тироидни хормони како tri-iodothyroninot (T3) и thyroxinot (T4) се есенцијални во нормалниот коскен метаболизам.

Хипотироидизмот предизвикува редукција на коскената маса а хипертироидизмот – нејзино зголемување²⁷.

Гликокортикоидите имаат влијание преку зголемена остеокластна активност што со време предизвикува намалена коскена густина.

Половите хормони (андрогени, естрогени и прогестините) се важни регулатори на коскената маса. Естрогените ја инхибираат коскената ресорпција преку редукција на бројот на остеокластите.

Во тек на менопауза кога нивната секреција се намалува може да дојде до остеопороза (проблем на 200 милиони жени во светот), но не задолжително - механизмот за нејзина појава е мошне сложен и не е зависен исклучиво од естрогените¹¹⁹.

CNS има своја улога во регулација на коскениот метаболизам преку еден протеин – leptin, кој има круцијална улога во метаболизмот на мастите.

Преку комплексни патишта и системски механизми, leptin-от делува директно на остеобластите со нивна репресија и редукција на коскената маса¹³⁶.

2.4. ЕДИНСТВЕНИ АСПЕКТИ НА АЛВЕОЛАРНИТЕ ДЕФЕКТИ

Алвеоларната коска е специфичен дел од кранио-максилофацијалниот скелет, чија основна функција е поддршка на забите.

Составена е од пластови на коска кои се распределени во слоеви со паралелна ориентација од коронарниот кон апикалниот дел на забите.

Антериорниот дел на максиларната коска има помала густина во однос на мандибуларната коска но и на коската во максиларниот постериорен дел¹¹.

Дефектите во алвеоларната коска може да бидат резултат на конгенитални малформации, трауматски повреди, парадонтална болест, хируршка траума, хронични периапикални промени и поради тумори од бенигно или малигно потекло¹⁸⁸.

Причините за ресорпција на алвеоларната коска по загуба на забите се однесуваат на нејзина атрофија поради губиток на функцијата, намалено крвоснабдување, локализирана инфламација или несоодветен притисок од протетското помагало. По загуба на забите започнува ресорптивниот процес на алвеоларната коска со најбрз ритам во првите неколку години.

Физиолошката ресорпција има предвидлив тек бидејќи лабијалниот дел од алвеоларниот процесус е место на најбрза ресорпција, со најголема редукција во трансверзална и вертикална насока¹⁶⁰.

Големината на коскената ресорпција се смета дека изнесува од 40-60% во тек на првите три години од загубата на забите, а потоа се намалува за 0,25 – 0,5% од вкупната загуба.

Во адолесцентната возраст по губење на вториот траен молар се случува исто така голема ресорпција на алвеоларна коска во трансверзална насока -приближно 25% загуба во првите три години од екстракцијата, што продолжува со 4% повеќе во следните три години¹¹.

Поради стандардизација и клиничка комуникација направена е класификација на дефектите на алвеоларните процесуси, според нивната морфологија и интензитет³⁹.

2.4.1. Презервација на дефицитна алвеоларна коска

Најдобра стратегија во превенција на алвеоларната ресорпција секако дека е превенција на причината за нејзиното случување – губење на забите.

Многубројни методи се понудени како би се одржала функцијата на алвеолата, почнувајќи од методата со која се отстранува коронката и ендодонтски се исполнува коренот на анкилозирани или заби во инфрапозиција, за потоа декоронираниот заб да се остави *in situ* за спора алвеоларна ресорпција.

Другите алтернативи по оваа проблематика вклучуваат автотрансплантација на заби, ортодонтско затварање на празниот простор, или брзо оптеретување со мобилни протези, што само ќе води до континуирана физиолошка ресорпција⁷².

Нормалното – некомплицирано заздравување на хумани екстракциони рани се одвива некаде околу 40 дена во организирани секвенци се додека раната не се исполни со сврзно-коскено ткиво прекриено со епително ткиво.

Меѓутоа, при хируршка траума овој процес на заздравување значително се пролонгира при што настануваат и иреверзибилни промени на алвеоларниот гребен кои дополнително се потенцираат со физиолошката последователна ресорпција¹⁷¹.

Превенцијата за појава на големи алвеоларни дефекти се постигнува со аугментација со различни материјали.

Успешна алвеоларна регенерација за прв пат била презентирана во далечната 1962 година¹³⁴. Покасно Нуман и сор¹⁴¹ изработуваат водич за GTR за регенерација на дефекти асоцирани со парадонтална болест и губење на забите со последователна атрофија на алвеоларен гребен.

Водичот вклучува:

- креација на соодветен простор
- протекција на крвниот коагулум
- перфорација на кортико-спонгиозниот дел за зголемено привлекување на васкуларни, целуларни и молекуларни елементи потребни за регенеративниот процес и
- употреба на бариерна мембрана за превенција од инвазија на ткиво кое може да ја компромитира регенерацијата.

Овој критериум успешно се применува и денес за создавање на коска во екстракциони рани во дефицитни алвеоларни гребени. со сигнификантно зголемување на димензијата на алвеоларната коска, посебно кога станува збор за дефекти на букалните ламини, во кој случај аугментацијата е неопходна¹⁷¹.

Некои од посочените методи за презервација и реконструкција на алвеоларниот гребен денес се надминати и можат да претставуваат само времено решение¹⁶⁰.

Наместо нив имедијатното поставувањето на дентални импланти во постоечката или одложено имплантирање во графтирана алвеоларна коска претставува избор и цел во реконструкцијата на дентоалвеоларниот скелет¹³⁷.

Важноста на коскената презервација кога станува збор за алвеоларната коска се наметнува како приоритет, поради што реконструктивните техники и материјали од хумано и нехумано потекло секојдневно се употребуваат и развиваат¹⁴³.

2.4.2. Методи на аугментација на постоечка алвеоларна коска

Постојат бројни техники кои овозможуваат максимизирање на расположивата алвеоларна коска, без употреба на коскени графтови заради минимизирање на реконструктивниот морбидитет.

Остеокондензацијата е една од техниките која може да ја промени морфологијата на алвеоларната коска, со кондензација на коската во разни правци употребувајќи соодветни остеотоми.

Ортопедските хирурзи ја практикуваат остеокондензацијата од раните 1960', а во оралната имплантологија ја воведува Summers-1994/95 година, опишувајќи метод за зголемување на ширината на алвеоларната коска со цел елевација на подот на максиларниот синус²⁶.

„*Crestal split*„ техника е друга метода со која се постигнува проширување на постоечкиот алвеоларен гребен, а во основа се состои од правење на т.н. „greenstick„ фрактура на базата на алвеолата. Најголем бенефит од оваа техника е можноста што ја нуди да тенкиот алвеоларен гребен се прошири во доволна големина односно широчина за да се постават импланти без да се користи коскено графтирање⁴⁷.

Guided bone regeneration (GBR) или водена коскена регенерација се употребува за мали аугментативни процедури. Тоа е техниката при која коскената регенерација се зголемува со превенција на меко-ткивно враснување во коскениот дефект, преку примена на ресорптивни (колагени) и нересорптивни (метални или титаниумски) мембрани³¹.

Distraction osteogenesis (DO) на долгите коски кај деца во раст се користи веќе со децении за да се продолжи коската без коскен графт.

Во оралната и максилофацијалната регија се употребува како аугментативна техника со која се прави фрактура на коската што резултира со празен простор кој иницијално се затвора со калус а покасно зрее во коскено ткиво.

Дистракцијата на алвеоларниот гребен се иницира од вториот до седмиот ден од примарната остеотомија и се движи дневно од 0,25-0,5 mm, а се изведува во континуитет од 30 дена (со вкупна разлика од 4-7 mm) или подолго време во зависност од посакуваното коскено зголемување¹⁵⁷.

Согледувајќи ја комплексноста на коскениот регенеративен процес и можноста за користење на современите методи за реконструкција на алвеоларно-вличните дефекти, неопходно е познавање на овие техники и стратегии, како и својствата и карактеристиките на коскените графтови и супституенти кои ни стојат на располагање за конкретна намена.

Во зависност од влијанието врз остеогенезата, сите супстанции со различен ефект на коскената регенерација се класифицираат како:

- Остеоиндуктори – BMPs
- Остеопромотори – остеоактивни супстанции - протеини кои имаат способност на забрзана коскена регенерација. Тука спаѓаат: PRP , PDGF, TGF β и IGF
- Биоактивни полипептиди – биолошки модифицирани материјали.

Остеоиндуктор - Bone Morphogenetic Protein - BMP

Во 1965 година Marshall Urist¹⁸³ за прв пат опишува протеини екстрахирани од деминерализиран коскен матрикс, способни за пролиферација и диференцијација на мезенхималните клетки во остеопрогениторни клетки кои евентуално ќе формираат ново коскено ткиво.

Откритието на Urist како најинтригантниот модел за зголемување на локалниот коскен волумен и индукцијата на коскената формација е протеинот денес познат како *BMP (bone morphogenetic protein)*, а физиолошкиот процес кој го предизвикува е наречен „ феномен на остеоиндукција,..“

BMP е екстрацелуларен молекул кој се категоризира како морфоген поради способноста за рекапитулација на ембрионалната коскена градба и претставува дел од големата фамилија FR - TGF- β 1, со 30-40% хомологност во аминокиселинските секвенци како и другите членови од групата¹⁸⁴.

Во научните студии со рекомбинација на хумани форми од говедски извори, направени се обиди да се прочисти и подобро проучи молекулот на BMPs, па применувајќи ја оваа методологија денес повеќе од 15 видови хумани rhBMP се развиени и изолирани или денес лабораториски се продуцираат²⁵.

Употребата на BMPs како „идеален„ графт материјал кој не носи имунолошки или инфламаторен ризик и има потенцијал за брза остеоиндуктивност, брза остео-кондуктивност и брза осеоинтеграција е предмет на истражување на многу автори како есенцијален протеин во реконструктивната максилофацијална коскена регенерација^{17, 48, 121}.

rhBMP2 се покажа како извонредно ефикасен во хуманата коскена регенерација (Groeneveld⁷⁷ Howell^{88,89} Jung⁹⁷) и во заздравувањето на големи коскени дефекти во анимални студии – Inoda⁹¹ Cochran⁴⁸.

Според Lindholm^{119,120} предизвикот за негова употреба е во неговата брза апсорпција од околното ткиво, по што ефектите од BMPs во мали концентрации се мошне силни или „супер-физиолошки“, кои понекогаш може да предизвикаат и мекоткивна реакција од типот на едем или инфламација.

Според авторите концентрацијата и времетраењето за постигнување на компарабилна коскена регенерација ќе зависат од степенот на диференцијација на ткивата.

Со цел подобра апликација и манипулација се употребуваат различни ткивни носачи за BMPs од аллогена коска, преку калциум карбонат, калциум сулфат, колаген, фибрински лепак.

Најдобри резултати се постигнати со колагенот како најдобар носач материјал, но според некои автори колагенот не е остеоиндуктивен и е инсуфициентен во механичките карактеристики¹⁷⁰.

2.5. ПОДЕЛБА И КАРАКТЕРИСТИКИ НА КОСКЕНИТЕ ГРАФТОВИ И КОСКЕНИ СУПСТИТУЦИОНИ МАТЕРИЈАЛИ

2.5.1. Автографт или автоген коскен графт

Коскениот графт кој се трансплантира директно од една регија на индивидуалниот скелет (донор регија) во друг дел (реципиентна регија), се нарекува автоген коскен графт или коскен автографт (ABG).

Претставува „златен стандард“, меѓу коскените исполнувачи и како таков служи за компарација на успешноста на сите други графт материјали, бидејќи ги содржи трите елементи неопходни за генерација на коска, решетка или подлога за остеоиндукција, фактори за раст за остеоиндукција и прогениторни клетки за остеогенеза, т.е. според Вассаго¹⁸⁵ ги поседува истите биолошки и механички квалитети на базалната коска, со сите карактеристики на остеоиндуктивен потенцијал за коскена регенерација.

Основната предност од употребата на автогена коска се високиот остеоген потенцијал на виталните коскени клетки во заедништво со BMP, на кого и се должи остеоиндуктивноста на автографтот¹³³.

Генерално автогените коскени графтови може да бидат васкуларизирани или невакуларизирани. Првите се покомплексни за препарација и се сврзани со поголем морбидитет на донор местото.

Постојат две форми на неваскуларизиран слободен автоген коскен графт: кортикален и спонгиозен.

Buchard²⁷ (1983), ги сумирал трите основни разлики меѓу нив: спонгиозниот графт се реваскуларизира побрзо и комплетно во однос на кортикалниот; супституцијата на спонгиозниот графт вклучува фаза на апозиција на коскената формација по што следи фазата на ресорпција, додека кортикалниот графт се трансформира со супституционен процес; спонгиозниот графт има тенденција да се замени целосно со тек на време, додека кортикалниот графт останува како микстура од некротична и витална расположива коска.

Автогениот спонгиозен коскен графт предизвикува најуспешни и најпредвидливи резултати со најбрза реваскуларизација (Marx¹³³ 1994).

Автогениот коскен графт ја стимулира коскената регенерација преку 3 базични принципи:

- *Остеогенеза* – АВГ се состои од живи коскени клетки кои се наоѓаат на површината на графтоот и најмногу во нејзиниот спонгиозен дел.
- *Остеокондукција* – Графтоот обезбедува 3-димензионална структура која ќе овозможи регенерација на коскениот ткиво
- *Остеоиндукција* – мезенхимните клетки ќе се диференцираат во остеобласти под влијание на BMPs. (Goldberg / Stevenson¹³⁴, 1987).

Овие три принципи функционираат оркестрирано со помала или поголема партиципација..

Најголем волуменски извор на спонгиозна коска претставува предниот или задниот дел од илијачниот коскен гребен. Во кранио-максилофацијалниот скелет овие графтови се користат за реконструкција по виличните ресекции, алвеоларна аугментација или синус лифтинг интервенција (Boyne²⁶ 1980, Merckx¹³⁵ 2003), или кортикално-спонгиозни графтови комбинирани со аллопластични материјали за реставрација на континуирано големи дефекти во вилиците (Clokic⁴⁷ 2001).

Покрај екстраоралните донор местата како што се илијачната коска, проксималниот дел од тибиата, фемурот, поретко короноидниот процесус и зигоматичната коска^{99,100}.

Интраоралните извори се мандибуларната симфиза, рамусот или ретромоларниот дел а доколку се изведува имплантолошка интервенција наједноставна солуција за автоген коскен графт е внимателна екскавација на имплантното лежиште и собирање на коскените струготини во коскен колектор.

Интраоралните донор места се ограничени по квантитет, односно виличните коски нудат суфициентни извори за автогена коска, поради тоа што не секогаш се доволни да ја надокнадат изгубената коска, особено кога станува збор за екстендирани осеални лезии во максилофацијалната патологија⁹⁸.

Недостатоците на автогениот коскен графт, произлегуваат од интервенцијата на донор местото како дополнителната хируршка постапка која предизвикува зголемен морбидитет, поголема инциденца на инфекција, поголема крвна загуба и побавна рехабилитација на пациентот⁹⁹.

2.5.2. Хомологни коскени графтови – аллографт или аллоген коскен графт

Аллогениот коскен графт е невитално коскено ткиво од една индивидуа кое се трансферира, аплицира на друга индивидуа од ист вид.

Постојат три форми на аллогена коска: свежо замрзната коска (FDB), деминерализиран смрзнат сув коскен графт (DFDB) и деминерализиран коскен матрикс (DBM).

Претставуваат алтернатива на автографтовите, а се дефинираат како графтови меѓу индивидуи од ист вид, но со неидентична генетска композиција¹⁵.

Имаат хумано потекло од донор, при што аллографтоот најчесто доаѓа од коскените банки во сите три варијанти. Свежо замрзнатата коска денес ретко се употребува поради можноста за трансмисија на вирусни инфекции иако многу ретко постои - ризик од HIV контаминација, Hepatitis B и C, а опишан е и случај на инфекција со *Clostridium sordelli* (2001 год)⁴.

При процесот на припрема на DBM, овој проблем се надминува, па затоа тој е и најчесто експлоатиран од оваа група на графтови.

Со деминерализацијата на смрзната-сува коска за да се креира DBM, графтоот ја губи механичката јачина но во него се содржат остеоиндуктивни потенцијали како колаген и протеини меѓу кои и BMP⁵⁰.

DBM се инкорпорира со различни носачи како колаген или полимери, со конзистенција на спонгиозен гел. Во таков облик се користи за пополнување на парадонтални дефекти, презервација на алвеоларна коска по екстракција на забите, алвеоларна реконструкција, реконструкција во склоп на имплантолошки интервенции и поголеми коскени дефекти во виличните коски¹⁵.

Докажана е коскена регенерација по апликација на DBM со 50%-70% новокоскено ткиво по 12 недели, или споредени со ефектите на автогена коска (99%), наспроти DBM со (77%)¹¹¹.

DBM е логична алтернатива на автогена коска, но сепак ги нема истите карактеристики на клетките и протеините како индивидуалната коска, што има влијание во формирањето и квалитетот на новоформираното коскено ткиво²⁰.

Аллографтните ткива се третираат со ткивно замрзнување, γ зрачење, електронска радијација или со етилен оксид и денес најчесто се користат сами или во комбинација со други материјали. Нивниот главен недостаток се однесува на високата цена на чинење.

2.5.3. Ксенографти

Се дефинираат како ткивен графт меѓу два различни вида – се изолираат од еден вид и се употребуваат во реципиентна регија на друг вид.

Се произведуваат од говедски коски но имаат и корална структура¹⁵⁴.

Ксеногените материјали беа популарни во 1960' тите години, но објавените случаи на развој на автоимуни заболувања од говедската компонента (Buchardt²⁷ 1983), ги повлече од употреба. Нивната репопуларизација почнува од 1990' тите по развојот на методата за депротеинизација на коскените партикли, каде протеините и другите органски материи се отстрануваат со специјални техники¹⁹.

Дилемата околу безбедноста за употреба на ксенографтите се однесуваше на прашањето за евентуална трансмисија на говедска спонгиоформна енцефалопатија.

Денес производството на овие материјали се изведува преку процесите на двојна депротеинизација, со што оваа компликација е надмината и докажана е како неоснована – Wenz и сор¹⁹⁵ 2001 год.

Ксенографтите содржат интерконективни пори, кои предизвикуваат брза ревакуларизација и формирање на колагени фибрили, односно тие функционираат како прекурсори на осификацијата.

Остеобластите кои продуцираат нова коска по што следи процесот на минерализација, се депонираат на површината на гранулите¹³⁹.

Специфичната микроструктура која е слична на анорганскиот дел од хуманата коска, по апликација во домаќинското ткиво ги претвара во остеокондуктивни материјали подобни за реконструкција на помали дефекти со цел презервација на коската (Merxh et al¹³⁶, Valentini et al¹⁸⁶ 1998) но се користат и за поекстендирани осеални дефекти¹⁶.

Ксеногените коскени графтови во орофацијалната регија примената ја остваруваат за исполна на осеални дефекти во вилчните коски по цистектомии, апикотомии, синус лифтинг процедури, аугументација на коската како припрема за имлантација, сами или во поново време во комбинација со биолошки супстрати-фактори на раст^{33, 34, 84, 85}.

Особено голем е интересот за овој тип материјали во парадонталната хирургија во комбинација со GTR^{116, 212, 213}, а во литературата честопати се среќава нивна комбинација со автографти или аллографти за синус елевации.

Ксенографтите споро се супституираат во хуманата коска, процес кој трае најмалку 18 месеци или повеќе години²¹³.

За недостаток се смета нивната физичка форма во вид на гранули или прашок, поради што потребна е апликација на мембрани да го задржи материјалот во посакуваната положба (Zitzman et al.²¹² 1997).

2.5.4. Синтетски коскени супституенти - аллопласти

Се синтетски добиени графт материјали кои немаат хумано или животинско потекло. Разновидноста се должи на нивниот состав кој може да биде од керамичко, биоактивно стакло и биоразградливи полимери.

Според статистичките податоци, 10% од коскените графт постапки кои се изведени во светот отпаѓаат на оваа група материјали¹⁸⁵.

Аллопластите имаат остеокондуктивен и остеоинтегративен потенцијал и служат како решетка околу која се формира нова коска.

Овие материјали не може да индуцираат создавање на нова коскена формација бидејќи немаат клеточни или прекурсорни клетки кои ќе ја промовираат остеоиндукцијата. Затоа имаат пасивна улога на графт екстендери¹⁷⁵.

Синтетски произведениот *калциум хидроксиапатитот (НА)* има потекло од минералниот скелет на морските алги кои се припремаат како микропорозни гранули со хидротермална процедура¹³⁷.

Керамичките препарати се високо биокомпатибилни и кога се аплицираат до здрава коска остеоидите се секретираат директно на површината на керамиката во отсуство на меко-ткивна површина. Последователно, остеоидите минерализираат што резултира со нова коскена ремоделација.

Порозноста на НА дозволува пролиферација на фибро-васкуларно ткиво, што има за последица стабилизација на графтоот без микродвижења (Kenney и сор¹⁰⁷).

Новото коскено ткиво враснува меѓу партиклите, па тие стануваат интегрална компонента на коската.

HA има солидна клиничка апликација во решавањето на атрофијата на алвеоларни гребени, синус лифтинг интервенции (Stoelinga¹⁷⁵1986, Bifano¹⁸1998), иако тенденцијата за грануларна миграција и тука е присутна и претставува технички проблем.

Szabo¹⁷⁶ преку 5 годишно следење на коскениот регенеративен процес по апликација на HA аплициран во хумана коска кај 29 пациенти оперирани од 9 кератоцисти, 16 радикуларни цисти, 3 трауматски цисти и еден одонтом. потврдува радиографски, клинички и хистолошки зголемена квантитативна коскена димензија.

Негативните особини на овие материјали произлегуваат од цврстината на чистиот хидроксиапатит кој е тврд како керамика, се ресорбира многу споро, па во коската се детектира неколку години.

Хистолошките студии покажуваат дека HA може и да не се ресорбира комплетно и последователно да не осифицира наполно, туку да остане инкапсулиран со фиброзно ткиво¹⁸.

Покрај HA, постојат три други типа керамички материјали за исполнување на коскени дефекти: трикалциум фосфатна керамика- TCP, биоактивно стакло и калциум сулфат.

Трикалциум фосфатната керамика (TCP), е слична на HA и во стоматологијата се употребува од раните '70 години во конзистенција на паста, гранули или блокови, кои демонстрираат способност на биокомпатибилност и биоразградивост.

Клиничкиот недостаток се однесува на непредвидливиот процент на биоресорпција¹⁴⁰.

Посовремена класа на калциум фосфатот е *калциум фосфатниот цемент*, добиен со растворување на калциум фосфатните гранули во адекватна солуција на собна температура, при што се постигнува зголемена биорастворливост на цементот наспроти HA, иако и тој се детектира во коската до 2 години од апликацијата⁵⁵.

Во оваа група спаѓа и *калциум сулфатот* познат како „*Plaster of Paris*„ -биоактивен е и ресорптивен по 30-60 дена, со одлична биотолеранција - Kim и сор^{109,110}.

Биоактивното стакло е биолошко активно силицилатно стакло (составено од силико-фосфатни ланци), кое во стоматологијата се употребува како реставративен материјал (глас јономер цемент).

Материјалите имаат способност хемиски да се врзат со коската (Merckx и сор.¹³⁶ 2003), но високите модули ја прават нивната апликација лимитирана, со употреба во комбинација со полиметилметакрилат – како биоактивен коскен цемент.

Биоактивното стакло успешно се употребува во третманот на парадонтални коскени дефекти (Yukna^{207,208} 2001).

2.5.5. Други биоактивни молекули - Биоактивни Полипептиди

Претставуваат посебна категорија на биоактивни молекули, кои не се класифицираат ниту како остеоиндуктори ниту како остеопромотери, бидејќи ги поседуваат обете функции.

Новата група на коскени графт субституенти, се всушност комбинација на коскен графт материјал и/или фактори на раст кои ги користат бенефициите на разновидноста од материјалите.

Во комбинација може да се најдат и колаген/керамички и колаген/керамички/автографтни композити кои автентично ја репродуцираат композицијата на природната коска²⁰⁷.

Три најчесто употребувани биолошки модифицирани графт материјали се: Emdogain и Rep-gen.

Emdogain-от е емајлов матрикс протеинско богат гел екстрахиран од свински заби. Емајловиот матрикс протеин се секретира од Hertwig-овите епителни клетки кои се одговорни за иницијацијата на создавање на ацелуларен цемент на денталниот корен. Во периодонталните дефекти, фибробластите ги трансформира во цементобласти кои формираат нов припој на ткиво на површината на коренот.

Последната категорија од биоактивни молекули е полипептидната група.

Два кратки аминокиселински пептидни ланци ја демонстрираат коскената активност и познати се како *P-15* и *OSA-117MV*. Во *in vitro* студиите, утврден е индуктивниот потенцијал и потенцијалот за коскен раст на *P-15*, но неговата примена засега се однесува на хируршкиот третман на парадонтални коскени дефекти²⁰⁷.

OSA молекулот е дури и помал од претходниот и е откриен во релација со третманот на остеопороза, каде го изразува својот ефект.

Новите материјали за исполна на коскените дефекти се произведуваат и тестираат по принципите на т.н. „ткивен инжињеринг„.

Поимот „ткивен инжињеринг„ се употребува да ја опише *in vitro* (изградбата на ткивата во лабораторија, за покасна нивна хумана примена) и *in vivo* употребата на анимални модели и хумани субјекти за сите хибриди од биоматеријали ²⁰².

Овој поим се користи за сите процедури кои се осмислени да остварат регенерација со помош на ткивни фактори, медијатори или биолошки матрици, односно подразбира апликација на биолошки, хемиски и инжињерски принципи за репарација, регенерација или ремоделација на живото ткиво ползувајќи биоматеријали, клетки и фактори на раст.

Потрагата за „перфектен„ графт материјал фокусиран на коската и коскените супституенти, допринесе да во нив се интегрираат *биолошки модификатори*, кои се претставени како супстанции кои ја зголемуваат индивидуалната способност за регенерација и супстанции кои ја фаворизираат остеогенезата ¹⁵⁰.

Биоматеријали се „биолошки супституенти„ од кои може да се изработуваат „биолошки резервни делови„. Тие не смеат да делуваат антигено, а задолжително потребно е да успешно ја индуцираат остеогенезата, т.е. да имаат остеоиндуктивен потенцијал.

Со комбинација на трите клучни елементи: решетка (матрица), сигнални молекули- FR и клетки, ткивниот инжињеринг генерално ја остварува ткивната регенерација ¹¹⁸.

Хибридите за коскена регенерација се состојат од порозен матрикс во кој коскените медуларни клетки ќе може да растат. Хуманите коскени медуларни клетки атхерираат на порозни корални матрици од HA и TCP.

Коралната решетка со *in vitro* експандираните стромални клетки се употребува за добивање на артефицијална коска по пат на ткивниот инжињеринг ¹²³.

FR инкорпорирани во желатински препарати се произведуваат и тестираат на животински модели во рамките на ткивниот инжињеринг, со цел на забрзана коскена регенерација ¹⁵⁰.

Стем клетките се употребуваат во медицински цели за директен контакт со живо ткиво и биолошки течности и се наменети за терапија, аугментација или замена на ткива, органи или функции во телото ²⁰².

Денешната комерцијална препарација на супститционите материјали оди дотаму што се дизајнираат продукти за специфична, конкретна апликација и намена.

Некои од нив се конструирани така да го максимизираат просторот за коскено враснување, додека други обезбедуваат „решетка,, и спремно достапни аноргански компоненти на коската во која репаративните клетки можат да ги искористат.

Аугментативните материјали кои се користат за третманот на коскени дефекти покрај основните хемиски и физички карактеристики кои ги имаат и се однесуваат на нивната растворливост во телесните течности, трансформацијата, модулацијата и ресорпцијата мора да бидат напoлно безбедни т.е. да не носат никаков ризик од инфекција, имунолошки ризик, физиолошка нетолеранција или инхибиција на “*restitutio ad integrum*”^{119,121}.

Во оро-фацијалната регија дозволено е користење на оние материјали чие делување на хуманите ткива е тестирано, разјаснето и одобрено а нивната примена медицински оправдана²⁰².

2.5.6. *Остеоактивни супстанции - Фактори на раст*

Остеоактивна супстанца е секој материјал кој има способност да ја стимулира депозицијата т.е. создавањето на коска.

Факторите на раст (FR) претставуваат биолошки активни полипептидни молекули кои се класифицираат како остеоактивни супстанции³⁷.

FR се природни високо специјализирани комплексни протеини од приближно 6 до 45 Kd (кило далтони), кои како медијатори директно или посредно го регулираат растот на клетките и ткивата со критична улога во стимулацијата и регулацијата на телесно-ткивното зараснување на раните⁴¹.

Претставуваат разнородна фамилија од системски произведени хормони преку кои комуницираат клетките на мали меѓуклеточни растојанија и како такви се регулаторен клуч во физиолошките процеси на клеточно ниво - митогенезата, хемотаксата, диференцијацијата, пролиферацијата и метаболизмот на клетките¹⁰⁸.

FR кои се наречени *цитокини* имаат лимфоцитно потекло, а претставуваат протеини кои се ослободуваат од една клеточна популација во контакт со специфичен антиген за потоа да ја превземат улогата на интрацелуларни медијатори со учество во нормалните физиолошки процеси и биолошки активности како DNK синтеза, клеточна пролиферација итн⁴⁴.

Други фактори на раст се опишани како *морфогени*. Тоа се супстанции кои се содржат во ембрионалните ткива и влијаат на еволуцијата и развојот на формата, обликот или растот на ткивата ⁴¹.

Постојат и т.н *митогени* FR, кои ја индуцираат бластната трансформација преку регулација на DNK, RNK и протеин синтезата ²⁴.

Медицината денес познава повеќе од 30 фактори на раст од кои следните се сметаат за посебно значајни за мекоткивната и коскената регенерација:

Фактори на раст

- PDGF (*Platelet derived growth factor*)
- TGF- α β (*Transforming growth factor alpha & beta*)
- EGF (*Epidermal growth factor*)
- FGF (*Fibroblast growth factor*)
- IGF (*Insulin growth factor*)
- PDEGF (*Platelet derived epidermal growth factor*)
- PDAF (*Platelet derived angiogenesis factor*)
- VEGF (*Vascular endothelial growth factor*)
- IL-8 (*Interleukin-8*)
- TNF- α (*Tumor necrosis factor alpha*)
- CTGR (*Connective tissue growth factor*)
- GM-CSF (*Granulocyte macrophage colony stimulating factor*)
- KGF (*Keratinocyte growth factor*)

• **Platelet Derived Growth Factor- PDGF $\alpha\alpha$, PDGF $\beta\beta$, PDGF $\alpha\beta$**

Структура – претставува гликопротеин и спаѓа во фамилијата на катјонски хомо и хетеродимери од дисулфидни А и Б полипептидни ланци со приближно 100 аминокиселински делови.

Карактеристики – молекуларна тежина = 30 Kd, 1200 молекули на PDGF во секој тромбоцит, има 6×10^{-17} g PDGF во секој тромбоцит.

Извор – тромбоцити, макрофаги, ендотелни клетки, мазни мускулни клетки и др.

Целни рецептори – фибробласти, мазни мускулни клетки, глијални клетки.

Специфична активност:

- Ја стимулира митогенезата на фибробластите и мазните мускулни клетки
- Ја стимулира ангиогенезата
- Ги стимулира неутрофилите и макрофагите
- Ја стимулира хемотаксата на мезенхималните стем и ендотелни клетки
- Учествува во диференцијацијата на фибробластите и остеобластите
- Ја стимулира синтезата на колаген и активноста на колагеназата
- Супер регулатор е на другите фактори на раст

Во тек на 30 години од неговото откритие, PDGF е еден од најиспитуваните FR, почнувајќи од неговата генеза, структура и влијание од ембрионалниот развој преку ткивната регенерација, па се до неговата евентуална улога во развојот на некои заболувања (атеросклероза, фибротични заболувања и малигноми) ¹¹⁸.

PDGF освен во тромбоцитите и мегакариоцитите се синтетизира од многу различни клеточни типови: фибробласти, кератиноцити, плацентарни цито-трофобласти, васкуларни мазни мускулни клетки, васкуларни ендотелни клетки, астроцити, неурони, макрофаги, и др. Синтезата се зголемува како одговор на надворешни стимули, како при експозиција на низок кислороден притисок, тромбин или стимулација на други FR и цитокини.

Експресијата на PDGF-A се зголемува во хуманите утерини мазни мускулни клетки во тек на физиолошка хипертрофија на утерусот во тек на бременост .

PDGF има важна функција и во ембриогенезата, особено во развојот на бубрезите, CNS, респираторниот систем и крвните клетки. Во овие органи и системи сврзните ткивни клеточни видови се зависни од PDGF, вклучувајќи ги алвеоларните фибробласти, глијалните клетки и други клеточни видови ³².

PDGF изоформите го остваруваат нивниот ефект на таргет клетките преку активирање на два структурно слични протеини – (tyrosine kinase) рецептори – α и β .

α рецепторот со висок афинитет ги спојува А и В ланците од PDGF, додека β -рецепторот ги спојува само В ланците. Така PDGF-AA индуцираат $\alpha\alpha$ рецептор хомодимер и PDGF-AB $\alpha\alpha$ рецептор хомодимери или $\alpha\beta$ рецептор хомодимери и PDGF-BB сите три комбинации на α и β рецептори ⁹⁰.

PDGF е основен хормон кој се наоѓа во секоја ранлива површина, иницирајќи ја регенерацијата на мекото и коскениот ткиво.

Во заздравување на мекото ткиво го изразува својот ефект преку реепителизација, ангиогенеза и екстрацелуларната матрикс депозиција⁴¹.

Хемотаксично карактеристичен е за фибробластите и мазните мускулни клетки, неутрофилите, моноцитите и макрофагите а последните воедно ги стимулира да секретираат други FR кои се од значење во другите фази на процесот на зараснување⁹⁰.

PDGF е потентен митоген (тригер за зголемениот број на клетки), ангиоген (создава нови крвни клетки) и претставува супер регулатор на другите фактори на раст (ја забрзува фибробластната и остеобластната функција, клеточната диференцијација и го зголемува ефектот на макрофагите)¹⁸².

Евидентна е улогата на PDGF во стимулацијата на продукцијата на неколку матрикс молекули како фибронектин-клеточен адхезивен молекул кој учествува во целуларната пролиферација и миграција во тек на зараснувањето, колаген, протеокликани и хијалуронска киселина. На тој начин своја улога има и во фазата на ремоделација преку контракцијата на раната која му дава цврстина на новоформираното ткиво⁹⁰.

При взаемно дејство со IGF, PDGF покажал способност за зголемена коскена регенерација во алвеоларни и дефекти сврзани со дентални импланти (Giannobile и сор⁷⁰, 1996/97, Howell и сор⁸⁹ 1997).

• **Transforming Growth Factors (TGF β 1 i TGF β 2)**

Оваа фамилија на фактори за раст вклучува вкупно 47, од кои 13 коскени морфогени протеини (BMP).

Извор – тромбоцити, макрофаги, лимфоцити, коска и повеќето ткива

Целни рецептори – сите клетки

Специфична активност:

- Ја забрзува клеточната митоза и диференцијација на сврзното ткиво и коската
- Ги стимулира моноцитите да секретираат FGF, PDGF, (TNF-a) и Interleukin-1
- Ја стимулира фибробластната хемотакса и пролиферација
- Потентен стимулатор е и на колаген синтезата
- Врши инхибиција на остеокластите

TGF β 1 припаѓа на истата фамилија како и BMP и докажано е неговото учество во сите фази на коскено то зараснување.

За време на инфламаторната фаза во регенеративниот процес, него го ослободуваат тромбоцитите а тој ја стимулира мезенхималната клеточна пролиферација.

Хемотаксичен е за остеобластите, ја стимулира ангиогенезата и ја ограничува остеокластната активност во фазата на реваскуларизација⁴⁰.

TGF β 1 и TGF β 2 се инволвирани во генералната сврзно-ткивната репарација и коскена регенерација. TGF β ја стимулира хемотаксата на фибробластите, како и продукцијата на колаген и фибронектин во клетките, односно TGF β ги активира фибробластите да формираат проколаген, кој се депонира како колаген во раната.

Од друга страна пак ја инхибира колагенската деградација со намалување на протеазите преку зголемување на протеазните инхибитори, односно ја фаворизира фиброгенезата¹⁸⁰.

TGF β 1 ја зголемува синтезата на коскениот матрикс, инхибирајќи го колагенот тип II, а го фаворизира создавањето на колаген тип I.

Во фазата на ремоделација има влијание во трансформацијата на коскените клетки (Roberts & Sporn¹⁵⁶1993).

TGF- β во високи концентрации може да има двоен ефект изразен како супресија на пролиферацијата и остеобластната диференцијација (Schliephake¹⁶⁷2002).

Sándor¹⁶⁰ смета дека TGF- β може да биде дури и поефикасен од BMP во тие ситуации каде е потребно и се очекува забрзување на коскениот раст отколку фаворизирање на коскената индукција.

Комбинациите со BMP го прави TGF- β остеопротер¹⁸².

TGF α - Transforming Growth Factors α

Извор – активирани тромбоцити, макрофаги и кератиноцити

Целни рецептори – епителни клетки, фибробласти, ендотелни клетки

- Го стимулира растот на мезенхималните, епителните и ендотелните клетки
- Ја стимулира ендотелната хемотакса.

• **VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)**

- Ја стимулира ангиогенезата
- Хемотаксичен е за остеобластите

• **FGF (Fibroblast growth factor)**

- Ја стимулира ангиогенезата
- Ја стимулира ендотелната клеточна пролиферација
- Ја стимулира колаген синтезата

- Ја стимулира контракцијата на раната
- Ја стимулира матрикс синтезата
- Ја стимулира епителизацијата

- **IGF (Insulin like Growth Factor)**

Извор – плазма, хепар, фибробласти

Целни рецептори – фибробласти, ендотелни клетки, фетални ткива

Ја зголемува остеобластната митоза и стимулатор е на коскената изградба преку зголемено создавање на екстраклеточен матрикс

- **EGF – (Epithelial Growth Factor)**

Извор – епителни клетки

Целни рецептори – фибробласти, епителни клетки

- Се ослободува при тромбоцитната дегранулација

- Ја стимулира реепитализацијата, ангиогенезата и активноста на колагеназата.

* * * *

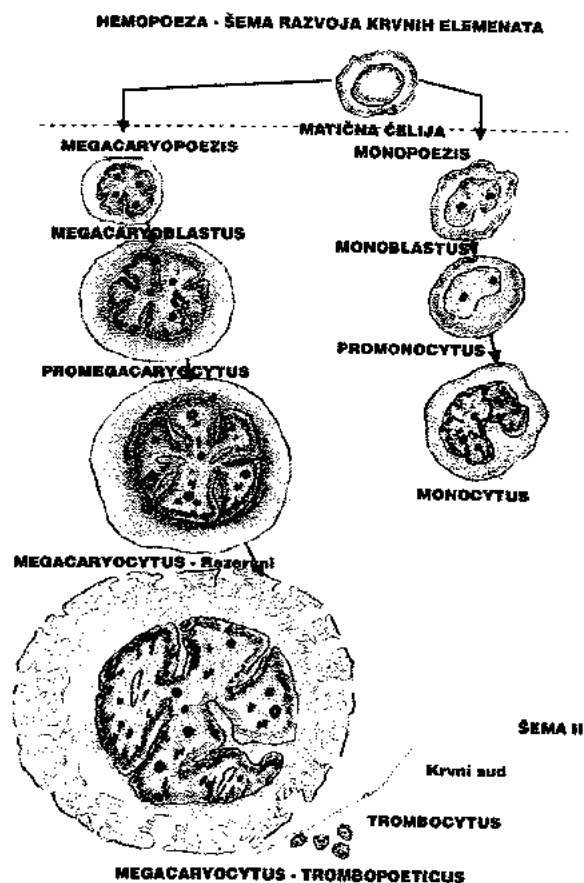
Факторите за раст се наоѓаат во α – гранулите на тромбоцитите и се ослободуваат во тек на нивната дегранулација, што се случува при формирање на тромбоцитен чеп како иницијација на ткивната повреда и нејзиното заздравување.

Во формирањето на коагулумот примарна улога имаат тромбоцитите.

Нормалните тромбоцити се мали дисковидни клетки без јадро за репликација со големина од 1,5 до 2 μm во дијаметар и 0,5 до 1,0 μm во дебелина со волумен од бцл. Тромбоцитите се создаваат од цитоплазматските делови на мегакариоцитите, кои нормално се наоѓаат во коскената срцевина⁶⁹.

Од секој мегакариоцит се издвојуваат околу 3000-4000 тромбоцити со време на создавање од 5-8 дена, а потоа се ослободуваат во циркулацијата каде се наоѓаат околу десетина дена и се распаѓаат во слезенката¹³⁴.

Нивниот број во циркулацијата нормално изнесува околу $250 \times 10^9 / \text{L}$, во граници од $150-400 \times 10^9 / \text{L}$.



Сл.2. Хемопоеза на тромбоцитите – шематски приказ
(Histoloski parktikum-Radujkovic-Kuburovic 1996)

Функциите на тромбоцитите се повеќенаменски и се однесуваат на одржување на хемостазата, учествуваат во коагулацијата на крвта, во фагоцитозата, во транспортот на хемиски активни материи и ткивната регенерација.

Во циркулацијата се движат слободно без адхезии на ѕидовите на крвните садови и без агрегација со другите тромбоцити ¹³⁴.

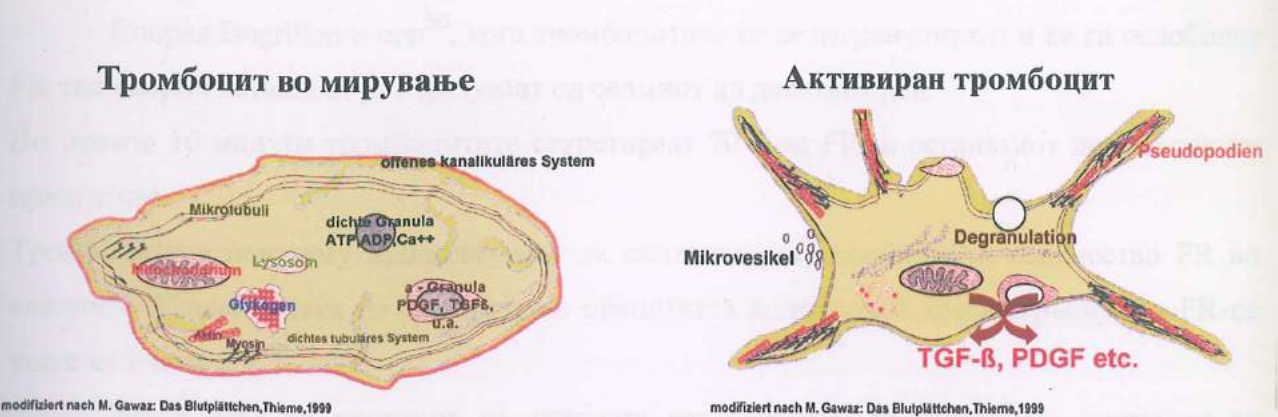
При повреда на крвните садови и експозицијата на субендотелното ткиво, тромбоцитите се активираат, добиваат сферична форма и пуштаат псевдоподии преку кои се адхерираат на ѕидовите од крвните садови и меѓусебно.

Тромбоцитите еднаш активирани, се дегранулираат и ослободуваат три типа на гранули (α гранули, густи гранули и лизозоми).

Густите гранули содржат нуклеотиди како adenin и guanin и амини како serotonin, thromboxane и histamin, а лизозомите содржат протеази и катјонски протеини.

Сите тие водат кон формирање на фибрин.

Во ваква нерастворлива средина, тромбоцитите ги ослободуваат FR¹⁸¹.



Сл. 3. Шематски приказ на тромбоцит во мирување и по дегранулација- Gawaz M, 1999

Најважен извор на FR во тромбоцитите се ***alpha* гранулите** кои покрај нив содржат и:

- 1) **адхезиони молекули** (P-selectin, Platelet endothelial cell adhesion molecule1, Glycoprotein IIb/IIIa, von Willebrand фактор, Thrombospondin-1, Vitronectin, Fibronectin),
- 2) **митогени фактори на раст** (PDGF, VEGF, TGF- β , FGF, PDEGF, PDAF, PF-4, PAF, IGF),
- 3) **коагулациони фактори** (Fibrinogen, Plasminogen, Protein S, Kininogen, Factor V, VII, XI, XIII) и
- 4) **протеазни инхибитори** (C1 inhibitor, Plasminogen activator inhibitor-1, Tissue factor pathway inhibitor)¹¹⁸.

Познати се многу активатори на тромбоцитите од кои некои се содржат во нив (колаген, тромбин, тромбоксан A₂, аденозин фосфат (AP).

Инхибиторите на тромбоцитната активност делуваат преку блокада на различни рецептори на тромбоцитната површина, а меѓу нив се некои од коагулационите фактори, ADP рецептор инхибитор и аспирин²³.

Комплетното ослободување на факторите за раст не се случува само со тромбоцитната фрагментација.

FR се екструдираат и преку клеточната мембрана каде хистонските и карбохидратните ланци се придодаваат кон нив за да ја комплетираат нивната единствена хемија и да ги направат “активни” фактори на раст⁴⁶.

Според Dugrillon и сор⁵⁶, кога тромбоцитите ќе се дегранулираат и ќе ги ослободат FR тие својата активност ја изразуваат од седмиот до десетиот ден.

Во првите 10 минути тромбоцитите секретираат 70% од FR, а останатиот дел во тек на првиот час.

Тромбоцитите понатаму продолжуваат да синтетизираат вообичаено количество FR во следните 8 дена додека не изумрат, но прецизната количина и концентрација на FR се уште не е позната³⁸.

Значи дека во процесот на ткивната регенерација, тромбоцитите примарно се вклучени преку формирањето на крвниот коагулум и ослободувањето на факторите на раст¹⁸⁰.

Во здраво коскено ткиво FR учествуваат во физиолошкиот процес на ремоделација.

При повреда или оштетување на коската, тие го контролираат регенеративниот процес. Потекнуваат од повеќе извори - од самата коска, од коскените клетки –остеобластите и од имунокомпетентните клетки во раната – тромбоцитите и макрофагите³⁶.

Денес се знае дека секој фактор за раст поединечно има способност да индуцира единствен специфичен одговор преку кој има свој допринос во заздравувањето и консолидацијата на раните, но се уште треба многу да се работи на ова поле бидејќи егзактниот механизам на дејство на сите учесници – FR на ткивното зараснување се уште се недоволно проучени и јасни⁴⁶.

FR може да се издвојат и на други начини, преку фибриноген преципитација (сепарација со центрифугација на крвните елементи и концентрација од фибриноген), криопреципитација (концентриран фибриноген од плазмата прво се замрзнува па потоа се центрифугира) или со различни хемиски средства (амониум сулфат, етанол, полиетилен гликол).

2.6. ПЛАЗМА БОГАТА СО ТРОМБОЦИТИ (Platelet Rich Plasma – PRP)

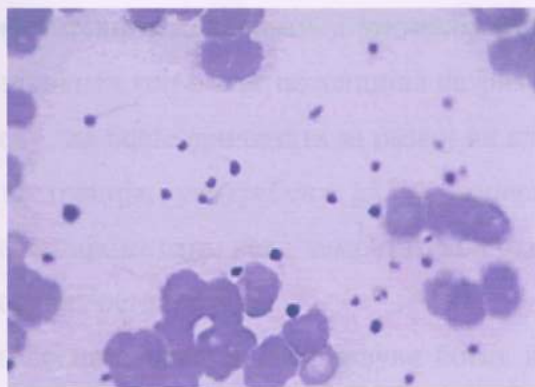
Клинички најлесен и најдостапен начин да се добијат PR е нивна изолација преку припрема на Плазма богата со тромбоцити или PRP како што повеќето автори ја нарекуваат.

Во литературата се среќава и под различни други термини: PRP – гел, автоген тромбоцитен гел, PRP – коагулум, плазма богата со фактори на раст (PRGF) или модифициран концепт на тромбоцитно богат фибрин-PRF.

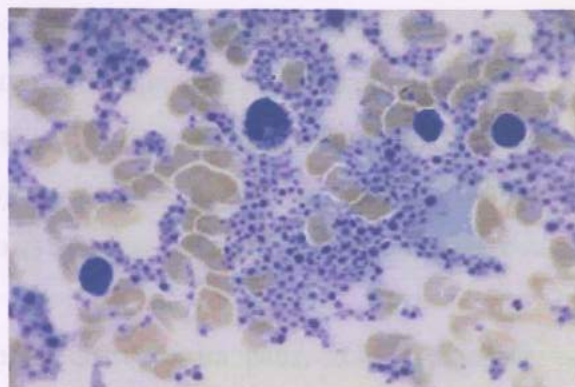
Конфузијата во номенклатурата на крвните продукти кои се користат како тромбоцитна концентрација за ткивна регенерација систематизирани се во техничкиот водич на American Association of Blood Banks⁸.

Како најсеопфатен и најшироко употребуван во литературата, ќе го користиме терминот PRP.

PRP се дефинира како „автологна концентрација на хумани тромбоцити во мал волумен на плазма,,(Marx и сор¹²⁹), или PRP е токму тоа што името го сугерира, компонента на крвта во која тромбоцитите се концентрирани во лимитиран волумен на плазма со тромбоцити во концентрација од 95%, со мала количина на еритроцити – околу 4% и 1% леукоцити.



Сл.4. Нормална густина на тромбоцити во периферна крв (Gimsa боенје ×10)



Сл.5. Густа концентрација на тромбоцити во PRP

- Marx et al 1998

Нормално пропорционалниот однос на плазмата во крвта изнесува 55% од целокупниот волумен и се состои од вода, крвни протеини, аноргански соли и нутритивни елементи а служи како транспортен медиум за липиди, гликоза, метаболни деградациони

продукти, карбон диоксид и кислород; Делот кој отпаѓа на крвните клетки е 45% со преминација на еритроцити, па потоа тромбоцити и леукоцити ⁶⁹.

Во крвниот коагулум тој сооднос процентуално изнесува 94% еритроцити, околу 5% тромбоцити и помалку од 1% леукоцити ¹³⁴.

Припремата и употребата на фибринскиот лепак не претставува новина во медицината.

Во 1990 година Gibble и Ness ⁷¹ го претставуваат фибринскиот лепак како биоматеријал кој е развиен како одговор на потребата за хемостатско средство со адхезивни својства кое адхерира на ранлива површина и го контролира крварењето, односно делува хемостатски во тек и по хируршката интервенција.

Фибринот пред се има протективна улога на коагулумот, превенирајќи ја предвремената леукоцитна миграција и последователната деградација на коагулумот ⁵².

PRP е автологна модификација на фибринскиот лепак за локално зголемување на концентрацијата на тромбоцити и преку нив за ткивни иницирачки фактори- FR ¹²⁹.

Анализирајќи ги FR присутни во коагулумот, научниците го потврдија нивното критично значење и непосредно влијание на ткивната регенерација, па во таа смисла крвните компоненти-тромбоцитите кои се дел од природниот процес на заздравување, медицинската наука почна да ги препознава и применува не само како учесници во хемостатскиот механизам и употребувани во својство на хируршки адхезиви, туку како компоненти кои имаат потенцијал на физиолошки акцелерирана регенерација ³⁷.

Токму таа беше причината за развој на клиничката PRP технологија како автологна крвна секвестрација, употребена да се концентрираат тромбоцитите за имедијатна ткивна апликација не само како хемостатско средство туку како средство за забрзана мекоткивна и коскена регенерација.

Автологната плазма претставува богат извор на фактори на раст, кои го поддржуваат мекоткивното и коскеното заздравување, тогаш кога е потребна забрзана регенерација.

PRP му дозволува на организмот да ја искористи предноста за нормално физиолошко заздравување на раните со забрзано темпо, па нејзината апликација е врзана за ефективна индуцирана ткивна репарација и регенерација ⁴³.

Примената на PRP предизвикува позитивен клеточен одговор кој води до побрза и поефикасна коскена и мекоткивна регенерација а која директно е зависна од концентрацијата на PDGF и TGF β како и на другите фактори на раст.

Припрема на PRP

PRP се добива од автологна крв по принципите на центрифугација и клеточна сепарација. Крвта се антикоагулира во три базични компоненти - еритроцити, тромбоцитно сиромашна плазма – platelet poor plasma (PPP), и PRP– platelet rich plasma, плазма богата со тромбоци.

Користејќи плазмо-ферезна техника постојат повеќе системи за припрема на PRP, рангирани од комплаксни до многу едноставни кои според намената користат различна количина на крв (од цела единица крв 450 ml до 40 ml).

Крвта се зема од голема периферна вена-најчесто кубиталната вена на пациентот.

На земениот материјал се додава антикоагулантно средство, citrate-phosphate-dextrose (CPD).

Изборот на антикоагулантното средство е важен од причина што некои антикоагуланси може да ги фрагментираат или прерано да ги активираат тромбоцитите⁸⁰.

PRP се припрема со две центрифуги, со голема брзина т.н.,hard spin,, и центрифуга со мала брзина „soft spin,, кои во зависност од методологијата на припрема се менуваат по редослед.

По добивањето на PRP се препорачува таа да се искористи во наредните 6 часа, бидејќи е стабилна во антикоагулирана состојба и стерилна е во тек на 8 часа.

Времетраењето на препаратацијата на PRP е од 20-30 минути, во зависност од апаратот и методологијата на припрема⁷³.

Автологната PRP содржи високи концентрации на тромбоцити и фибриноген на кои кога ќе им се додаде активатор - говедски тромбин (10,000 единици) и 10 ml од 10% калциум хлорид, се формира гел во кој се активираат α гранулите на тромбоцитите и се ослободуваат FR¹³⁰.

Освен факторите за раст во PRP се содржат и други клеточни компоненти.

Целуларни компоненти на PRP

- FR
- Histamin, Serotonin, Thromboxane A2 и др.вазоактивни и хемотактични медијатори
- Неутрофилни леукоцити - имаат микробициден ефект
- Моноцити, макрофаги --.мобилни клетки кои мигрираат кон меките ткива

- Фибриноген – за хемостаза
- Фибробласти – продуцираат колаген, ретикуларни влакна, glycosaminoglycan, glycoprotein
- Ендотелни клетки – претставуваат пермеабилна бариера, вазодилататори, вазоконстриктори, ја регулираат инфламацијата и имунитетот
- Кератиноцити – како бариерни клетки

Концептот на употреба на PRP

Во 1994 год. Tayarongsak и сор¹⁷⁸ за прв пат презентирале нова идеја за додавање на аутологен фибрински адхезив на спонгиозна коска при мандибуларна реконструкција.

Тие идентификувале рана радиографска коскена консолидација и зголемена активност на остеокомпетентните клетки во имплантираниот графт материјал кај 33 пациенти.

Сепак за пионери и промотери на клиничката употреба на PRP во максилофацијалната и оралната хирургија се сметаат Marx и Whitman со соработниците.

Во 1997 година, Whitman¹⁹⁶ за прв пат прави периоперативна припрема на тромбоцитно богат гел и го опишува неговиот ефект на забрзана ткивно – коскена регенерација по орално хируршки интервенции.

Авторите ја нарекуваат PRP „аутологна алтернатива на фибрински лепак,, со таа разлика што PRP гелот содржи повисока концентрација на тромбоцити и фибриноген.

Whitman и сор. споменуваат повеќе оралнохируршки процедури во кои PRP рутински ја користат со одлични клинички резултати-аблативни хируршки интервенции, мандибуларни реконструкции, расцепи на непца асоцирани со оро-антрални/оро-назални фистули, синус лифтинг процедури, латерализација на n. alveolaris inferior и при поставување на ендоосеални дентални импланти.

Една година подоцна Marx и сор¹²⁸(1998) го зголемија клиничкиот интерес за тромбоцитниот гел и факторите на раст, со првата пообемна клиничка хумана студија која вклучува 88 пациенти кај кои е направена коскена аугументација по мандибуларна ресекција, изведена по тумор екстирпација без радиотерапија.

Пациентите по принципот на рандомизација се поделени во две групи од кои првата добива PRP збогатен графт а втората само ABG.

Намалувањето на коскените дефекти со големина од 5 cm постоперативно и графт инкорпорацијата била следена радиографски по 2, 4 и 6 месечен период.

По 6 месеци биле поставени ендоосеални импланти во аугментираната регија и земени коскени примероци за хистоморфометриска анализа.

Графтоот кој содржел тромбоцитен гел покажал поголемо ниво на новоформирано коскено ткиво со 2,16 пати подобро созревање од актуелното ниво.

Хистоморфометријата докажала сигнификантно поголеми вредности на трабекуларната коскена густина на коскениот графт во PRP групата поголема за 15-30%, или (74,0%±11%) во однос на контролната група (55,1%±8%).

Радиографски демонстрирана е сигнификантна редуција на времето на графт консолидацијата со зголемен квалитетот и густината на новоформираното ткиво за 25%.

Уште повеќе Marx и сор¹²⁸. во истата студија докажале дека спонгиозните клетки од автогениот графт материјал имаат рецептори за PDGF и TGF, со најголема концентрација околу крвните садови.

Затоа сметаат тие, кога е придодана PRP на ранлива површина, без разлика дали станува збор за меко или коскено ткиво, преку ослободување на FR, PRP служи како физиолошки стартер „jump starter“, во ткивната регенерација.

Поттикнати од извонредните резултати, авторите предлагаат модел за успешна биолошка коскена регенерација на големи осеални дефекти со дополнување на PRP во ABG како терапевска метода за решавање на големи коскени дефекти во максилофацијалната регија.

Оттогаш наваму во последниве десет години PRP еуфоријата ги зафати скоро сите медицински гранки, па во литературата објавени се огромен број *in-vitro* и *in-vivo* студии кои од различен аспект и за различни индикации го употребуваат и го следат PRP ефектот.

Во мекоткивниот регенеративен процес при хронични дехисценции, улцери и декубитални рани, демонстрирано е дека PDGF и TGFβ специфично и сигнификантно го стимулираат создавањето на ново гранулационо ткиво *in vivo*, како и забрзаната епителна диференцијација и структурна организација на колагенот, што е јасен показател за нивната улога во заздравувањето и на мукозните и на дермалните рани³⁸.

Извонредни резултати на третирани кожни улцери кои не реагираат на долгогодишна терапија, постигнати се со PRP кај пациенти со дијабетес, васкуларни и

неутропатии, следени во период од 1 месец до 30 години со процентуален успех поголем од 80%⁴⁹.

Денешната примена на PRP е евидентна во пластичната и општата хирургија, трауматологијата и ортепедијата, ОРЛ, неурохирургијата, офталмологијата, кардиохирургијата, максилофацијалната и оралната хирургија, парадонталната хирургија и секако имплантологијата.

Во областа на максилофацијалната хирургија и воопшто во стоматологијата PRP се употребува во комбинација со АВГ, аллографт или други супституциони материјали од синтетско и говедско потекло.

Употребата на FR содржани во PRP е особено атрактивна за пациенти кај кои е редуциран успехот од коскениот графтирање и осеоинтеграцијата на дентални импланти.

Тука спаѓаат пациенти со хронични метаболни и неуротрофични заболувања, посебно диабет и остеопороза¹⁸¹.

PRP гелот како хемостатско средство се препорачува за избегнување на хеморагиски или тромбо-емболиски компликации при изведување на орално-хируршки интервенции кај високо ризични пациенти кои примаат антикоагулантна терапија^{54, 62}.

ЦЕЛ НА ДИСЕРТАЦИЈАТА

Ползувајќи ги базичните критериуми за успешна ткивна и коскена регенерација, при тоа користејќи ги физиолошките ресурси и потенцијали, научната реконструктивна хирургија понуди повеќе алтернативи и техники за регенерација на дефекти во виличните коски од кои некои се во клиничка употреба, а некои во развојна фаза.

Респектирајќи го потенцијалот на биолошките фактори или клеточно базирани продукти во коскената регенерација, произлезе хипотезата на ова истражување:

Примената на PRP преку факторите на раст води кон коскена регенерација со зголемен потенцијал на остеогенеза, кога аплицирана во коњугација со ксеноген супституционен материјал ќе овозможи разлика во регенерацијата на осеалните дефекти во виличните коски наспроти остеокондуктивниот регенеративен потенцијал на супституционите материјали или по пат на спонтанa физиолошка регенерација.

За проверка на наведената хипотеза, ги формулиравме следните цели на истражувањето:

1. Да се анализира потенцијалот на остеогениот ефект на плазмата богата со тромбоцити во третманот на алвеоларни дефекти во виличните коски, согледана преку хистолошка и морфометриска анализа на новоформираното коскено ткиво.
2. Преку хистоморфометриска компарација да се одреди процентуалната разлика во трабекуларниот коскен волумен кај пациентите третирани со и без PRP, како основен параметар за проценка на разликите во регенеративниот процес.
3. Да се одреди степенот на созревање на коската по 6 месечен интервал, преку процентната распределба на зрело и младо коскено ткиво и присуството на остеокомпетентни клетки во неа.

4. Да се одреди процентната застапеност на ксеногените супституенти и да се процени нивната улога како PRP носач и материјал за волуменско исполнување на коскени дефекти.
5. Да се одреди присуството на фиброзно ткиво, со што ќе се заокружи разликата во коскениот регенеративен потенцијал со употребата на плазма богата со тромбоцити и ксеногени супституенти, споредена со спонтаната физиолошка регенерација на дефектите во виличните коски.
6. Да се проследи клиничкиот одговор кај пациентите од испитуваните групи за да се направи проценка на ризикот од евентуална појава на интраоперативни и пост оперативни компликации.

Успешната реализација на истражувањето ќе понуди слика на коскениот квалитет во одреден момент на регенеративниот процес во алвеоларните коскени дефекти, момент особено важен за имплантолошки хируршки третман.

Теоретската цел на трудот е научен придонес кон општите напори да се утврдат потенцијалите на тромбоцитните фактори на раст преку употреба на PRP и нивната улога во регенерацијата на дефекти во виличните коски.

Апликативната цел на овој труд е да понуди сигурна и достапна алтернативна метода меѓу регенеративните техники за акцелерирана коскена регенерација во областа на оралната хирургија и имплантологија, а при тоа алудирајќи и на терапевската можност за употреба на PRP во збринувањето на екстендирани осеални дефекти во орофацијалната регија.

Увод

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

Уводни део рада садржи опис циљева и значаја истраживања, као и прелиминарне резултате.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

МАТЕРИЈАЛ (истражувачки примерок)

За реализација на поставените цели спроведовме клиничка хумана студија во која беа вклучени вкупно 86 испитаника, проследени на Клиниката за орална хирургија при Универзитетскиот Стоматолошки Клинички Центар во Скопје.

Во истражувачкиот примерок беа опфатени пациенти од двата пола, со возрастна граница од 18-70 години.

Испитуваната група ја чинеа пациенти кај кои дијагнозата ја одредивме врз основа на анамнестичките податоци, клиничкиот преглед и Rtg наодот, со индикација за изведување на одредена орално-хируршка интервенција во зависност од поставената дијагноза.

Поделбата на пациентите, беше направена според техниката на исполнување (графтирање) на постоперативниот осеален дефект, во три групи:

Прва група: 33 испитаници кај кои по извршената оралнохируршка интервенција во коскениот постоперативен дефект беше аплицирана аутологна плазма богата со тромбоцити – PRP, комбинирана со графт материјал, депротеинизиран бовин ксеноген коскен супституционен минерал Bio-Oss®, (Geistlich, Biomaterials), комерцијално достапен во вид на гранули со големина од 0,25-1 mm во количина од 0,25 mg.

Материјалот се состои од депротеинизирана спонгиозна коска и претставува калциум карбонат-апатит со големина на кристали од 10 nm.

Втора група: 33 испитаници кај кои осеалниот дефект постоперативно беше исполнет со Bio-Oss®, (Geistlich, Biomaterials) спонгиозни гранули со големина од 0,25-1 mm во количина од 0,25 mg.

Трета група: 20 пациенти како контролна група, кои беа третирани со класична орално-хируршка постапка, без апликација на биолошки фактори или синтетски коскени супституенти, односно без употреба на било какво средство за забрзана коскена регенерација.

4. МЕТОД НА РАБОТА

Кај пациентите вклучени во студијата беа спроведени следните постапки:

- Земање на анамнестички податоци и пополнување на анкетен лист
- Клинички испитувања – екстраорален и интраорален преглед
- Параклинички испитувања – Ртг анализа
- Поставување на дијагноза и индикација за одредена оралнохируршка постапка
- Селекција на пациентите според горе добиените податоци
- Припрема на PRP (кај пациентите од првата испитувана група)
- Изведување на оралнохируршката интервенција
- Постоперативно следење и евалуација на пациентите
- Хистолошка и хистоморфометриска анализа

4.1. ПРВА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

4.1.1. Земање на анамнестички податоци и пополнување на анкетен лист

- Селекција на пациентите, критериум за вклучување и исклучување од студијата-

Пациентите беа предоперативно евалуирани клинички преку:

- земање на детална лична анамнеза
- пополнување на формулар кој содржи прашања за општата здравствена состојба и дел кој се однесува на заболувања или состојби во минатото поврзани со орофацијалната регија

Анамнезата вклучуваше генералии, главни тегоби поради кои пациентот се јавува на Клиниката за орална хирургија со податоци за текот и развитокот на заболувањето, минати и сегашни заболувања кои се од интерес за изведувањето на оралнохируршката интервенција.

При земањето на личната анамнеза посебно внимание се посвети кон добивањето на веродостојни, темелни податоци за општата здравствена состојба на пациентот за присуство или отсуство на било какво акутно или хронично заболување. Се сметаа за значајни и податоците за претходни минати искуства на пациентот по екстракција на заби (доколку се изведувани), или други состојби асоцирани со оралнохируршки интервенции.

Сите пациенти кои имаа позитивен анамнестички податок за општо заболување беа исклучени од студијата, како и пациентите со позитивен анамнестички податок за претходна коскена инфекција или пролонгирано зараснување на екстракциони рани, во смисла на остеомиелитичен процес на вилиците или остеитис.

Потенцијалните учесници во истражувањето пополнуваа формулар за потврда на веродостојноста на дадените податоци и се рангираа според ASA класификацијата во првата ASA I класа (нормална здрава индивидуа).

Основен општ критериум за селекција на пациентите како учесници во научно истражувачкиот примерок освен добрата општа здравствена состојба на пациентот без контраиндикации за изведување на оралнохируршкиот третман и континуираното спроведување на соодветна орална хигиена беше и отсуство на употреба на медикаментозна терапија од било каков вид.

4.1.2. Клинички преглед – екстраорален и интраорален наод

Клиничкиот преглед опфати

- Екстраорален преглед – детекција за евентуална лицева асиметрија, екстраорален оток, боја на кожа и видлива слузокожа, палпација на регионалните лимфни жлезди, други промени.
- Интраорален преглед-утврдување на состојбата на забите и околните структури, локален дентален статус – инспекција, сондирање, палпација, перкусија.

4.1.3. Параклинички испитувања- Рентгенолошки наод

Ортопантомографска РТГ анализа се спроведе предоперативно, постоперативно и по 6 месечен период со цел:

- Потврдување на дијагнозата и планот на терапија пред изведување на хируршката постапка,
- Утврдување на големината на осеалниот дефект непосредно по орално-хируршката интервенција, и соодносот на дефектот со соседните заби и анатомо-морфолошки структури

- Контролен ртг преглед по 6 месеци од оперативната интервенција за споредба и увид во исполнувањето на коскениот постоперативен дефект во однос на промена на неговите димензии и промена во интензитетот на трабекуларната густина.
- На ортопантомограмот со рентген шаблон беа мерени коскени дефекти веднаш по хируршката интервенција и 6 месеци подоцна со цел точно утврдување на промената и позицијата на третираната регија за прецизно земање на биоптичен материјал.
- Бодирањето на промените во РТГ наодот по 6 месеци ги означивме со:
0 – целосно отсуство на коскена регенерација, 1 - парцијална регенерација со недиференцирани трабекуларни коскени гредички, 2 - добро развиена трабекуларна коска (присуство на густы трабекуларни коскени гредички со минерализирани делови).

4.1.4. Земање на крв за лабораториска анализа пред хируршката постапка

Кај сите испитаници беа спроведени основните лабораториски испитувања преку земање на примерок од периферната циркулација со изработка на крвна и диференцијална крвна слика, со што се исклучи евентуално присутна акутна инфекција во организмот и се утврди бројот на тромбоцити за да се исклучи тромбоцитопенија, или други отстапувања од нормалните лабораториски вредности.

По утврдување на дијагнозата и планот на терапија, сите вклучени испитаници беа запознаени со природата на ова испитување, начинот и текот на изведувањето на оралнохируршката интервенција како и со научно технолошките можности за презервација и регенерација на коскени дефекти.

Со писмена согласност на пациентите за изведување на оралнохируршката интервенција и спроведување на дополнителните постапки, беа проследени сите испитаници вклучени во истражувачкиот примерок.

4.2. ВТОРА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Пациентите од првата испитувана група, кај кои во осеалниот дефект се планираше апликација на Плазма Богата со Тромбоцити (PRP), за нејзино добивање и припрема беа упатувани и проследени на Одделот за серуми и аферези во Републичкиот завод за Трансфузиологија при Медицинскиот факултет во Скопје.

4.2.1. Методологија за припрема на автологна PRP

Постапката на припрема на PRP ја изведувавме според методологијата опишана од Robiony и сор¹⁵⁷, со модификација во однос на количината на зементиот материјал (крв) во вкупна количина од 20 ml според наши потреби за добивање на 2 ml PRP која наполно го задоволува волуменскиот и концентрацискиот критериум за исполнување на осеалните вилочни дефекти.

PRP се добива од автологна крв, по пат на принципите на центрифугација и клеточна сепарација.

Постапка

1. Земање на крв по стерилна процедура од кубитална вена во шприц во вкупна количина од 20 ml.
2. Пред да се спроведе постапката за припрема на тромбоцитниот концентрат, се издвојуваше дел за хематолошка анализа за прецизно одредување на вкупниот број на тромбоцити и хематокритот.
3. На земената крв се додава стерилен раствор на антикоагулатно средство - ACD-A, (ацидум цитрикум, натриум цитрат и декстроза) по USP XVII (US Pharmacopea), во однос 1:10, односно на 20 ml земена крв се додава 2 ml раствор ACD-A.
4. Потоа материјалот се става во 3 стерилни тест туби (Vacutainer system Becton – Dickinson) од по 6 ml.
5. Вакутеинерите се поставуваа во центрифуга апарат тип – HETTICH UNIVERSAL ZENTRIFUGEN 2 S, D-7200 Tuttlingen.

Се распоредуваат во круг на 1200 вртежи/мин (180xG) во времетраење од 20 минути.

По првото центрифугирање на крвта во епруветата се добиваат две фракции,

Првата фракција - црвена фракција на дното како талог претставува најгуста компонента, која во најголем дел го содржи еритроцитниот концентрат во кој има и мала количина на тромбоцити и леукоцити кои како тенка бела линија се наоѓаат над еритроцитниот талог.

Втората фракција - супернатант со жолта боја - претставува плазма богата со тромбоцити (PRP).

6. Се одредува демаркациона граница меѓу црвената и жолтата фракција во секоја тест туба и истата се означува.

Содржината на материјалот од сите три вакутејнери се аспирира со стерилна игла до означениот дел и се става во вакутејнер од 6 ml кој не содржи антикоагулантно средство.

Со тоа примерокот е припремен за втората центрифуга.



Сл.6. Состојба на крета по I-та центрифуга



Сл. 7.Препарат-PRP

Втората центрифуга се изведува на 2800 (rpm) вртежи/ мин (375xG) во времетраење од 15 минути, за да се постигне преципитација на тромбоцитите кои паѓаат на дното од тубата.

Бројот на вртежите се одредува во зависност од радиусот на центрифугата (cm) во однос на силата на гравитација (G), според шема.

7. По втората центрифуга се добиваат два слоја.

На дното од епруветата се двои тромбоцитно концентрираната фракција – тромбоцитен концентрат и над неа се наоѓа тромбоцитно сиромашна плазма (PPP) во горниот дел, која се отстранува во најголем дел, а останатиот дел се остава со TC.



Сл.8 Апарат за центрифугирање
HETTICH UNIVERSAL ZENTRIFUGEN



Сл.9 Внатрешност на центрифугата со
поставени вакутејнери

8. Потоа талогот од ТС се ресуспендира во сопствената плазма во миксета VORTEX - GENIE, Scientific Ind, Bohemia, NY.11716, која изведува 500 трансверзални мешања во минута.

Постапката на миксирање трае 2 минути.



Сл.10 VORTEX миксета

Вака припремениот материјал претставува плазма богата со тромбоцити- PRP и е спремна за употреба.

Од секој примерок по изведената постапка на припрема се земаше мала количина од PRP од која точно се одредуваше тромбоцитната концентрација со електронско машинско броење.

PRP со стерилна процедура на изведување е стабилна од 6 до 8 часа на собна температура, а доколку се планира нејзина покасна употреба, се замрзнува без да се изгуби во квалитетот на продуктот.

Кај нашите пациенти PRP се аплицираше во периодот од 45 минути до еден час по нејзината припрема, при изведувањето на оралнохируршката интервенција.

4.3. ТРЕТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО - ИЗВЕДУВАЊЕ НА ОРАЛНОХИРУРШКА ИНТЕРВЕНЦИЈА

4.3.1. Апликација на локална анестезија

Оперативните интервенции кај сите пациенти беа изведени со локална спроводна и терминална анестезија во горната или долната вилица со анестетикот Scandonest® 2% special (mepivakain hydrochlorid) од 36 mg, со вазоконстриктор – adrenaline – во концентрација од 18 mcg, производ на (Septodont France), во соодветна доза од 2-3 ампули.

4.3.2. Хируршка постапка

Во зависност од дијагнозата и поставената индикација за одредена хируршка интервенција, кај пациентите беа изведени интервенции како оперативна екстракција на импактирани заби, енуклеација на радикуларни цисти со екстракција на забот-причинител, енуклеација на резидуални цисти, екстракција на длабоко фрактурирани заби, отстранување на заостанати корени во виличните коски (radix relicta), при тоа дијаметарот на осеалниот дефект да не биде поголем од 2 cm.

Хируршката постапка се изведуваше по стандардна процедура, со запазување на сите хируршки принципи за атрауматска работа и максимално почитување на соседните анатомски структури.

По дегажирањето на мукопериосталното ламбо, трепанацијата и остеотомијата на коската ја изведувавме со континуирано ладење со физиолошки раствор како не би дошло до нејзино прегревање и последователна некроза.

По извршената оперативна интервенција, во дефектите со „агресивна„ киретажа се отстранува сите резидуални мекоткивни делови и се направи соодветна тоалета на осеалниот дефект.

Пред да се постави графт материјалот направени беа мали перфорации во интраспонгиозниот дел од коската која го ограничуваше осеалниот дефект (реципиентната регија) со цел да провоцираме крварење од спонгиозните партии на коската а со тоа да се зголеми локално концентрацијата на остеогените клетки, да се забрза ревакуларизацијата и да се овозможи подобар контакт на коската со графт материјалот.

Од вака припремениот дефект се земаше мала количина крв од свежо провоцираното коскено крварење.

Припремениот коскен дефект беше исполнет на следниот начин:

- Во првата група испитаници : Супституциониот материјал DBBM - Bio-Oss® се отстрани од оригиналното пакување и се постави во стерилна посуда во која прво се додаде мала количина крв од осеалниот дефект аспириран со стерилен шприц, а потоа на таа микстура се додаде и припремената PRP во количина од 2 ml.

Припремениот супстрат како микстура веднаш потоа се постави во осеалниот дефект на начин тој да биде исполнет во целиот свој волумен, но да не се притиска аплицираниот материјал и да не се преполни осеалниот дефект како не би предизвикал губење на материјалот или периостална реакција.



Сл. 11. Bio-Oss® спонгиозни гранули



Сл. 12. Bio-Oss гранули имбирани со крв и PRP

Во втората испитувана група - осеалниот дефект постоперативно беше исполнет со истиот супституционен материјал - Bio-Oss®, (Geistlich, Biomaterials) гранули со големина од 0,25-1 mm, кои се аплицираа по претходна припрема со крвта од осеалниот

дефект која беше аспирирана на истиот начин како кај претходната група и додадена во соодветна количина на крв доволна адекватно да се имбирираат гранулите од материјалот.

Припремениот супстрат од стерилното стаклено оригинално пакување на гранулите веднаш беше поставен во осеалниот дефект во истиот волумен на дефектот како и кај првата група.

- Во третата испитувана група (контролната група) постоперативните осеални дефекти беа третираани со класична постапка за обезбедување и одржување на примарен коагулум.

Во постоперативните коскени дефекти во контролната група не беше поставено никакво средство за локална хемостаза ниту пак супституционен материјал или биолошки медијатор.

Постоперативно кај ниеден од проследените пациенти не аплициравме јодоформ дрен како не би се нарушил физиолошкиот процес на примарно заздравување на рана и последователно би се одвивал како одложено примарно или секундарно зараснување.

По изведувањето на хируршката интервенција и по направената тоалета, осеалните дефекти беа затворени со мукопериосталното ламбо и со приближување и адаптирање на ивиците на раната се поставија сутури со цел овозможување на адекватни услови за зараснување на оперативната рана.

4.3.3. Постоперативен период

На пациентите им беше вербално и напишено образложена постоперативна нега во следните 7 дена од интервенцијата, со препорака за соодветен хигиенско-диететски режим, кој вклучуваше и одржување на адекватна орална хигиена, два пати во текот на денот да испираат со воден раствор на 0,2 % хлорхексидин или друго антисептично средство за орална употреба, со претходно механичко чистење на забите во сите регии.

Нестероидни аналгетици беа препорачани да се земаат во согласност со индивидуалните потреби на пациентот, при што беше забележана количината на користено аналгетско средство.

Антибиотска терапија беше спроведена според усогласените доктринарни ставови за таа намена со ординирање на Amoxicillin од 500 mg или Clindamycin од 300 mg во тек на седум дена.

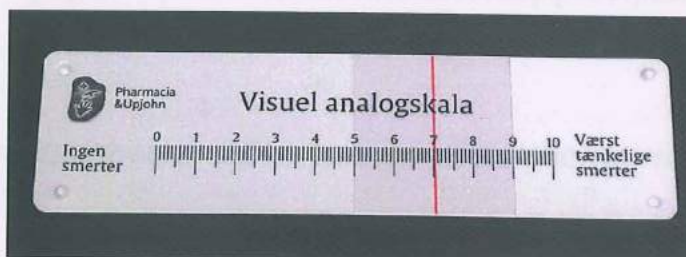
4.3.4. Постоперативни контроли и испитувања

Кај сите пациенти од истражувачкиот примерок беше спроведено дополнително клиничко испитување веднаш по оперативниот зафат, и секојдневно во тек на следните 7 дена во однос на

- Јачината на болката – Субјективното чувство на болката ја објективизиравме со употреба на Визуелната Аналогна Скала (VAS) градуирана од 1-10, на која пациентите индивидуално ја одредуваа болката со нумерација на скалата.

Во табела се испишуваа сите вредности за болката од првиот до седмиот ден. Бодирањето беше извршено на следниот начин:

За отсуство на болка се одбележуваше 0, слаба болка од 1-3, умерено јака болка 4-6, силна болка 7-9, неиздржливо силна болка која не реагира на аналгетици-10.



Сл.13. VAS скала

Количината на употребениот аналгетик беше забележано во текот на постоперативниот период како 0-не е користен аналгетик, 1- примена една таблета и 2- земени две или повеќе таблети.

- Присуство или отсуство на постоперативен едем. Имајќи го предвид постоперативниот тек кој задолжително е проследен со помал или поголем трауматски едем, рангирањето на овој параметар го извршивме со 0 – нема едем, 1 – мек на палпација безболен едем, 2 – нагласен едем кој делумно ги нарушува физиолошките процеси на голтање, цвакање, без манифестација на знаци за инфекција.
- Присуство или отсуство на постоперативна инфекција (0/1 – нема /има)

Седмиот ден по интервенцијата беа отстранети поставените сутури.

4.4. ЧЕТВРТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

4.4.1. Постапка на земање на биопсија

Материјалот за биопсија беше земен од виличните коски, максила или мандибула по шест месечен период на коскена регенерација, со претходно прецизно утврдување на регијата на аугментираниот дел.

Од оперираната регија се земаа цилиндрични коскени биопсии (2×5 mm) со 2 mm широк и 12 mm долг карбиден фисурен борер.

Постапката ја изведувавме со континуирано ладење на коската со физиолошки раствор, запазувајќи ги принципите за соодветна манипулација на коскениот супстрат како не би дошло до прегревање на коската и последователна некроза на виталните коскени клетки што би се рефлектирало на добиените хистоморфометриски резултати.

Постапка на припрема на биопсиите за хистолошка анализа

- Сите земени коскени примероци веднаш беа поставени во 10% неутрален формалински раствор – (paraformaldehyde) заради нивна фиксација, во кои остануваа следните 48 часа.
- Добиените коскени сегменти уредно обележани со ознака на регијата од која е земена биопсијата, со упатница за патохистолошка анализа беа спроведени на Институтот за Патолошка Анатомија при Медицинскиот факултет во Скопје.
- Во следниот период се одвиваше постапката на декалцинација на коскениот супстрат во солуција која содржи 5% формалинска киселина, 7% амониум хлорид (NH₄Cl) и 1,4 % хидрохлоридна киселина- OSTEOMOLL® солуција – MERCK, во тек на најмалку 6 часа.
- По завршената декалцинација, коскените примероци понатаму беа подложени на процес на дехидратација и калапење во парафински калапи.
- Од парафинските блокови беа правени хистолошки пресеци сечени сериски во лонгитудинален правец со микротом на 3-5 μm дебелина ⁹⁶.

- Од секој примерок се правеа по 4-5 пресеци, од кои 2 централни служеа за анализа.
Селекцијата на пресеците се направи со цел да се минимизира можноста за вклучување на артефакти кои се врзани со процесот на земање коскена биопсија и која може да се случи на кортикалните-периферните делови од материјалот.
- Патохистолошките препарати се боа со хематоксилин – еозин (Hemalaun-Eozin) боене за микроскопска анализа и анализирани со светлосен микроскоп марка – Leitz -Wetzlar, Germany.

4.4.2. Хистолошка анализа

На коскениите примероци од сите пациенти од трите испитувани групи беа спроведени хистолошки и хистоморфометриски анализи за одредување на составот на новоформираното коскено ткиво.

Анализата на коскениот биоптичен материјал се изведуваше на Институтот за Патолошка Анатомија при Медицинскиот факултет во Скопје.

Хистолошката анализа опфати одредување на:

- Присуство на остеобласти – (*Ob*)
- Присуство на остеокласти – (*Oc*)
- Присуство на воспалителен инфилтрат - (*Vi*)
- Присуство на крвни капилари, васкуларизација - (*Vs*)

Бодирањето на обсервираните хистолошки параметри се изврши според табела 2.

	0	1	2
Ob	Нема присуство	Делумно присуство	Интензивно присуство
Oc	Нема присуство	Делумно присуство	Интензивно присуство
Vi	Нема присуство	Делумно присуство	Интензивно присуство
Vs	Нема присуство	Делумно присуство	Интензивно присуство

Таб 2. Бодирање на патохистолошките резултати

4.4.3. Хистоморфометриска анализа

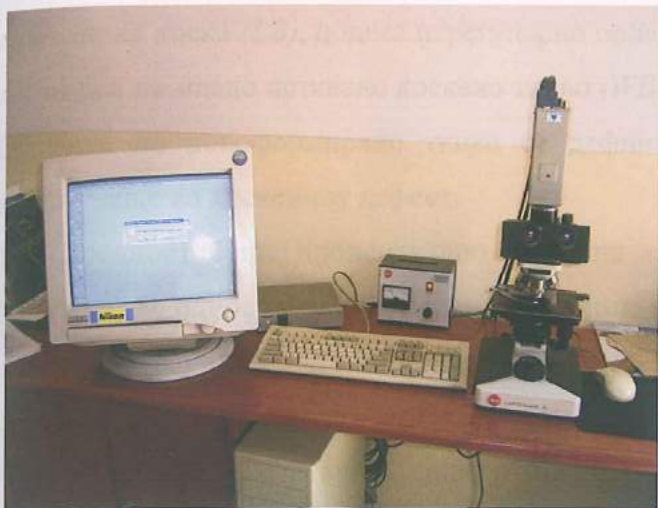
За попрецизно согледување и следење на процесот на коскената регенерација и графт инкорпорацијата со или без придодана PRP во коскениот супституент Bio-Oss® во двете испитувани групи, како и спонтаната регенерација кај контролните примероци, беше спроведена хистоморфометриска анализа за проценка на содржината на новосоздаденото ткиво во осеалните дефекти.

Двата најцентрални пресеци од биоптичните примероци беа анализирани од иста личност. Хистоморфометријата беше изведена со кодирани слајдови за чие потекло на примерокот во однос на испитуваната група, патологот во тек на анализата не беше запознаен.

Анализата се изведуваше компјутерски на Image Analyzing System – Lucia M со вградена компјутерска камера.

Системот се состои од светлосен микроскоп –марка Leitz –mod.LABORLUX S, кој е поврзан со вградена камера SONY CCD-IRIS /RGB (слика 14 и 15).

Сликата од препаратот преку камерата се обсервираше компјутерски на персонален компјутер со инсталирана софтверска програма - Lucia M (Laboratory Imaging Ltd, Brno, Czech Republic).



Сл. 14. Компјутерски поврзан систем на микроскоп со микрокамера



Сл. 15. Светлосен микроскоп Leitz – Laborlux – S со вградена камера

Сите слајдови беа подеднакво калибрирани употребувајќи го милиметарскиот мерач на слајдот за да потоа бидат конвертирани во број на пиксели на квадратен милиметар – mm^2 .

Секој хистолошки примерок за анализа беше поделен на 1 mm^2 како креирана „зона на интерес,, а потоа ткивото од интерес беше маркирано како секундарна зона.

Во препаратите од првата и втората испитувана група како „зона на интерес,, се анализираше делот кој ги содржеше Bio-Oss гранулите.

Дигиталната слика за секоја зона на интерес беше веднаш анализирана морфометриски. Сите податоци за анализираното ткиво (секундарната зона), програмот ги сублимираше во Microsoft Excel како мерни вредности во микрони а потоа беа изразени процентуално како регија од интерес во однос на целата мерена регија која исто така се мери во микрони. Следните параметри беа мерени како дел од целата зона на интерес:

- Зона на новоформирано коскено ткиво
- Зона на графт материјал
- Зона на меко ткиво-фиброзно ткиво

Целата зона на нова коска (TBV) беше калкулирана како зона на новосоздадени трабекули од кои концентрично поставените колагени фибрили беа интерпретирани како

ламеларна коска (*LB*), додека нерегуларно ориентираните колагени влакна во трабекулите асоцираа на младо исткаено коскено ткиво (*WB*).

Областа на новоформирано ткиво се дефинира како простор кој покажува коскено враснување во коскениот дефект.

Таа вредност беше процентуално изразена како тотална зона на нова коска (коскен волумен) во однос на целата мерена површина или трабекуларен коскен волумен (*TbV*).

Покрај коскената структура, кај сите препарати беше мерена и количината на сврзно и друго меко ткиво, означено како фиброзен волумен (*FbV*).

Во првата и втората испитувана група каде се постави графт супституциониот материјал, истиот хистоморфометриски се маркираше како посебна зона на графт гранули и се изврши мерење на сите видливи гранули во целата зона на интерес.

Процентуалната застапеност на графт материјалот се означи како графт волумен (*GV*).

Минерализацијата на коскено ткиво се одредуваше преку идентификација на ламеларната коска во однос на целиот коскен волумен со математичка формула

$$\frac{LB}{TbV} \times 100 = MdV$$

Сите зони на интерес беа анализирани и средните вредности за секоја од нив беа калкулирани компјутерски за секој примерок.

Средната вредност од добиените вредности за двата анализирани примероци од еден препарат беше дефинирана како резултат за еден примерок и анализирани статистички.

За анализата и обележувањето на морфометриските резултати, употребивме стандардна морфометриска техника (*Weibel et al 1980, Gundersen et al 1988*), со стандардизирана номенклатура, симболи и единици според ASBMR Committee¹⁴⁵.

Со вака поставената методологија за хистоморфометриска анализа процентуално ги одредивме:

- Волуменот на новосоздаденото коскено ткиво (*TbV*)
- Волумен на ламеларна коска (*LB*)
- Волумен на младо незозреано коскено ткиво (*WB*)
- Процентуалната застапеност на сврзното ткиво (*FbV*)
- Процентуална застапеност на коскениот графт материјал (*GV*)

4.5. ПЕТТА ФАЗА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО – СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

Во статистичката анализа на добиените резултати од студијата користени се дескриптивни и аналитички статистички методи.

За опис на добиените резултати ги користевме следните дескриптивни статистички методи:

Средна вредност - \bar{X} ; Стандардна девијација - SD; Минимум и максимум вредност; Ранг - R; Стандардна грешка - SE; Медијана - Med.; Фреквенции и проценти.

За тестирање на нултата хипотеза, ги користевме следните непараметриски аналитички статистички методи (статистички тестови):

- Анализа на варијанса за атрибутивни обележја на набљудување, еднофакторска анализа по Kruskal Wallis
- За подетална анализа на разликите помеѓу две групи користен е Mann-Whitney U тест
- Еднофакторска анализа на варијанса за нумерички обележја на набљудување (ANOVA)
- За меѓугрупните разлики кај ANOVA, користен е LSD (Low sum different test) – тест на квадрат на најмали разлики
- Непараметриска корелација на рангови по Spearman

Веројатноста на остварување на нултата хипотеза (p), согласно со меѓународните стандарди за биомедицинските науки е 0.05 и 0.01.

Севкупната статистичка анализа е направена со статистичкиот програм SPSS Ver.8.0.

Статистичките резултати се прикажани табеларно и графички.

5.1. Резултати од првата фаза на истражувањето

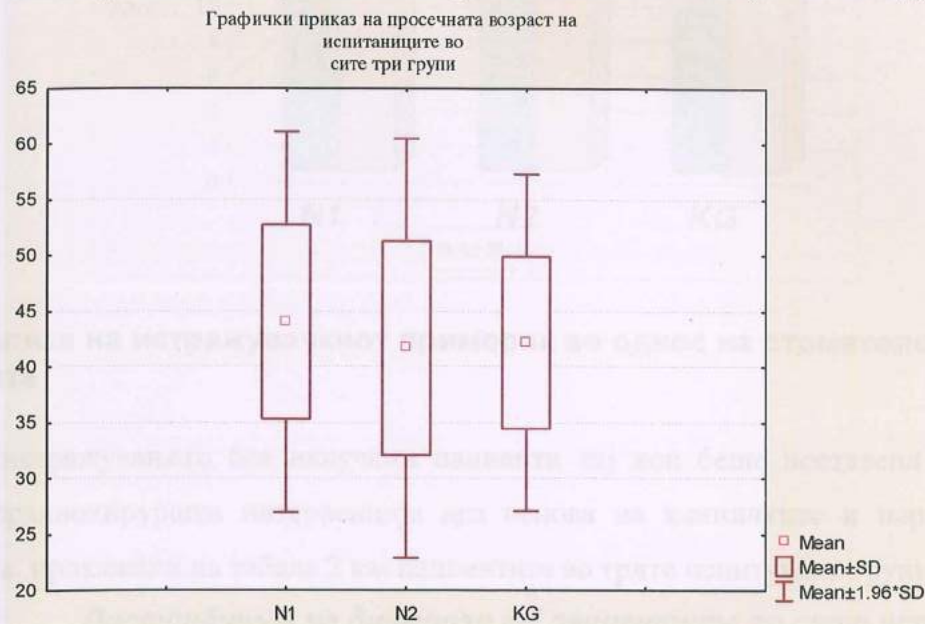
5.1.1. Статистичка анализа на истражувачкиот примерок

На табела 1 и графикон 1 претставена е просечната возраст на испитуваните пациенти од тестираните и контролната група, со дескриптивната статистика на испитуваниот параметар – возраст.

Табела 1. Дистрибуција на пациенти според возраст

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	44.00	8.7106	28	57	29	1.5163	46
N2	41.67	9.5873	29	62	33	1.6689	39
KG	42.15	7.707	29	59	30	1.7233	41,5

Графикон 1. Просечна возраст на пациентите од испитуваните групи



Возрасната гранаца кај испитаниците од N1 групата се движеше од 28 до 57 години со просечна вредност од 44 години старост и вооедно претставува највозрасна група од истражувачкиот примерок.

Во N2 и KG минималната возраст на пациентите изнесува 29 години со максимална возрасна граница од 62 односно 59 години за KG.

ANOVA тестот за нумерички обележја на набљудување, покажа дека $p > 0,05$, што значи дека не постои статистичка значајна разлика во просечната возраст кај испитуваните пациенти од трите групи.

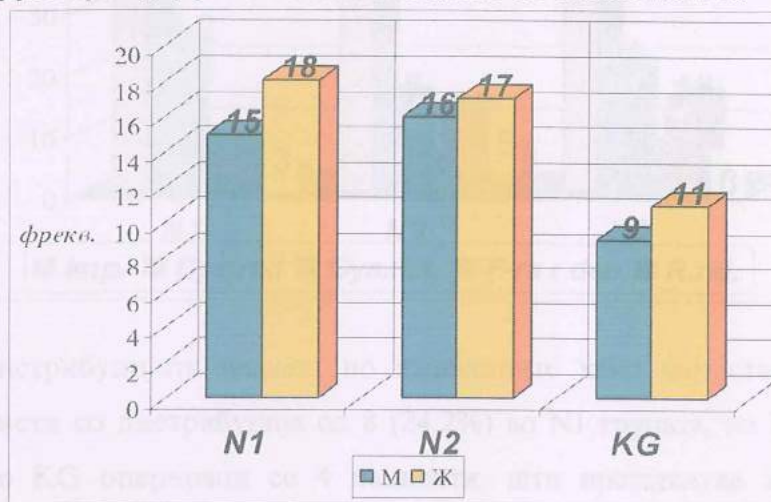
Во однос на половата застапеност на испитаниците во оваа студија постои рамномерна распределба во процентната застапеност од 45% (15) мажи и 55% (18) жени во N1 групата (графикон 2).

Во KG постои истата процентна застапеност со учество на 9 мажи и 11 жени.

Во N2 групата 48% (16) испитаника се од машкиот и 52% (17) пациенти се припадници на женскиот пол.

Во студијата се позастапени пациентите од женски пол (53%) во однос на машкиот пол (47%), што не претставува статистички сигнификантна разлика ($p > 0,05$).

Графикон 2. Дистрибуција на испитаниците во однос на пол



5.1.2. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на стоматолошката дијагнозата

Во истражувањето беа вклучени пациенти кај кои беше поставена дијагноза и изведена оралнохируршка интервенција врз основа на клиничките и параклиничките испитувања, прикажани на табела 2 кај пациентите во трите испитувани групи.

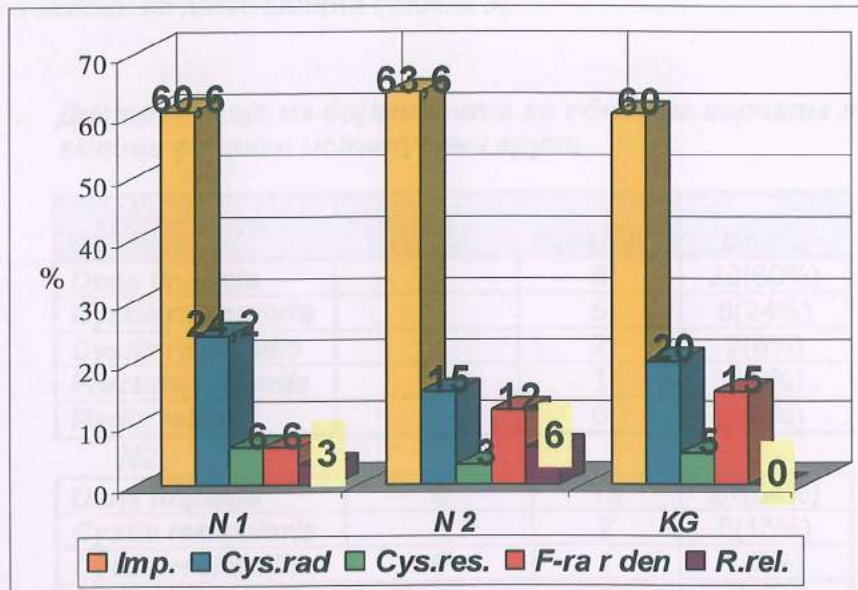
Табела 2. Дистрибуција на дијагнози кај пациентите во сите испитувани групи

DG	N1	N2	KG	Вкупно
<i>Dens impacta</i>	20	21	12	53(61%)
<i>Cystis radicularis</i>	8	5	4	17(20%)
<i>Cystis residualis</i>	2	1	1	4(6%)
<i>Fractura radialis dentis</i>	2	4	3	9(10%)
<i>Radix relicta</i>	1	2	0	3(3%)

Во однос на дијагнозата во сите испитувани групи доминантна е застапеноста на имактираните заби дијагностицирани и екстрахирани кај 20 пациенти (60,5%) во N1 групата, во N2 групата со истата дијагноза се 21 пациенти што претставуваат 63,63% од

испитаниците во таа група, а во KG импактираните заби се оперативно екстрахирани кај 12 или 60% од пациентите (графикон 3).

Графикон 3. Процентна застапеност на параметарот дијагноза кај испитуваните групи



Според дистрибуцијата веднаш по импакциите како најзастапени се јавуваат радикуларните цисти со дистрибуција од 8 (24,2%) во N1 групата, во N2 групата има 5 (15%), додека во KG оперирани се 4 пациенти, што претставува 20% од вкупната дистрибуција на дијагнози во оваа група.

Застапеноста на другите дијагнози е значително помала во сите испитувани групи (табела 2 и графикон 3).

Статистичката анализа на дистрибуцијата на дијагнозите помеѓу сите испитувани групи со Kruskal-Wallisoviot тест има вредност од $H = 0,22$; $p=989$, ($p>0.05$), што значи дека не постои статистички значајна разлика во дистрибуцијата на дијагнозите помеѓу испитуваните групи.

5.1.3. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на регијата и локализацијата на изведената оралнохируршка интервенција

Анализата на локализацијата на изведените интервенции во однос на долната и горната вилица, покажа различна дистрибуција кај пациентите од N1 групата со поголема застапеност во горната вилица и разлика од 16% во однос на интервенциите изведени во долната вилица.

Во максилата во првата група вкупно изведени интервенции има кај 19 (58%) пациенти во однос на 14 (42%) изведени интервенции во долната вилица.

За N2 групата таа разлика е помала и изнесува 4%, со вкупно 16 интервенции или 48% изведени во горната и 17 (52%) во долната вилица (графикон 4).

Дистрибуцијата на пациенти во KG во однос на локализацијата е подеднаква со по 10 изведени интервенции во двете вилици (табела 3).

Табела 3. Дистрибуција на дијагнозите во однос на горната и долната вилица во сите испитувани групи

DG / N1	maxilla	mandibula	Вкупно
<i>Dens impacta</i>	14	6	20(60%)
<i>Cystis radicularis</i>	3	5	8(24%)
<i>Cystis residualis</i>	0	2	2(6%)
<i>Fractura r. dentis</i>	1	1	2(6%)
<i>Radix relicta</i>	1	0	1(4%)

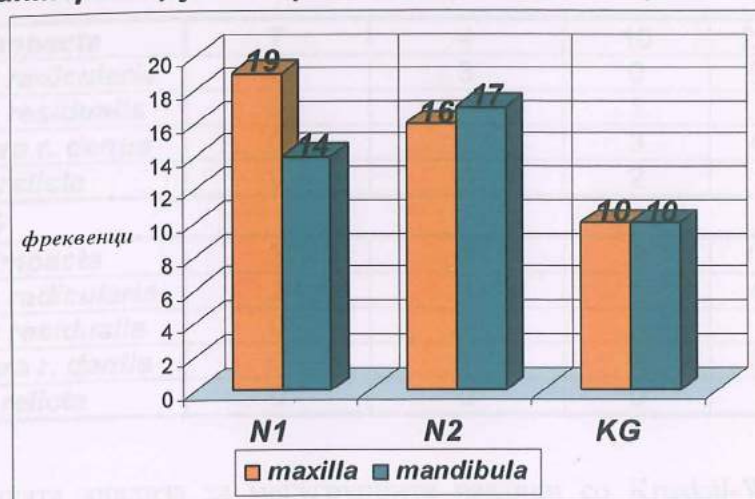
N2

<i>Dens impacta</i>	8	13	21(64%)
<i>Cystis radicularis</i>	3	2	5(15%)
<i>Cystis residualis</i>	0	1	1(3%)
<i>Fractura r. dentis</i>	3	1	4(12%)
<i>Radix relicta</i>	2	0	2(6%)

KG

<i>Dens impacta</i>	5	5	12(60%)
<i>Cystis radicularis</i>	2	2	4(20%)
<i>Cystis residualis</i>	0	0	1(5%)
<i>Fractura r. dentis</i>	3	3	3(15%)

Графикон 4. Дистрибуција на пациентите во однос на извршената интервенција во горната и долната вилица



Статистичката анализа со Mann – Whitney-евиот тест покажа дека добиените разлики помеѓу сите испитувани групи не се статистички значајни во однос на изведените интервенции во горната и долната вилица со вредност ($p = 0.463, S > 0.05$).

За попрецизна анализа и споредба на регенеративниот процес во виличните коски, освен по однос на локализацијата во горната или долната вилица, направена е анализа во однос на изведените интервенции на забите според регии и според дијагнозата, поделени како фронтална регија (1-3), премоларна регија (4-5) и моларна регија (6-8).

На табела 4 се гледа дека во N1 групата во фронталната регија хируршки е интервенирано кај 6 пациенти, кај 7 во премоларната регија и најголем број на интервенции отпаѓа на моларната регија со вкупно 20.

Од овој број во мандибулата се изведени две интервенции во фронталната регија, 3 во премоларната и 9 интервенции во моларната регија.

Во N2 групата исто така најмногу интервенции има во моларната регија со дистрибуција во максилата - 7 и мандибулата - 9, додека во контролната група вкупно изведени интервенции во моларната регија има 10, во премоларната 5 и останатите 5 се во фронталната регија (табела 4).

Табела 4. Дистрибуција на дијагнози по регии кај пациентите во сите испитувани групи

DG / N1	Фронтална регија	Премоларна регија	Моларна регија	Вкупно
<i>Dens impacta</i>	4	1	15	20(60,6%)
<i>Cystis radicularis</i>	2	4	2	8 (24,4%)
<i>Cystis residualis</i>	0	2	0	2 (6 %)
<i>Fractura r. dentis</i>	0	0	2	2 (6%)
<i>Radix relicta</i>	0	0	1	1 (3%)
N2				
<i>Dens impacta</i>	7	4	10	21(64%)
<i>Cystis radicularis</i>	2	3	0	5(15%)
<i>Cystis residualis</i>	0	0	1	1(3%)
<i>Fractura r. dentis</i>	0	1	3	4(12%)
<i>Radix relicta</i>	0	0	2	2(6%)
KG				
<i>Dens impacta</i>	3	2	7	12(60%)
<i>Cystis radicularis</i>	2	1	1	4(20%)
<i>Cystis residualis</i>	0	1	0	1(5%)
<i>Fractura r. dentis</i>	0	1	2	3(15%)
<i>Radix relicta</i>	0	0	0	0(0%)

Статистичката анализа за меѓугрупните разлики со Kruskal-Wallis со вредност $H=1,204$; $p=0,548$; ($p > 0.05$), покажа дека не постои статистички значајна разлика помеѓу трите испитувани групи во однос на застапеност на обработените регии, бидејќи распределбата на интервенциите во однос на региите е слична кај сите три испитувани

групи со најголем број оперативни зафати во моларната регија а приближна е и дистрибуцијата во премоларната и фронталната регија.

5.2. Резултати од втората фаза на истражувањето

5.2.1. Анализа на бројот на тромбоцитите во N1 групата

Бројот на тромбоцитите во првата испитувана група N1, пред припремата на PRP се движеше во граници од 215 000 до 306 000 x 10⁹/L со средна вредност од 250 576 ± 22,0 x 10⁹/L.

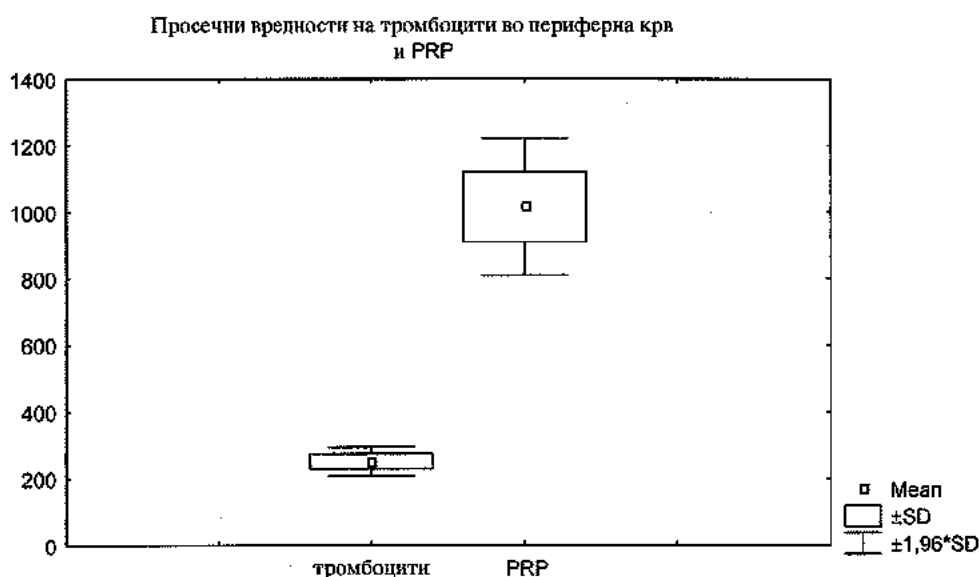
Во финалниот производ на припремената PRP, просечната вредност на бројот на тромбоцитите изнесува 1 014 545 ± 105,33 x 10⁹/L во ранг од 890 000 до 1280 000 x 10⁹/L, што претставува околу 400% зголемување на тромбоцитната концентрација во однос на тромбоцитната концентрација во периферната крв.

На табела 5 прикажана е дескриптивната статистика за бројот на тромбоцитите во периферната крв и во PRP и графичкиот приказ на средните вредности и стандардната девијација (графикон 5).

Табела 5. Дескриптивна статистика за бројот на тромбоцити во периферна циркулација и PRP

N1	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
тромбоцити	250.5758	22.027	215	306	91	3.8344	248
PRP	1 014 545	1 053 296	890	1280	25,33	25,33	1000

Графикон 5. Средни вредности за бројот на тромбоцити во крв и во PRP во N1 групата



5.3. Анализа на резултатите од параклиничките параметри

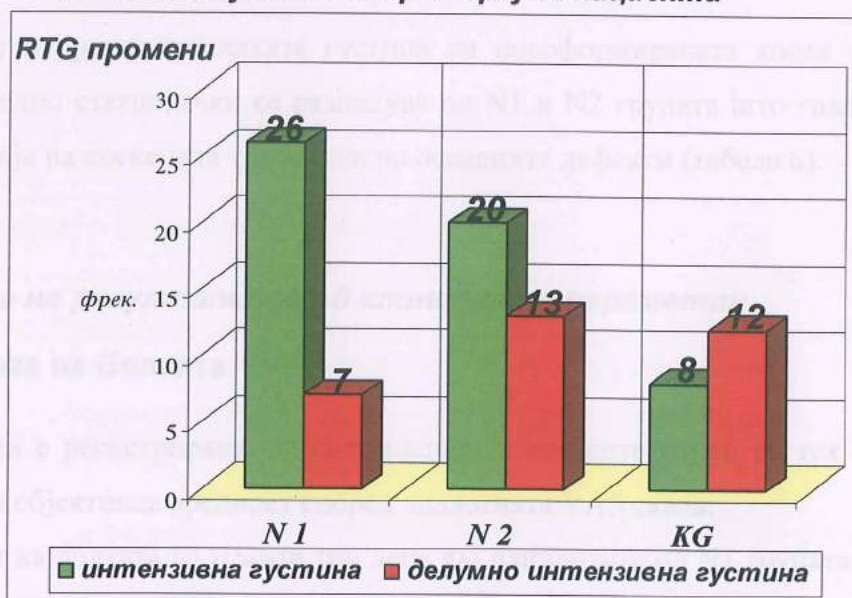
5.3.1. Анализа на истражувачкиот примерок во однос на RTG промените

На графикон 6 прикажана е дистрибуцијата на пациентите според RTG промените кај пациентите од испитуваните групи.

Табела 6. го содржи бројот на испитаниците и процентуалната застапеност на пациентите според испитуваниот параметар RTG, со приказ на Mann – Whitney-евиот коефициент на корелација помеѓу групите.

Интензивна густина при RTG анализата е детектирана кај најголем број пациенти во N1 групата кај вкупно 26 (78,8%) пациенти, во N2 групата кај 20 (60,6%) од пациентите, додека во KG кај вкупно 8 (40%) од испитаниците.

Графикон 6. Приказ на дистрибуција на рентгенолошките промени во коскената густина според број на пациенти



Статистичката анализа покажа доминантно присуство на интензивна густина на трабекуларна новоформирана коска на RTG сликите кај пациентите од N1 групата со статистички висока сигнификантна ранг корелација меѓу пациентите од N1 / KG ($p < 0.01$) и статистички значајна разлика помеѓу N2 / KG ($p < 0.05$).

Како делумно интензивна коскена густина со слабо организирани и минерализирани трабекули во N1 групата се означени најмал број пациенти или вкупно 7 (21,2%), во N2 групата 13 (39,4%) од пациентите.

Во однос на вкупниот број на пациенти во KG се јавува најголем број на рентгенолошки наоди со изразена делумна коскена густина, регистрирана кај вкупно 12 (60%) од испитаниците.

Табела 6. Дескриптивна анализа на RTG промените помеѓу испитуваните групи

Група	Интензивна густина		Делумна густина		p	S
	Број	%	Број	%		
N1 / N2	26 / 20	78,8 / 60,6	7 / 13	21,2 / 39,4	0.111	>0.05
N1 / KG	26 / 8	78,8 / 40	7 / 12	21,2 / 60	0.005	<0.01
N2 / KG	20 / 8	60,6 / 40	13 / 12	39,4 / 60	0.014	<0.05

Статистички несигнификантана ранг корелација постои само помеѓу N1/N2 групите ($p > 0.05$), што значи дека рентгенолошки интензитетот на коскената густина е многу слична и поинтензивна кај испитаниците од овие групи со понагласена минерална структура.

Интензитетот на рентгенолошката густина на новоформираната коска во контролната група значително статистички се разликува од N1 и N2 групата што говори за различна минерализација на коскените трабекули во осеалните дефекти (табела 6).

5.4. Анализа на резултатите од клиничките параметри

5.4.1. Анализа на Болката

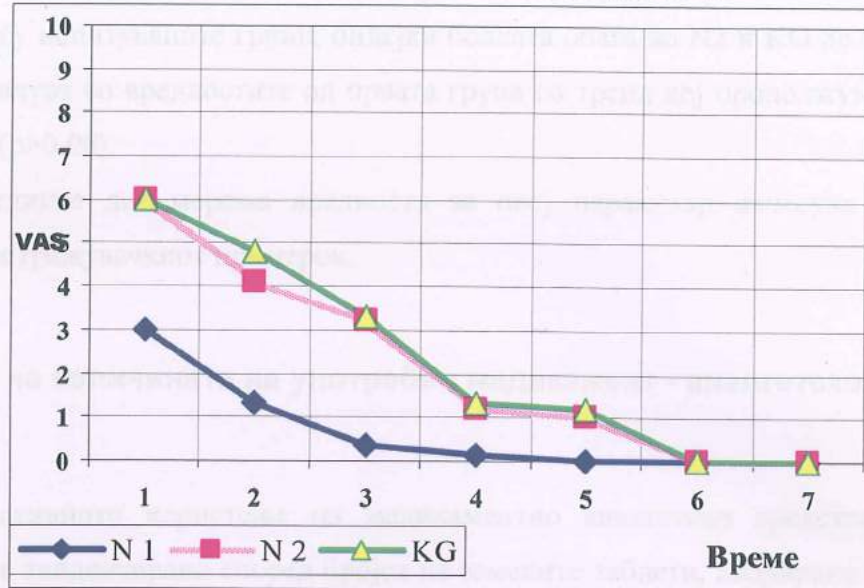
Болката е регистрирана кај сите пациенти во трите групи во тек на седум дена, изразена како објективна вредност според аналогната VAS скала.

Интензитетот на болката во првите три дена кај пациентите од N1 групата се движеше во граници од 1 до 3 рангирана како слаба болка по интензитет;

Во N2 и KG група од 1 до 6, што се рангира како слаба до умерено јака болка.

Графикон 7 ги содржи добиените резултати прикажани со средните вредности за сите испитаници од трите групи, како крива која го означува трендот на болката во тек на следениот временски интервал, додека табела 7 ги прикажува добиените меѓугрупни разлики. Од графичкиот приказ се гледа дека во сите три групи интензитетот на болката се намалува во време, но деталната статистичка анализа со Kruskal Wallis – ов тест покажа дека во првото мерење интензитетот на болката е најмал во првата група во однос на останатите две групи, со висока статистичка разлика меѓу N1 и N2, N1 и KG (Mann-Whitney $p < 0.01$).

Графикон 7. Интензитет на болката во тек на седум дена



Во вториот и третиот ден пациентите од N1 групата и понатаму имаат најмал интензитет на болка во однос на останатите две групи, со истата сигнификантност на разликите ($p < 0.01$).

Интересно е што помеѓу N2 и KG нема значајни разлики во интензитетот на болката во текот на целиот obserвиран период што најдобро се гледа на графичкиот приказ каде кривата на болката е практично изедначена ($p > 0.05$).

Табела 7. Приказ на меѓугрупните разлики со Mann-Whitney U тест на инверзија за параметарот - болка помеѓу испитуваните групи

Група	Број	p	S
Прв Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.000	<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.000	<0.01
N2 / KG	33 / 20	0.221	>0.05
Втор Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.002	<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.001	<0.01
N2 / KG	33 / 20	0.855	>0.05
Трет Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.003	<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.000	<0.01
N2 / KG	33 / 20	0.585	>0.05
Четврти Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.293	>0.05
N1 / KG	33 / 20	0.341	>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.251	>0.05

Од четвртиот ден повеќе не постои статистички значајна разлика во интензитетот на болката помеѓу испитуваните групи, бидејќи болката опаѓа во N2 и KG до вредност 1, со што се изедначува со вредностите од првата група со тренд кој продолжува до крајот на седмиот ден ($p > 0.05$).

Во последните две мерења вредноста за овој параметар изнесува 0 за сите испитаници од истражувачкиот примерок.

5.4.2. Анализа на количината на употребен медикамент - аналгетско средство

Постоперативното користење на медикаментно аналгетско средство кај сите испитаници беше евидентирано според бројот на земените таблети, скорирано како 0- без аналгетик, 1 – една земена таблета и 2 – две или повеќе испиени таблети (табела 8).

Впечатлива е дистрибуцијата во однос на овој параметар во N1 и N2 групата во првите три дена, бидејќи тука се јавуваат најголемите разлики.

Вкупно 20 пациенти или (60,6%) од N1 групата воопшто не користеле аналгетик, 10 пациенти (30,3%) земале по една таблета и само 3 пациенти (9,1%) користеле две или повеќе таблети.

За разлика од N1 групата, во втората испитувана група 16 пациенти (48,5%) користеле по една таблета, 15 (45,5%) земале повеќе од 2 таблети и само кај двајца пациенти (6%) изостанала употребата на аналгетско средство.

Табела 8. Дистрибуција на пациентите според количината на аналгетско средство

Група	0	1	2
Прв Ден			
N1	20	10	3
N2	2	16	15
KG	6	9	5
Втор Ден			
N1	27	6	/
N2	8	20	5
KG	13	7	/
Трет Ден			
N1	33	/	/
N2	20	13	/
KG	20	/	/

Добиените резултати во однос на интензитетот на болката кореспондираат со резултатите добиени за количината на употребените аналгетски средства, што се гледа од добиените меѓугрупни разлики прикажани на табела 9.

Анализата на податоците за количината на употребениот аналгетик во текот на првиот ден покажаа висока статистичка сигнификантност на разликите помеѓу N1 и N2 групата ($p < 0.01$), и сигнификантна разлика меѓу N1 и контролната група, како и меѓу N2 и KG ($p < 0.05$).

Во вториот и третиот ден разликите помеѓу N1 и N2 групите се високо статистички значајни ($p < 0.01$), додека разликата меѓу N1 и контролната група се намалува што не предизвикува значајни разлики ($p > 0.05$).

Споредените вредности меѓу N2 и KG до четвртиот ден покажуваат високо статистичка сигнификантна разлика ($p < 0.01$).

Од четвртиот постоперативен ден не е забележано користење на аналгетски средства во ниедна од испитуваните групи.

Табела 9. Меѓугрупни разлики во однос на употреба на аналгетици

Група	Број	p	S
Прв Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.000	p<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.013	p<0.05
N2 / KG	33 / 20	0.006	p<0.05
Втор Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.000	p<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.172	p>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.002	p<0.01
Трет Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.000	p<0.01
N1 / KG	33 / 20	1.000	p>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.000	p<0.01

5.4.3. Анализа на параметарот едем

При анализа на параметарот – едем направената анализа со ANOVA за атрибутивни обележја на набљудување, покажа дека од обсервираниот период од седум дена постоперативниот едем е присутен во текот на првите три дена за потоа да добие вредност 0.

Табела 10. Приказ на дистрибуцијата на пациентите во однос на параметарот едем во тек на три дена

Група	0	1	2
Прв Ден			
N1	21	12	0
N2	0	27	6
KG	4	15	1
Втор Ден			
N1	26	12	0
N2	8	25	0
KG	16	4	0
Трет Ден			
N1	32	1	0
N2	28	5	0
KG	18	2	0

Во N1 групата во првиот ден кај 21 пациент (63,6%) нема знаци за постоперативен едем, односно има вредност 0, кај 12 пациенти (36,4%) е забележан умерен едем скорпиран како 1, додека појава на изразен едем нема кај ниеден пациент од N1 групата (табела 10).

Во вториот ден без појава на едем се 26 пациенти или (78,78%) од испитаниците а умерен едем се уште има кај 12 пациенти, за да во третиот ден умерен едем има кај еден пациент а останатите 32 (96,96%) пациенти се без едем.

Во N2 групата во текот на првиот ден изразен едем е забележан кај 6 (18,19%), умерен едем кај 27 пациенти што претставува (81,81%) од вкупниот број. Ниеден пациент во оваа група клинички не е без појава на едематозна реакција во првиот постоперативен ден.

Во вториот ден кај 25 пациенти (75,7%) се уште бил присутен умерен едем а изразен едем не е евидентиран кај ниеден пациент во овој ден.

Кај 8 пациенти нема едем во текот на вториот ден (24,3%), за да во третиот ден тој број порасне на 28 пациенти (84,8%).

Во KG во првиот ден кај 4 пациенти (20%) не е регистрирана појава на едем додека кај 15 е регистриран нормален постоперативен едем изразен со 1 (75%).

Еден пациент од оваа група има појава на понагласена едематозна реакција во првиот постоперативен ден.

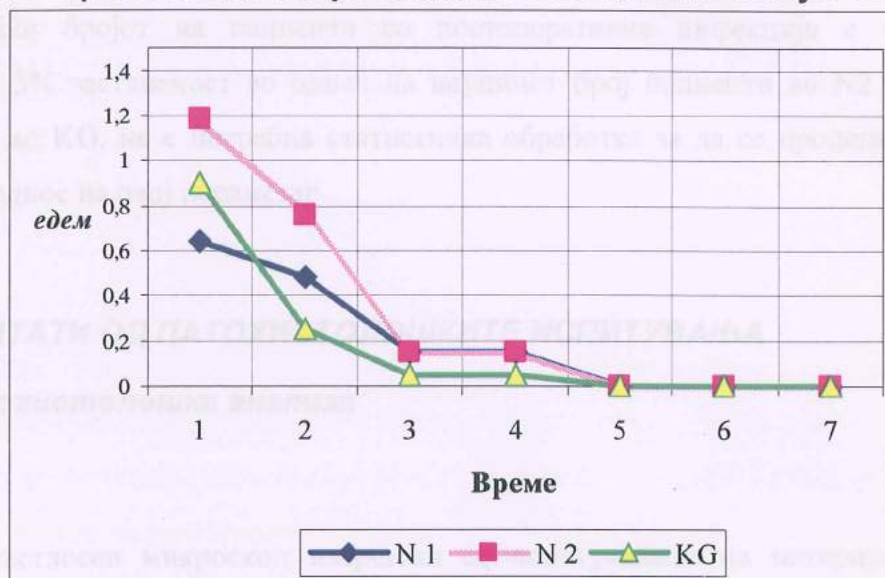
Обсервирани клинички и претставени како умерен едем, резултатите за испитуваниот параметар покажуваат најголеми вредности во текот на првите два дена во N2 групата, за разлика од пациентите од N1 кои имаат најниски вредности (графикон 8).

Поради највисоките вредности во втората група, во првиот и вториот ден се јавува висока статистички значајна разлика помеѓу N1 и N2 ($p < 0.01$) и значајна разлика меѓу N2 и KG ($p < 0.05$) (табела 11).

Споредени вредностите за појава на едемот помеѓу N1 и KG се многу блиски и изедначени, односно меѓу нив нема статистички значајна разлика ($p > 0.05$), во текот на целиот период на анализа.

Во текот на третиот ден не постои значајна разлика во интензитетот на едемот се до крајот на седмиот ден меѓу сите испитувани групи ($p > 0.05$).

Графикон 8. Тренд на постоперативниот едем во тек на седум дена



Табела 11. Приказ на меѓугрупните разлики со Mann-Whitney U тест на инверзија за параметарот – едемот помеѓу испитуваните групи

Група	Број	p	S
Прв Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.000	<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.063	>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.024	<0.05
Втор Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.001	<0.01
N1 / KG	33 / 20	0.093	>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.023	<0.05
Трет Ден			
N1 / N2	33 / 33	0.496	>0.05
N1 / KG	33 / 20	0.496	>0.05
N2 / KG	33 / 20	0.496	>0.05

5.4.4. Анализа на појавата на инфекција

Клинички знаци на лесна постоперативна инфекција регистрирани се кај еден случај во N2 групата и еден пациент во KG и се однесуваа на интервенции изведени во горната вилица, односно по извршена интервенција на оперативна екстракција на импактиран канин во N2 групата и екстирпација на резидуална циста во премоларната регија кај контролната група.

Манифестацијата на инфекциите беше со клиничка слика на слаби по интензитет инфекции, кои по ординираната медикаментозна терапија беа санирани во текот на следните 48 часа, без спроведен хируршки третман во смисла на инцизија и дренажа.

Бидејќи бројот на пациенти со постоперативна инфекција е многу мал и претставува 3% застапеност во однос на вкупниот број пациенти во N2 групата и 5% застапеност во KG, не е потребна статистичка обработка за да се процени незначајната разлика по однос на овој параметар.

5.5. РЕЗУЛТАТИ ОД ПАТОХИСТОЛОШКИТЕ ИСПИТУВАЊА

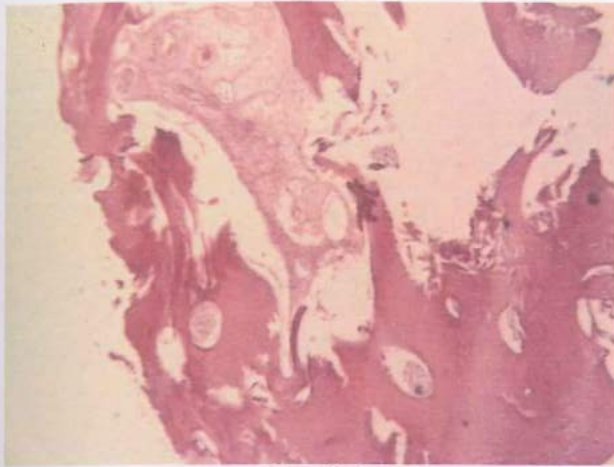
5.5.1. Патохистолошка анализа

Со светлосен микроскоп извршени се испитувањата на материјалот земен за анализа од централниот дел на коскениот дефект, припремен со специјални боења.

На сл.5.1 и 5.2 прикажани се делови од препаратите од N1 групата на кои се гледа во најголем дел присуство на новоформирано коскено ткиво составено од паралелно ориентирани колагени фибрили, што се идентификува како ламеларна коска и делови со неорганизираны влакна случајно распоредени во вид на младо исткаено коскено ткиво.

Во анализираните патохистолошки препарати од првата испитувана група каде во дефектот беа поставени PRP и BioOss супституциониот материјал, во коскениот ткиво се забележува присуство на остеоцити кои потешко се распознаваат бидејќи се лакунарно поставени, и богато присуство на остеобласти.

Делови од препаратите се исполнети со зрело сврзно ткиво богато со фиброцити и изразена остеобластна реакција со создавање на остеоиди.



Сл. 5.1



Сл. 5.2

На сл.5.2. може да се забележат остатоци од BioOss гранулите опкружени со коскено ткиво кои меѓусебно се поврзани во вид на коскени мостови.

На Сл. 5.3. се гледа на левата страна ново коскено ткиво, додека во средниот дел на препаратот има присуство на зрело сврзно ткиво, во кое се наоѓаат фрагменти од Bio-Oss гранулите (означени се со стрелки).

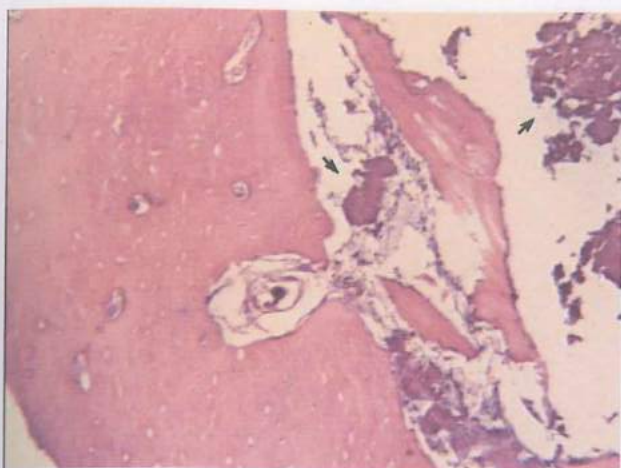
Bio-Oss гранулите лесно се распознаваат, и најголем дел од нив се опкружени со различна количина на новоформирано коскено ткиво (се наоѓаат и околу и во него), кое и тука покажува различен степен на зрелост.

Во делови од препаратот графт гранулите и коскено ткиво се опкружени со зрело сврзно ткиво во кое во најголем дел има присуство на остеобласти и мали крвни капилари во некои полиња.

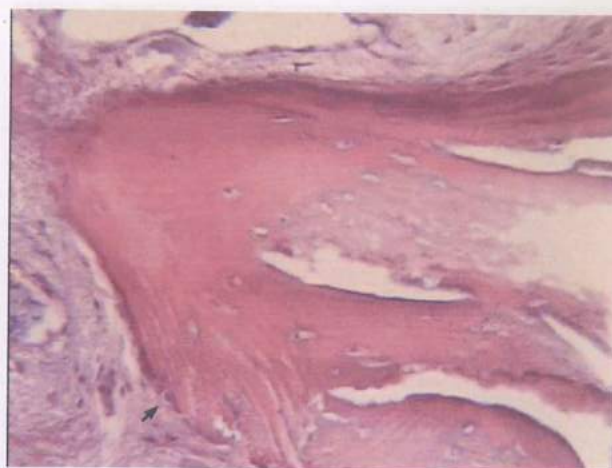
На сл 5.4. со поголемо зголемување прикажан е сегмент на добро воочлива структура на млади коскени гредички – трабекули околу кои се забележуваат знаци на остеогенезата која се одвива, изразена преку интензивно присуство на остеобласти.

Остеобластната реакција е присутна особено во делот меѓу зрелото сврзно ткиво и новосоздаденото коскено ткиво (означено со стрелка).

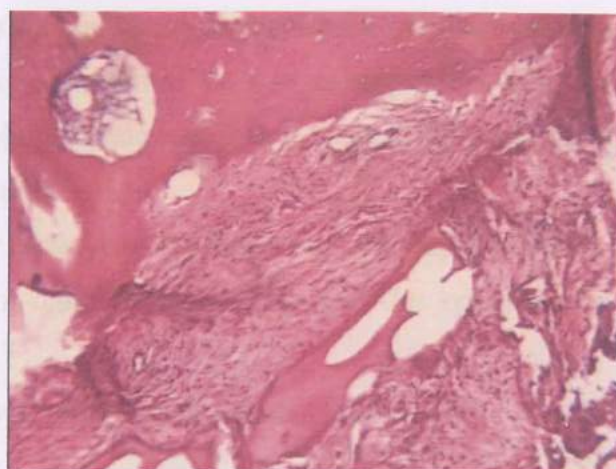
Во зрелото сврзно ткиво се гледа богата мрежа на фиброцити и помалку фибробласти.



Сл. 5.3



Сл.5.4



Сл. 5.5

На Сл. 5.5. претставен е дел кој содржи коскено ткиво во кое се наоѓаат фрагменти од инкорпориран Bio-Oss материјал и интензивно присуство на зрело сврзно ткиво.

На поедини места во сврзното ткиво се гледаат делови кои се препознаваат како остеоидни формации и слабо присуство на лимфоцити.

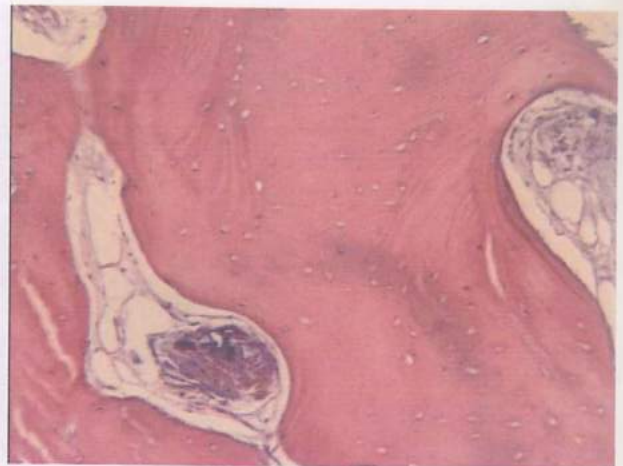
На сликата убаво се распознаваат гранулите на резидуалниот графт материјал Bio-Oss а околу нив новосоздадено младо коскено ткиво со одлична коскена кондукција.

Во делот околу вградениот графт материјал кој се наоѓа во коскено ткиво, не се забележува остеобластна ниту остеокластна реакција.

Напомена - Празниот простор околу гранулите на Bio-Oss се должи на процесот на декалцинација на препаратот.



Сл.5. 6

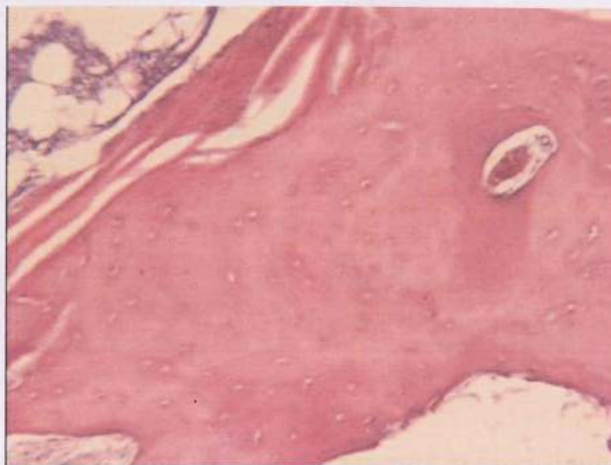


Сл. 5.7

Микроскопската анализа на препаратите прикажани на сл.5.5 и 5.7. покажуваат солидно формирано коскено ткиво во кое колагените влакна се циркуларно поставени, што укажува на новоформирана ламеларна коска, каде на поедини места се забележува започната минерализација.

Во препаратот присутни се островца од сврзно ткиво а во некои од нив се забележуваат остатоци односно делови од Bio-Oss гранулите кои покажуваат одлична осеоинтеграција.

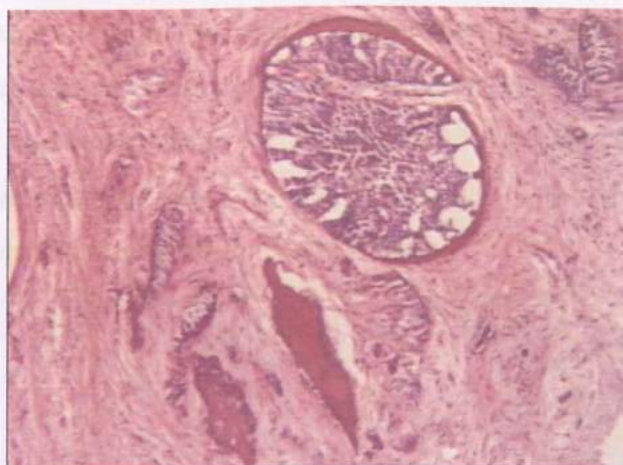
Дел од гранулите се наоѓаат во сврзно ткиво. Сл.5.6 и 5.7.



Сл. 5.8

На сл.5.8. на зголемување од $\times 160$, претставен е дел од ламеларната коскена структура во која се забележува различен интензитет на бојењето што значи дека новоформираното коскено ткиво се наоѓа во различни стадиуми на минерализација.

На сл. 5.9 на поголемо оригинално зголемување, претставен е момент од остеогенезата која се случува околу графт гранулите кои се вклопени во старо сврзно ткиво.

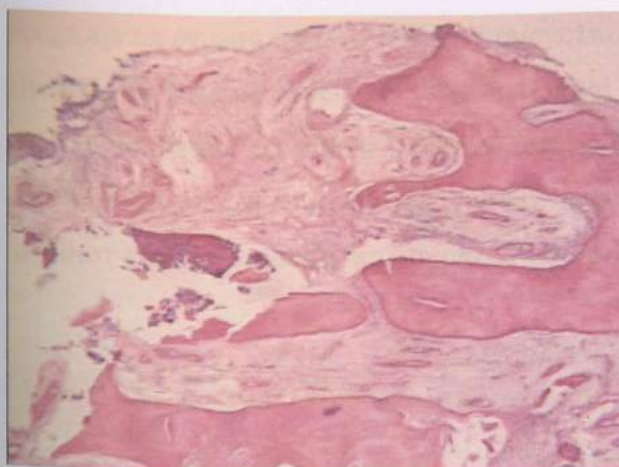


Сл.5. 9

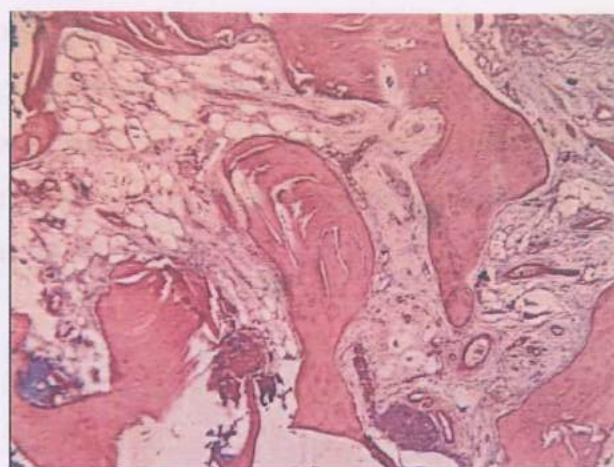
Се забележува таложење на остеоид околу гранулите, како вовед во формирање на ново коскено ткиво.

Во зрелото сврзно ткиво се наоѓаат коскени гредички од исткаено младо неминерализирано коскено ткиво.

Во препаратот нема знаци за инфламаторна реакција.



Сл.5. 10



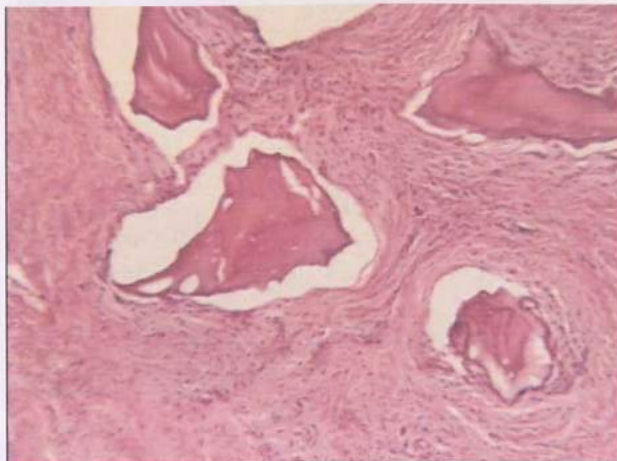
Сл. 5.11

Во втората испитувана група каде во осеалниот дефект беше поставен само Bio-Oss супституциониот материјал, се забележува разлика во однос на застапеноста на коскено ткиво во препаратот, наспроти поголемата застапеност на зрело сврзно ткиво и мало присуство на масно ткиво меѓу коскените гредички и остатоци од Bio-Oss материјалот (сл 5.10 и 5.11).

Графт партиклите во поголем дел се опкружени со сврзно ткиво кое покажува различен степен на зрелост и богата васкуларизација.

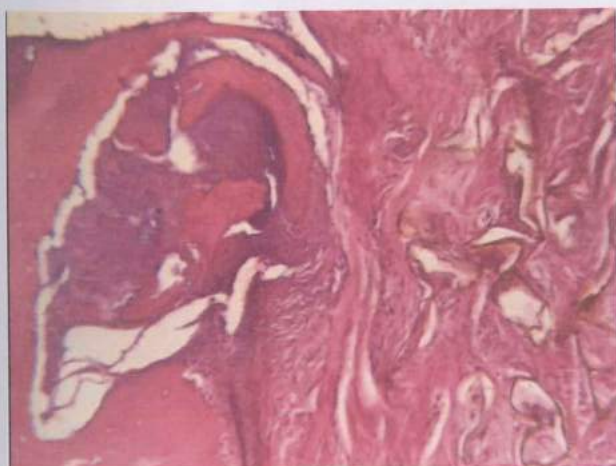
На поедини места воочлива е остеобластна активност (сл.5.10).

На поголемо зголемување видливи гранули од ксеногениот супституционен материјал кои се наоѓаат опкружени со зрело сврзно ткиво со концентрични колагени влакна сл.5.12. Очигледна е добрата инкорпорација на гранулитите во сврзното ткиво, без знаци на инфламаторна реакција, односно нема појава на воспалителен инфилтрат, а во сврзното ткиво се забележува богато присуство на фиброцити.

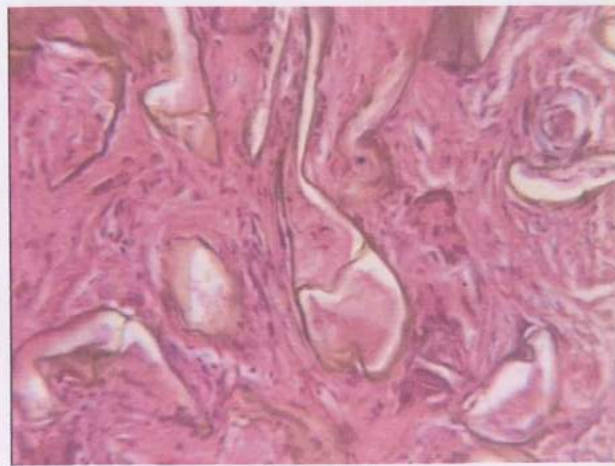


Сл.5. 12

Хистолошката евалуација на еден препарат во втората испитувана група покажа реакција на страно тело со богато присуство на инфламаторни клетки. Интересно е да се забележи дека и покрај присуството на инфламаторната реакција, на левата половина од слика 5.13 на дел од препаратот се гледа интензивна осификација околу Bio-Oss гранулитите а на другата страна присуство на гранулом на страно тело во десниот агол од сликата, кој на сл.5.14 е прикажан во целост.



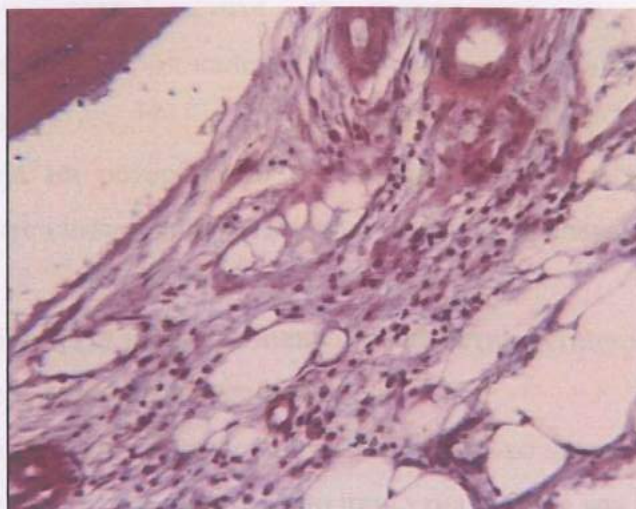
Сл. 5.13



Сл. 5.14

Грануломат во делови е во фаза на ресорпција со присуство на повеќејадрени гигантски клетки – тип страно тело.

Во N2 групата во два препарата покрај делови на новоформирана спонгиозна коска, постоеше хроничен воспалителен инфилтрат со присуство на лимфоцити, плазма клетки и ретки макрофаги (сл.5.15).

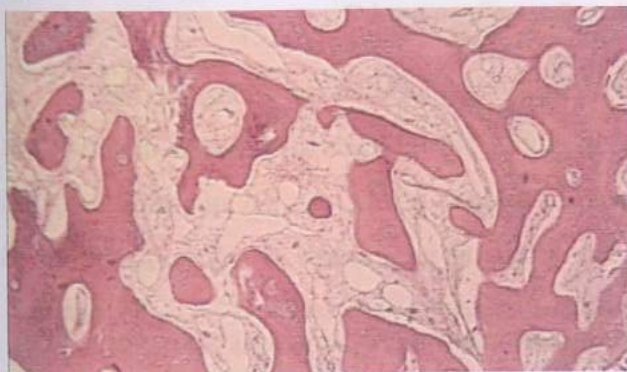


Сл. 5.15

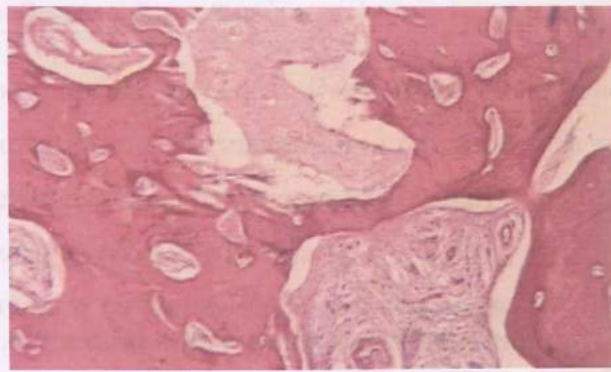
Хистолошки препарати од контролната група се претставени на сл.5.16 и сл.5.17.

Се гледа добро развиена новоформирана спонгиозна трабекуларна коска со сврзно ткиво околу коскените гредички како и мало присуство на масно ткиво помеѓу трабекулите, што одговара на типична алвеоларна коска на хистолошки препарат во стадиум на создавање.

Во препаратите од контролната група доминираат островца на меко ткиво исполнети со сврзно ткиво во различни фази на зрелост богато со фиброцити, со обилно присуство на крвни капилари.



Сл. 5.16



Сл. 5.17

NT / NT	33 / 34	0.05	$= 0.05$
NT / KB	33 / 20	0.004	$= 0.01$
NT / KB	33 / 20	0.204	> 0.05

Анализа на резултатите од хистолошките препарати

5.5.2. Анализа на Об

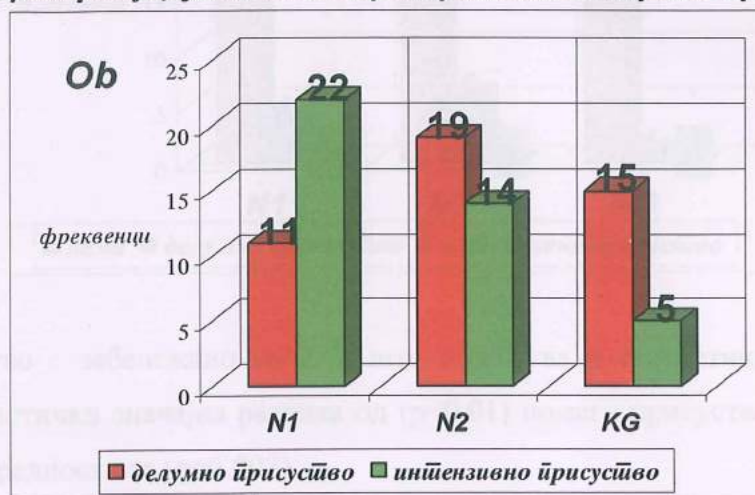
Присуството на остеобластите во препаратите на испитуваните групи презентирани се на графикон 9, од каде се гледа дека во ниеден анализиран препарат не изостанува Об присуство.

Најголема дистрибуција на остеобласти постои во N1 групата каде во 22 препарати забележано е нивно интензивно присуство, додека кај 11 препарати тоа е означено како делумно присуство.

Во N2 групата дистрибуцијата на интензивна остеобластна активност забележана е кај 19 препарати и кај 14 имало помала застапеност.

Во KG распределбата е на 5 препарати со интензивно и 15 со делумно присуство на Об. Делумната застапеност на Об е порамномерно присутна во сите три испитувани групи.

Графикон 9. Дистрибуција на Об во препаратите од трите групи



Анализата за остеобластното присуство во препаратите од трите испитувани групи покажа најголема вредност во N1 групата со статистичка сигнификантна разлика од ($p = 0.05$) во однос на N2 групата и високо статистички значајна разлика со KG ($p < 0.01$).

Разликата помеѓу N2 и KG не е статистички значајна ($p > 0.05$) Табела 12.

Табела 12. Приказ на меѓугрупните разлики со Mann-Whitney U тест на инверзија за параметарот остеобласти помеѓу испитуваните групи

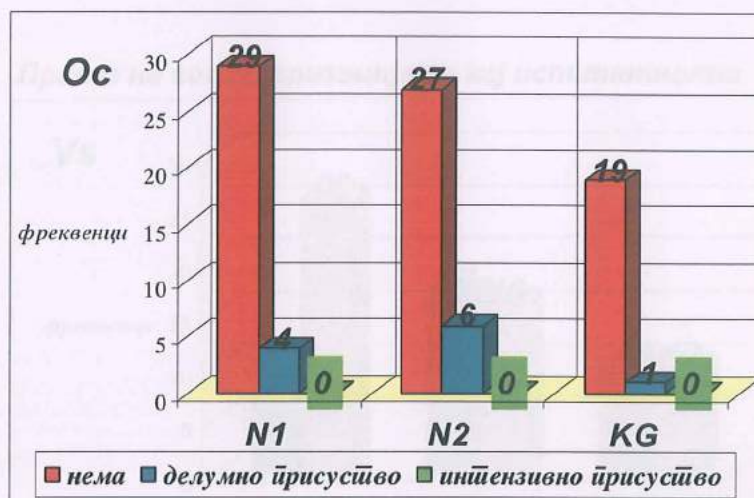
Група	Број	p	S
N1 / N2	33 / 33	0.05	=0.05
N1 / KG	33 / 20	0.004	<0.01
N2 / KG	33 / 20	0.204	>0.05

5.5.3. Анализа на застапеност на Ос

Интензивно присуство на остеокласти скорирано како 2, не е регистрирано во ниту еден препарат од сите анализирани примероци.

Делумно присутни Ос се обсервирани кај вкупно 4 препарати во N1 групата, што претставува мала разлика во однос на 6 препарати со истиот наод во N2 групата (графикон 10).

Графикон 10. Дистрибуција на Ос во препаратите од трите групи



Најмало присуство е забележано во KG, што покажува и статистичката анализа, која укажува на статистички значајна разлика од ($p < 0.01$) помеѓу присуството на Ос во N1 и KG со добиени вредности за ($p = 0.003$).

Статистички значајна разлика помеѓу вредностите за остеокластите добиена е во N2 и KG со вредност ($p = 0.015$, $S < 0.05$), додека анализата помеѓу групите N1 и N2 покажа статистички незначајна разлика во однос на овој параметар ($p = 0.506$, $S > 0.05$).

5.5.4. Анализа на параметарот – воспалителен инфилтрат – Vi

Воспалителен инфилтрат не беше забележан во ниеден препарат од N1 групата, додека во N2 групата и контролната група забележано е негово делумно присуство скорирано како вредност 1 во два препарати од секоја група.

Статистичката анализа помеѓу групите покажа дека не постои сигнификантна разлика меѓу нив ($p > 0.05$), односно разликите меѓу N1 / N2 изнесуваат ($p = 0.154$), меѓу N1 / KG ($p = 0.067$) и меѓу N2 / KG ($p = 0.602$).

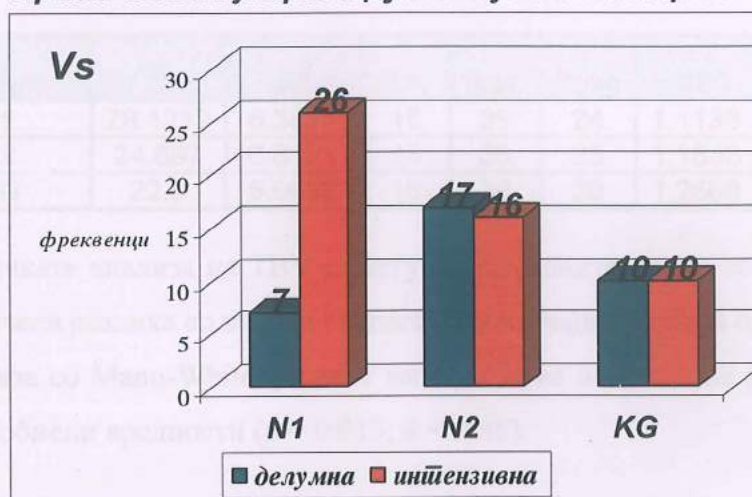
5.5.5. Анализа на параметарот – васкуларизираност - Vs

Васкуларизацијата е најизразена кај пациентите од N1 групата кај кои интензивна крвна капиларна мрежа беше воочена кај вкупно 26 препарати и делумно присутна во 7 хистолошки препарати (графикон 11).

Во N2 групата распределбата е скоро подеднаква со 16 препарати со интензивна васкуларизација и 17 со делумно богата васкуларизација.

Во KG дистрибуцијата на овој параметар се покажа рамномерна односно 10 препарати се означени со делумно изразена васкуларизација и 10 со интензивно присутна васкуларизација.

Графикон 11. Приказ на васкуларизацијата кај испитаниците



Табела 13. Приказ на меѓугрупните разлики со Mann-Whitney U тест на инверзија за параметарот васкуларизација

Група	p	S
N1 / N2	0.011	<0.05
N1 / KG	0.031	<0.05
N2 / KG	0.916	>0.05

Kruskal – Wallis – овој тест покажа дека постои статистички значајна разлика во категориите на обележјето васкуларизацијата кај испитуваните групи на пациенти. Подеталната анализа со U тестот дава разлика која е статистички значајна меѓу N1 и N2 групата ($p = 0.011$, $S < 0.05$) табела 13.

Меѓу групната разлика на N1 и контролната група е исто така значајна ($p = 0.031$, $S < 0.05$). Анализата помеѓу N2 и KG покажа несигнификантност на разликите со вредност ($p = 0.916$, $S > 0.05$), што значи дека васкуларизацијата во овие две групи е слична по дистрибуција.

5.6. РЕЗУЛТАТИ ОД ХИСТОМОРФОМЕТРИСКИТЕ МЕРЕЊА

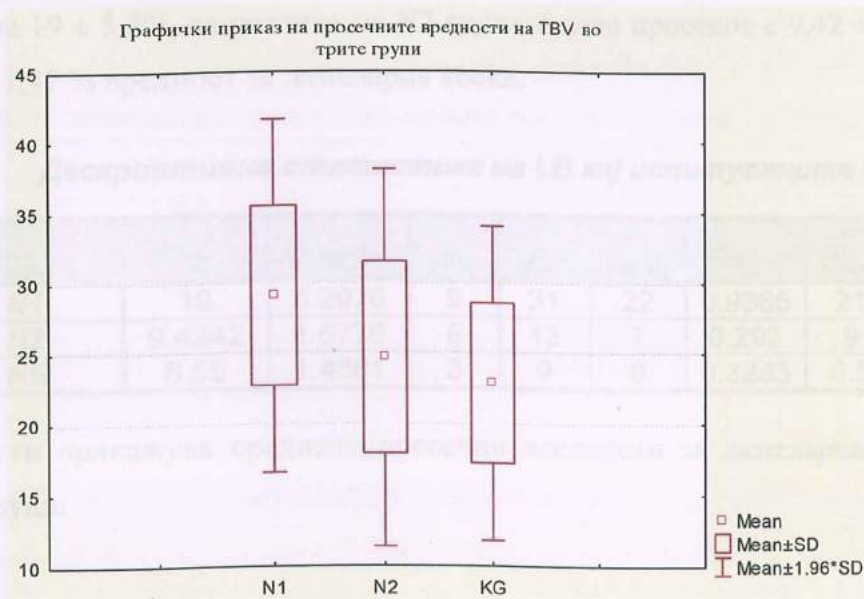
5.6.1. Анализа на волуменот на параметарот TBV

Процентуалната застапеност на TBV во испитуваните групи се движи во граници од 15% до 39% со средна вредност од $29,12\% \pm 6,39\%$ во N1 групата; во N2 групата е во граници од 13% до 38% со просечна вредност од $24,70\% \pm 6,81\%$ и во KG средната вредност на TBV изнесува $22,90\% \pm 5,66\%$, во граници од 15% до 35%. Највисока процентна застапеност на овој параметар се јавува кај пациентите од првата група (табела 14, графикон 12).

Табела 14. **Дескриптивна анализа на TBV во N1, N2 и KG**

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	29.1212	6.3971	15	39	24	1.1136	31
N2	24.697	6.8121	13	38	25	1.1858	23
KG	22.9	5.6652	15	35	20	1.2668	22

Статистичката анализа на TBV помеѓу испитуваните групи со Kruskal-Wallisoviot тест покажа воочена разлика со висока статистички значајна разлика од $p < 0.01$. Деталната анализа со Mann-Whitney-евиот тест укажува на значајна разлика помеѓу N1 и N2 групите со добиени вредности ($p = 0.013$, $S < 0.05$).

Графикон 12. **Просечна застапеност на TBV во испитуваните групи**

Табела 15. Статистичка сигнификантност кај параметарот TBV

Група	p	S
N1 / N2	0.013	<0.05
N1 / KG	0.002	<0.01
N2 / KG	0.397	>0.05

Најголема разлика постои помеѓу N1 групата и KG со висока статистички сигнификантност на разликите ($p = 0.002$, $S < 0.01$) (табела 15), што упатува на заклучок дека TBV во овие групи има различна динамика на создавање.

Анализата на разликите меѓу N2 и KG се покажа како статистички не значајна со вредност ($p = 0.397$, $S > 0.05$).

Просечната вредност на аритметичките средини на процентот на TBV помеѓу двете тестирани групи N1 и N2 изнесува 4,42%, параметар кој како процентно обележје на набљудување со медијаната како мерка на централна тенденција покажа статистичка сигнификантна разлика (табела 14 и 15).

Истиот резултат е потврден и со еднофакторска анализа на варијанса ANOVA за нумерички обележја на набљудување и со LSD тестот (тест на квадрат на најмали разлики), како тест за меѓугрупни разлики кај ANOVA.

5.6.2. Анализа на волуменот на LB

На табела 16 прикажана е дескриптивната анализа за LB во сите испитувани препарати.

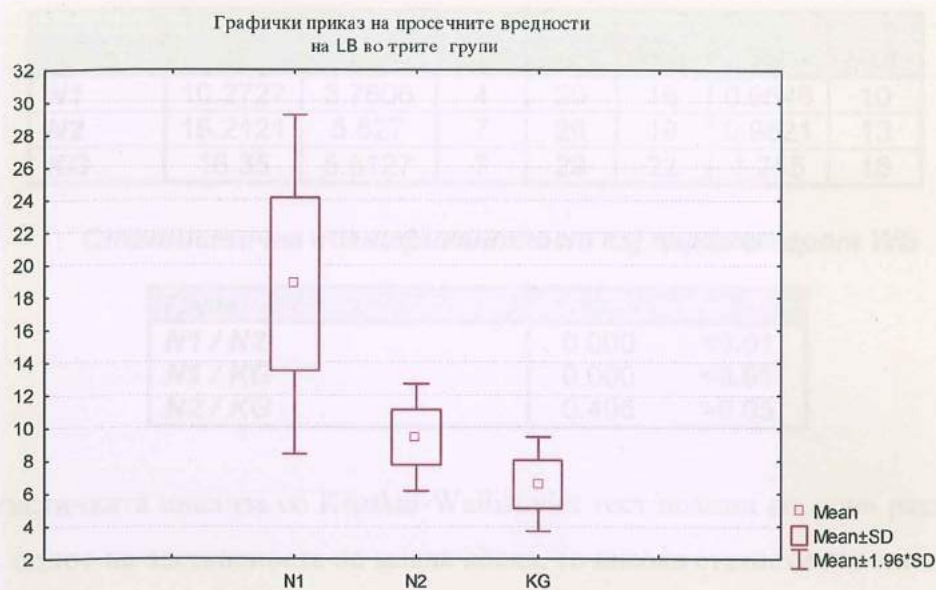
Маркантно повисоки вредности добиени се во N1 групата каде просечната процентност на LB изнесува $19 \pm 5,3\%$, за разлика од N2 групата каде просекот е $9,42 \pm 1,7\%$ и KG со вкупно $6,55 \pm 1,47\%$ вредност за ламеларна коска.

Табела 16. Дескриптивна статистика на LB кај испитуваните групи

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	19	5.2976	9	31	22	0.9365	21
N2	9.4242	1.6776	6	13	7	0.292	9
KG	6.55	1.4681	3	9	6	0.3283	6.5

Графикон 13 ги прикажува средните просечни вредности за ламеларна коска во сите испитувани групи.

Графикон 13. Просечна вредност на LB во испитуваните групи



Статистичката анализа со Kruskal-Wallisov-иот тест покажа $p < 0,01$, што значи дека воочената разлика е високо статистички значајна разлика по што се направени три Mann-Whitney-еви тестови (табела 17).

Од табеларниот приказ се гледа дека постои високо значајна разлика во процентната застапеност на ламеларна коска помеѓу N1 и N2, N1 и KG, како и меѓу N2 и KG ($p < 0,01$),

Табела 17. Статистичка сигнификантност кај параметарот LB

Група	p	S
N1 / N2	0.000	<0.01
N1 / KG	0.000	<0.01
N2 / KG	0.000	<0.01

Добиениот резултат е потврден и со еднофакторска анализа на варијанса ANOVA за нумерички обележја на набљудување и со LSD тестот.

5.6.3. Анализа на волуменот на WB

Просечната застапеност на млада исткаена коскена структура се движи во граници од 4 % до 20% со средна вредност од $10,27\% \pm 3,76\%$ во N1 групата; во N2 групата е во граници од 7% до 26% со просечна вредност од $15,21\% \pm 5,52\%$; и во KG има вредност од 7%-29%, односно $16,35\% \pm 5,61\%$ (табела 18).

Највисока процентна застапеност на WB има кај пациентите од контролната група (графикон 14).

Табела 18. **Дескриптивна статистика на WB кај испитуваните групи**

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	10.2727	3.7606	4	20	16	0.6546	10
N2	15.2121	5.527	7	26	19	0.9621	13
KG	16.35	5.6127	7	29	22	1.255	16

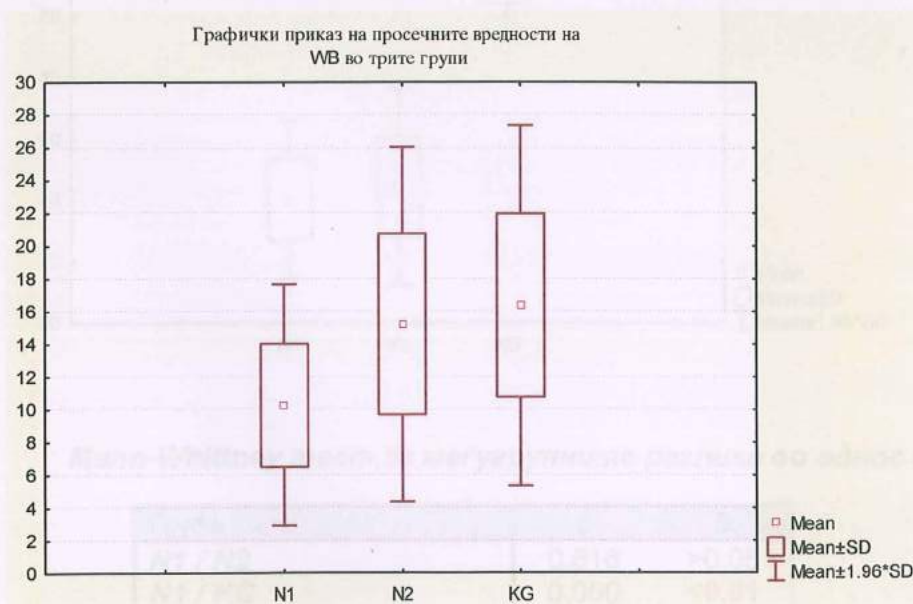
Табела 19. **Статистичка сигнификантност кај параметарот WB**

Група	p	S
N1 / N2	0.000	<0.01
N1 / KG	0.000	<0.01
N2 / KG	0.496	>0.05

Статистичката анализа со Kruskal-Wallisoviot тест покажа воочена разлика помеѓу групите во однос на застапеноста на млада коска, со висока статистички значајна разлика од $p < 0.01$.

Mann-Whitney-евиот тест исто така покажува висока статистички значајна разлика помеѓу N1 и N2 групите, како и помеѓу N1 и KG со добиени вредности ($p < 0.01$) (табела 19).

Разликата помеѓу N2 и KG е статистички несигнификантна ($p = 0.496$, $S > 0.05$).

Графикон 14. **Просечна застапеност на WB во испитуваните групи**

5.6.4. Анализа на волуменот на FbV

Процентуалната застапеност на FbV во N1 групата се движи во граници од 27 до 56% со средна застапеност од $40,06\% \pm 6,62\%$, додека во N2 групата таа вредност е во опсег од 24 до 63% со просек од $40,52\% \pm 10,26\%$, што не доведува до статистички значајна разлика помеѓу двете тестирани групи (табела 20 и графикон 15).

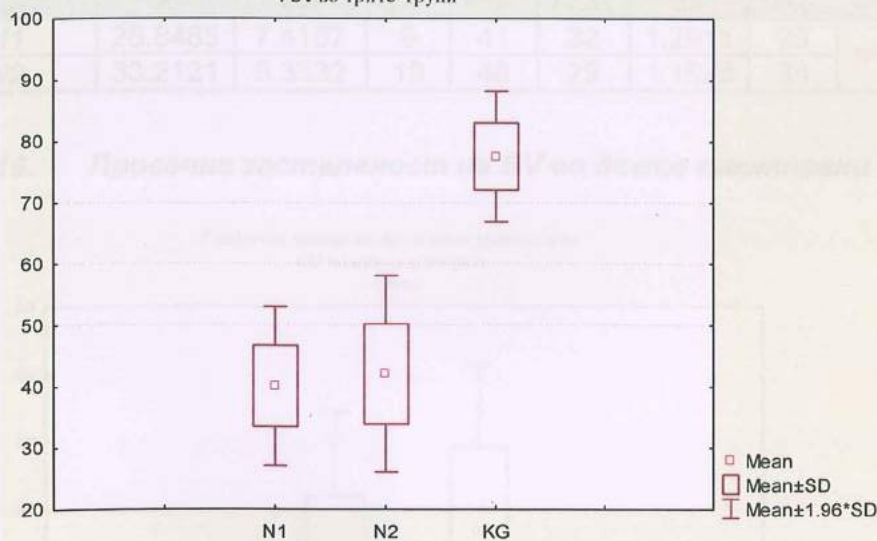
Процентот за FbV во KG има највисоки вредности кои се движат во граници од 68% до 85%, со средна вредност од $76,9\% \pm 4,82\%$ од целокупниот мерен волумен во препаратот.

Табела 20. **Дескриптивна анализа на FbV во N1, N2 и KG**

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	40.0606	6.6188	27	56	29	1.1522	39
N2	40.5152	10.2626	24	63	59	1.7865	39
KG	76,9000	4,8221	68	85	17	1.0783	77.5

Графикон 15. **Просечна процентност на FbV кај испитуваните препарати**

Графички приказ на просечните вредности на FbV во трите групи

Табела 21. **Mann-Whitney тест за меѓугрупните разлики во однос на FbV**

Група	p	S
N1 / N2	0.616	>0.05
N1 / KG	0.000	<0.01
N2 / KG	0.000	<0.01

Направената аналитичка статистика со помош на ANOVA на рангови по Kruskal-Wallisovis покажа $p < 0,01$, што значи дека воочената разлика е високо статистички значајна разлика по што е изработен Mann-Whitney-евиот тест. (види табела 21).

Високо значајна статистичка разлика во процентната застапеност на сврзното ткиво има помеѓу N1 и KG, како и меѓу N2 и KG.

Статистички не постои разлика на овој параметар меѓу N1 и N2 групите ($p > 0.05$), што укажува дека во овие групи има слична застапеност на сврзно ткиво.

Добиениот резултат е потврден и со еднофакторска анализа на варијанса ANOVA за нумерички обележја на набљудување и со LSD тестот.

5.6.5. Анализа на параметарот GV

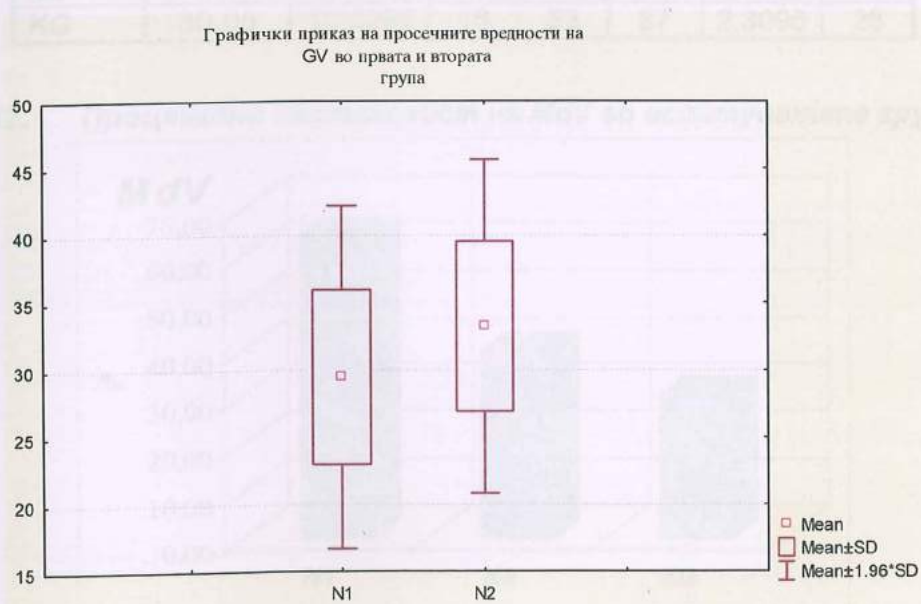
Процентуалната застапеност на GV во N1 групата се движи во граници од 9 до 41% со средна вредност од $28,85\% \pm 7,4\%$, од целокупниот волумен.

Процентот за GV во N2 групата е во граници од 19% до 48% со средна вредност од $33,21\% \pm 6,33\%$ (табела 22, графикон 16).

Табела 22. **Дескриптивна анализа на GV во првата и втората група**

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.	p
N1	28.8485	7.4167	9	41	32	1.2911	29	p < 0,05
N2	33.2121	6.3332	19	48	29	1.1025	34	

Графикон 16. **Просечна застапеност на GV во двете тестирани групи**



Анализата со Mann-Whitney-евиот тест на инверзија укажува на статистички значајна разлика помеѓу N1 и N2 групите во однос на застапеноста на графт волуменот помеѓу двете групи ($p = 0,034$, $p < 0,05$).

Направениот Studentov t – тест за два неврзани примероци, потврди дека воочената разлика е статистички значајна за ($p < 0,05$).

5.6.6. Анализа на минерализацијата MdV

Минерализацијата на коскено ткиво одредена преку идентификација на ламеларната коска (LB) во однос на целиот коскен волумен (TBV) се пресметува по математичка формула:

$$\frac{LB}{TBV} \times 100 = MdV$$

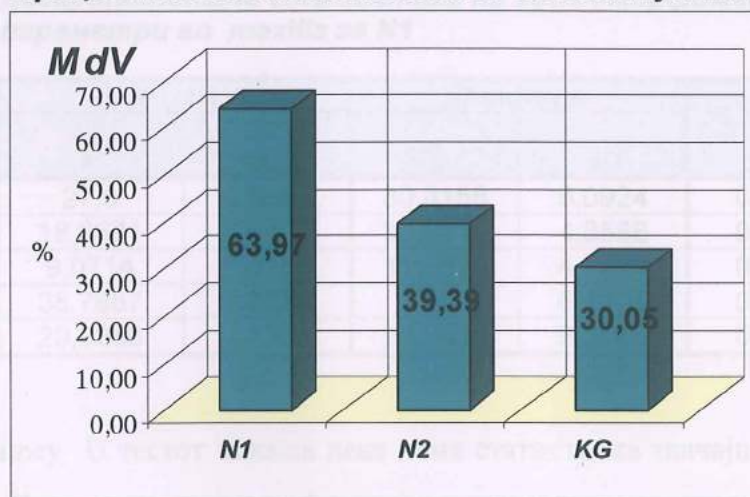
Пресметаниот волумен на минерализирано коскено ткиво, ги даде резултатите содржани во табела 23, од која се гледа дека минерализацијата во N1 групата се движи во граници од 29 до 83% со средна вредност од $63,97\% \pm 11,1\%$ од целокупниот новоформиран коскен волумен.

Процентот за MdV во N2 групата е во граници од 26% до 50%, со средна вредност од $39,39\% \pm 6,31\%$ (графикон 17).

Табела 23. *Дескриптивна анализа на MdV во N1, N2 и KG*

Група	\bar{X}	SD	Min.	Max.	Rang	SE	Med.
N1	63.9697	11.1229	29	83	54	1.9362	67
N2	39.3939	6.3144	26	50	24	1.0992	41
KG	30.05	10.3287	16	53	37	2.3096	28

Графикон 17. *Процентна застапеност на MdV во испитуваните групи*



Анализата со Mann-Whitney-евиот тест укажува на високо статистички значајна разлика помеѓу N1 и N2 групите во однос на минерализацијата на новосоздаденото коскено ткиво во овие две групи ($p < 0,01$) (табела 24).

Во KG на минерализирано коскено ткиво отпаѓа 30,05%, што дава високо статистички значајна разлика со првата и втората испитувана група ($p < 0,01$).

Направениот Studentov t – тест за два неврзани примероци, потврди дека воочената разлика е статистички значајна за ($p < 0,05$).

Табела 24. Mann-Whitney тест за меѓугрупните разлики во однос на MdV

Група	p	S
N1 / N2	0.000	<0.01
N1 / KG	0.000	<0.01
N2 / KG	0.000	<0.01

5.7. Анализа на хистоморфометриските параметри во однос на регијата и дијагнозата во испитуваните групи

5.7.1. Анализа на хистоморфометриските параметри во N1 групата

Со цел воочување на разликите кои евентуално постојат во однос на сите мерени хистоморфометриски параметри а се однесуваат на локализацијата на изведените интервенции во вилиците и региите во кои е изведена интервенцијата, како и релацијата со стоматолошката дијагноза, направена е посебна статистичка анализа за секоја од испитуваните групи.

Во првата група извршено е тестирање на сите параметри во однос на релацијата со параметарот локализација maxilla/mandibula.

Табела 25. Дескриптивната статистика на хистоморфометриските параметри во maxilla за N1

Параметар / N1	Maxilla		Mandibula		p	S
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
TbV	27,5	6,6651	30,3158	6,0924	0,154	>0,05
Lb	18,3571	6,4403	18,9474	4,8588	0,673	>0,05
Wb	9,0714	2,6155	11,1579	4,2722	0,294	>0,05
FbV	38,7857	7,2873	41	6,1101	0,421	>0,05
Gv	29,9286	6,1201	28,0526	8,3165	0,596	>0,05

Mann-Whitney U тестот покажа дека нема статистичка значајна разлика во однос на mandibula/maxilla за сите хистоморфометриски параметри во првата група, иако сите испитувани параметри имаат повисоки вредности во долната вилица (табела 25).

Табела 26 ги содржи сите морфометриски мерења според региите во N1 групата.

Табела 26. Дескриптивна анализа на хистоморфометриските мерења во N1 во однос на регијата

<u>NI</u>							
<i>TBV</i>	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
Фронтална регија	32,3333	5,0465	2,0602	26	39	13	32
Премоларна регија	32,1429	3,934	1,4869	27	38	11	31
Моларна регија	27,1	6,8125	1,5233	15	37	22	30
<i>LB</i>							
Фронтална регија	19,3333	2,4221	0,9888	16	22	7	20
Премоларна регија	22,1429	4,4508	1,6822	18	31	13	20
Моларна регија	17,3	6,0446	1,3516	9	24	15	21
<i>WB</i>							
Фронтална регија	13	5,6569	2,3094	7	20	13	11
Премоларна регија	10	2,1602	0,8165	7	14	7	10
Моларна регија	9,55	3,3162	0,7415	4	18	14	9,5
<i>FbV</i>							
Фронтална регија	41,1667	7,1671	2,9259	32	47	15	45
Премоларна регија	37,1429	4,2984	1,6246	29	41	12	38
Моларна регија	40,75	7,0999	1,5876	27	56	29	39,5
<i>GV</i>							
Фронтална регија	31,8333	6,08	2,4822	23	39	16	32,5
Премоларна регија	27,4286	6,7047	2,5341	19	35	22	28
Моларна регија	28,45	8,0621	1,8027	9	41	32	29
<i>MdV</i>							
Фронтална регија	61,1667	11,6175	4,7428	46	75	29	63
Премоларна регија	68,7143	6,7999	2,5701	60	82	22	67

Моларна регија	63,15	12,1147	2,7089	29	83	54	66,5
-----------------------	-------	---------	--------	----	----	----	------

Kruskal-Walisov- овиот тест покажа дека не постои статистички значајна разлика во првата група во однос на сите мерени хистоморфометриски параметри во релација со регијата на која е изведена хируршката интервенција (табела 27).

Истиот резултат е потврден со ANOVA тестот за нумерички обележја на набљудување.

Табела 27. Kruskal-Walis- ов тест за разликите во N1 во однос на регијата

Параметар	N1		
	H	p	S
TbV	0,005	0,943	>0,05
LB	0,751	0,386	>0,05
WB	0,635	0,426	>0,05
FbV	1,671	0,196	>0,05
GV	1,154	0,283	>0,05
MdV	1,154	0,283	>0,05

На табела 28 претставени се сумираните средните вредности на сите хистоморфометриски параметри во N1 групата според дијагнозата.

Табела 28. Дескриптивна анализа на хистоморфометриските мерења во N1 во однос на дијагнозата

Dens impacta	DG / N1						
	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
TbV	28,2500	6,7814	1,5164	18,00	39,00	21,00	30,5000
LB	17,3500	5,4703	1,2232	9,00	24,00	15,00	19,5000
WB	10,6500	4,5569	1,0190	4,00	20,00	16,00	9,5000
FbV	39,1500	6,4423	1,4405	27,00	54,00	27,00	39,0000
GV	28,8000	7,4452	1,6648	9,00	41,00	32,00	29,0000
MdV	61,5000	13,0323	2,9141	29,00	83,00	54,00	63,5000
Cystis radicularis							
TbV	32,1250	3,9438	1,3943	26,00	38,00	12,00	32,5000
LB	22,1250	4,3569	1,5404	16,00	31,00	15,00	21,0000
WB	10,0000	2,2039	,7792	7,00	14,00	7,00	10,0000
FbV	40,1250	3,7583	1,3288	34,00	46,00	12,00	40,0000
GV	29,5000	7,2506	2,5635	19,00	37,00	18,00	31,5000
MdV	68,6250	6,9269	2,4490	60,00	82,00	22,00	69,0000

Cystis residualis

TbV	29,0000	2,8284	2,0000	27,00	31,00	4,00	29,0000
LB	19,0000	1,4142	1,0000	18,00	20,00	2,00	19,0000
WB	10,0000	1,4142	1,0000	9,00	11,00	2,00	10,0000
FbV	35,0000	8,4853	6,0000	29,00	41,00	12,00	35,0000
GV	31,5000	4,9497	3,5000	28,00	35,00	7,00	31,5000
MdV	66,0000	1,4142	1,0000	65,00	67,00	2,00	66,0000

Fractura r. dentis

TbV	23,5000	12,0208	8,5000	15,00	32,00	17,00	23,5000
LB	15,5000	9,1924	6,5000	9,00	22,00	13,00	15,5000
WB	8,0000	2,8284	2,0000	6,00	10,00	4,00	8,0000
FbV	53,5000	3,5355	2,5000	51,00	56,00	5,00	53,5000
GV	19,0000	,0000	,0000	19,00	19,00	,00	,
MdV	64,5000	6,3640	4,5000	60,00	69,00	9,00	64,5000

Radix relictata

TbV	34,0000	/	/	34,00	34,00	/	/
LB	24,0000	/	/	24,00	24,00	/	/
WB	10,0000	/	/	10,00	10,00	/	/
FbV	41,0000	/	/	41,00	41,00	/	/
GV	39,0000	/	/	39,00	39,00	/	/
MdV	71,0000	/	/	71,00	71,00	/	/

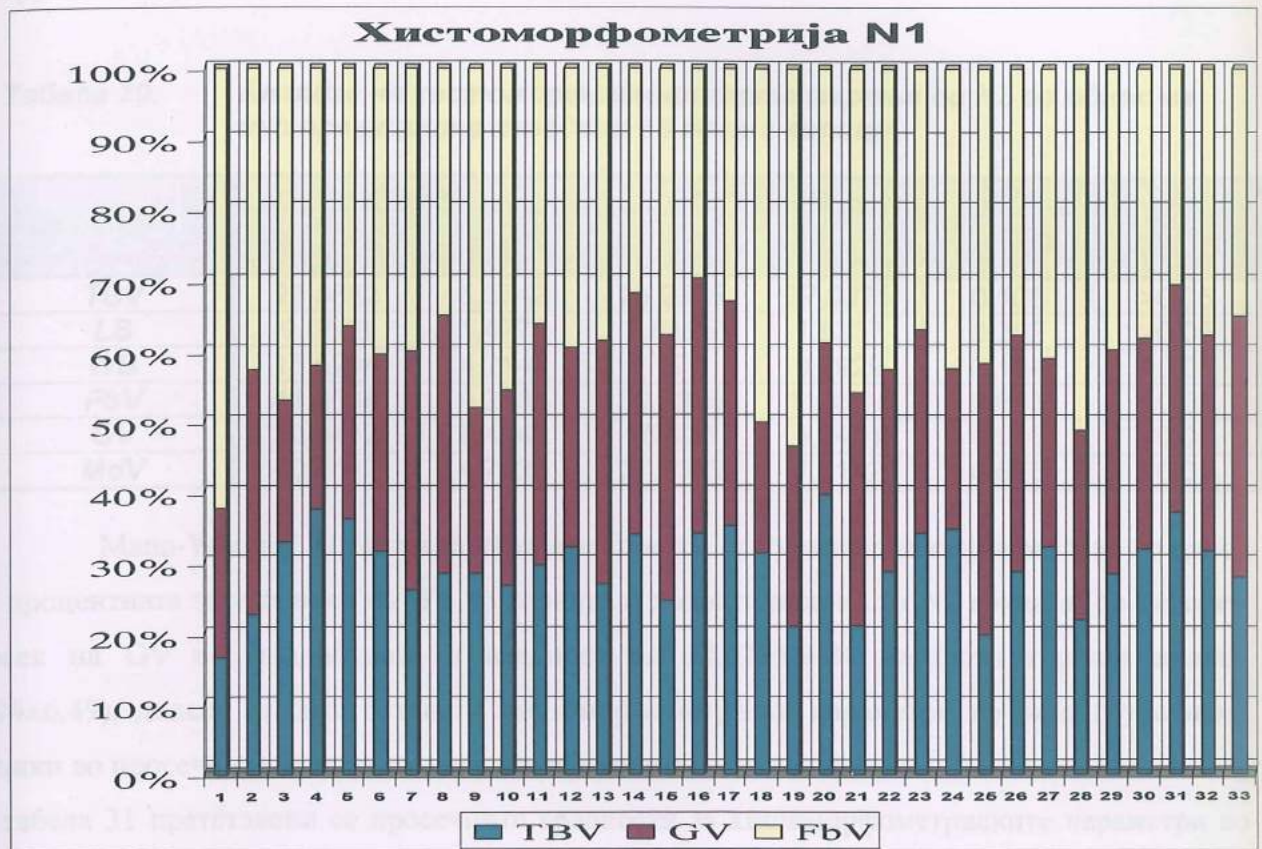
Табела 29. Kruskal-Wallis-ов тест за разликите во N1 во однос на дијагнозата

Параметар	NI		
	H	p	S
TbV	3,999	0,406	>0,05
LB	5,049	0,282	>0,05
WB	0,99	0,911	>0,05
FbV	5,959	0,202	>0,05
GV	6,365	0,173	>0,05
MdV	2,463	0,651	>0,05

Тестот на разликите не покажа статистичка разлика во однос на хистоморфометриските параметри и дијагнозата во N1 групата, односно вредноста за $(p > 0,05)$, покажува дека нема релација во коскената регенерација и дијагнозата (табела 29).

Индивидуална хистоморфометрија на TBV / GV / FbV /во N1 групата

Графикон 18. Морфометриски графички приказ на содржината на хистолошките препарати во N1 групата



На графикон 18 прикажани се средните вредности на анализираните параметри TBV, GV и FbV како индивидуални средни вредности во сите препарати од N1 групата. Воочлива е рамномерната дистрибуција на новосоздаденото коскено ткиво, графт волуменот и сврзното ткиво, без големи индивидуални отстапувања.

Процентуалната застапеност на TBV во N1 групата се движи во граници од 15% до 39% со средна вредност од 29,12 %;

GV во N1 групата има просечна вредност од 28,85 % од целокупниот волумен во граници од 9 до 41%, и

FbV во оваа групата изнесува 40,06 % (од 27 до 56%).

5.7.2. Анализа на хистоморфометриските параметри во N2 групата

Хистоморфометриските параметри со збирните вредности за maxilla и mandibula во N2 групата се прикажани на табела 30.

Табела 30. Анализа на хистоморфометриските мерења во N2 во однос на интервенциите изведени во двете вилицы

Параметар	Maxilla		Mandibula		p	S
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
TbV	22,5882	5,3742	26,9375	37,9375	0,108	>0,05
LB	9,0588	1,4778	9,8125	1,8337	0,302	>0,05
WB	13,5294	4,2148	17	6,2929	0,164	>0,05
FbV	41,0588	9,2835	39,9375	11,4918	0,613	>0,05
GV	30,9412	6,4949	35,625	5,3401	0,018	<0,05
MdV	40,7647	4,7635	37,9375	7,5142	0,815	>0,05

Mann-Whitney U тестот покажа дека постои статистичка значајна разлика во однос на процентната застапеност на GV во горната и долната вилица во N2 групата (со поголем просек на GV во мандибулата и вредност од $35,62 \pm 5,34\%$ наспроти горната вилица $30,94 \pm 6,49$), додека за сите останати хистоморфометриски параметри во оваа група нема разлики во просечните вредности меѓу двете вилицы.

На табела 31 претставени се просечните вредности за хистоморфометриските параметри во N2 групата според региите.

Табела 31. Анализа на хистоморфометриските мерења во N2 во однос на регијата

N2							
	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
TbV							
Фронтална регија	23,222	5,069	1,6897	17	31	14	21
Премоларна регија	20,5	6,0474	2,1381	13	33	20	19
Моларна регија	27,625	6,9558	1,739	16	38	22	28,5
LB							
Фронтална регија	9	1,4142	0,4714	7	12	5	9
Премоларна регија	8,625	1,7678	0,625	6	12	6	9

Моларна регија	10,0625	1,6112	0,4028	7	13	6	10
WB							
Фронтална регија	14,222	4,2655	1,4218	10	20	10	12
Премоларна регија	11,625	3,9256	1,38879	7	19	12	10,5
Моларна регија	17,5625	5,9101	1,4775	9	26	17	17,5
FbV							
Фронтална регија	34,5556	13,154	4,3847	4	47	43	38
Премоларна регија	41,375	10,2948	3,6397	27	56	29	41
Моларна регија	43,4375	7,2201	1,805	35	63	28	40,5
GV							
Фронтална регија	32,8889	5,0111	1,6704	27	39	12	34
Премоларна регија	31,875	6,0813	2,1501	19	37	18	34,5
Моларна регија	34,0625	7,289	1,8222	25	48	23	30,5
MdV							
Фронтална регија	39,5556	6,0438	2,0146	30	47	17	40
Премоларна регија	42,875	5,0832	1,7972	36	50	14	43,5
Моларна регија	37,5625	6,5926	1,6482	26	47	21	38,5

Највисоки вредности на хистоморфометриските мерења за TBV, LB, WB, GV се добиени во моларната регија, додека фронталната и премоларната регија имаат блиски вредности за испитуваните параметри.

Направена е статистичка анализа со Kruskal-Wallisov-овиот тест, кој покажа дека статистички значајна разлика во втората група постои само во однос на параметарот WB со вредност $H = 6,193$; $p = 0,045$ $S < 0.05$.

Другите мерени хистоморфометриски параметри во релација со регијата на која е изведена хируршката интервенција не покажуваат статистички значајна разлика (табела 32).

Табела 32. *Kruskal-Wallis-ов тест за разликите во N2 во однос на регијата*

Параметар	N2		
	H	p	S
TBV	5,837	0,054	>0,05
LB	5,718	0,057	>0,05
WB	6,193	0,045	<0,05
FbV	2,88	0,237	>0,05
GV	0,092	0,955	>0,05
MdV	3,259	0,196	>0,05

Деталната статистичка анализа со Mann-Whitney тестот за параметарот WB укажува на разлики меѓу премоларната и моларната регија во N2 групата (табела 33).

Табела 33. *Mann-Whitney тест за разликите на WB во N2 групата*

Тестирани страни	p	S
Фронтална - премоларна	0,156	>0,05
Фронтална - моларна	0,155	>0,05
Премоларна - моларна	0,023	<0,05

На следната табела 34 прикажани се збирните средни вредности за TBV, LB, WB, FbV, GV и минерализацијата кај сите препарати во втората група поделени според дијагнозата. Највисоки вредности за TBV добиени се кај dg- Radix relictа (37,50%) а како најниски (23%) се јавуваат во еден случај на резидуална циста.

Табела 34. *Дескриптивна анализа на хистоморфометриските мерења во N2 во однос на дијагнозата*

Dens impacta	DG / N2						
	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
TBV	23,7619	5,9237	1,2927	13,00	32,00	19,00	23,0000
LB	9,2857	1,6776	,3661	6,00	12,00	6,00	9,0000
WB	14,4762	4,7183	1,0296	7,00	22,00	15,00	13,0000
FbV	40,0000	11,9499	2,6077	4,00	63,00	59,00	39,0000
GV	31,7619	6,2121	1,3556	19,00	48,00	29,00	29,0000
MdV	40,0000	5,7359	1,2517	29,00	47,00	18,00	41,0000

Cystis radicularis

TBV	23,2000	6,3008	2,8178	18,00	33,00	15,00	20,0000
LB	9,6000	1,5166	,6782	8,00	12,00	4,00	9,0000
WB	13,2000	4,2071	1,8815	9,00	19,00	10,00	12,0000
FbV	40,4000	2,5100	1,1225	38,00	44,00	6,00	41,0000
GV	34,2000	4,3243	1,9339	27,00	38,00	11,00	35,0000
MdV	42,2000	6,0166	2,6907	36,00	50,00	14,00	40,0000

Cystis residualis

TBV	23,0000	,	,	23,00	23,00	,00	,
LB	10,0000	,	,	10,00	10,00	,00	,
WB	13,0000	,	,	13,00	13,00	,00	,
FbV	49,0000	,	,	49,00	49,00	,00	,
GV	32,0000	,	,	32,00	32,00	,00	,
MdV	43,0000	,	,	43,00	43,00	,00	,

Fractura r. dentis

TBV	25,5000	9,3274	4,6637	16,00	34,00	18,00	26,0000
LB	8,5000	1,2910	,6455	7,00	10,00	3,00	8,5000
WB	17,0000	8,1650	4,0825	9,00	25,00	16,00	17,0000
FbV	40,0000	9,4868	4,7434	27,00	48,00	21,00	42,5000
GV	35,7500	7,8049	3,9025	29,00	43,00	14,00	35,5000
MdV	35,5000	8,8506	4,4253	26,00	44,00	18,00	36,0000

Radix relicta

TBV	37,5000	,7071	,5000	37,00	38,00	1,00	37,5000
LB	12,0000	1,4142	1,0000	11,00	13,00	2,00	12,0000
WB	25,5000	,7071	,5000	25,00	26,00	1,00	25,5000
FbV	43,0000	11,3137	8,0000	35,00	51,00	16,00	43,0000
GV	41,5000	6,3640	4,5000	37,00	46,00	9,00	41,5000
MdV	32,0000	2,8284	2,0000	30,00	34,00	4,00	32,0000

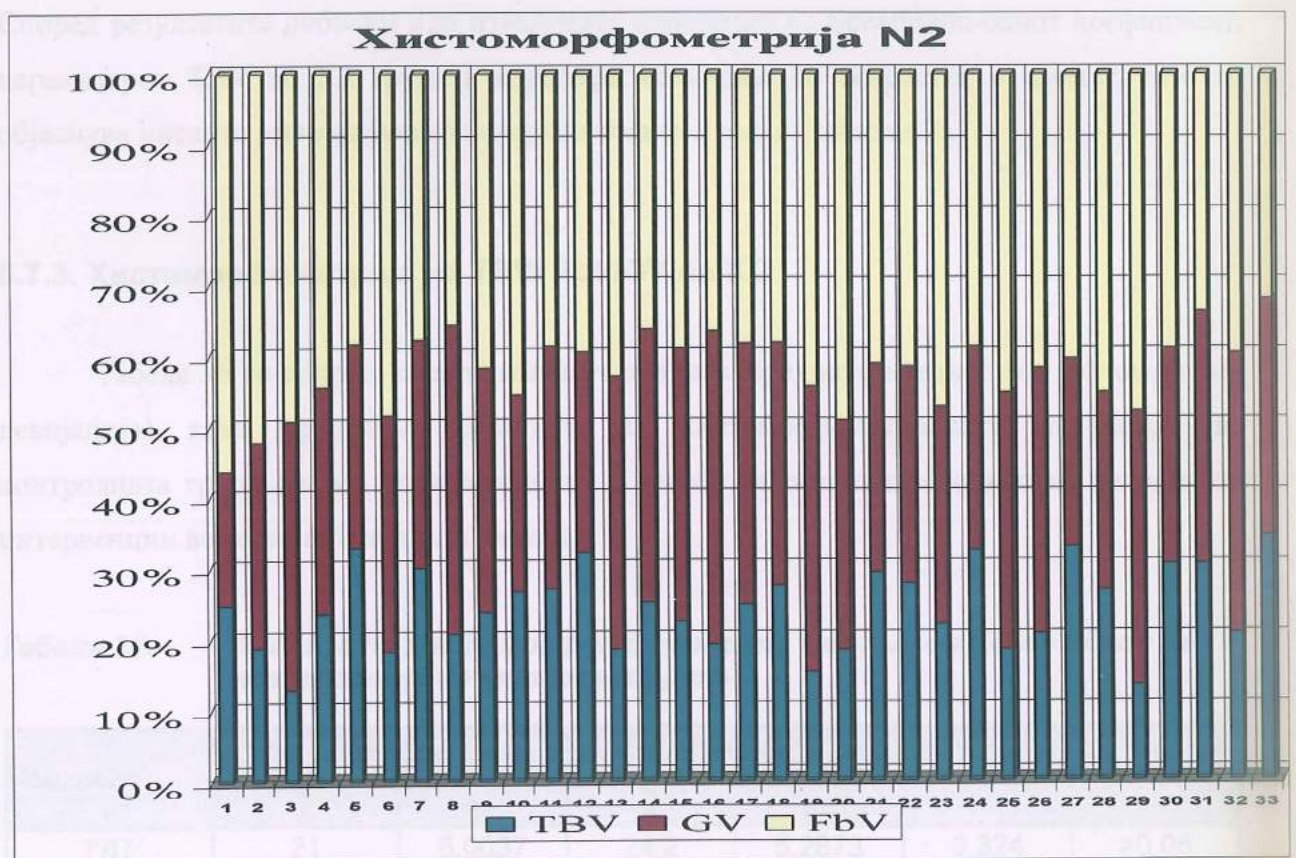
Анализата на сите хистоморфометриски параметри во N2 групата во релација со дијагнозата е прикажана на табела 35 од каде се гледа дека не постои значајна разлика помеѓу различните дијагнози во втората група во однос на хистоморфометриските параметри ($p < 0.05$).

Табела 35. *Kruskal-Wallis-* ов тест за разликите во N2 во однос на дијагнозата

		N2		
Параметар	H	p	S	
TBV	5,715	0,221	>0,05	
LB	5,471	0,242	>0,05	
WB	6,099	0,192	>0,05	
FbV	1,71	0,789	>0,05	
GV	4,847	0,303	>0,05	
MdV	4,624	0,328	>0,05	

Индивидуална хистоморфометрија на TBV / GV / FbV / во N2 групата

Графикон 19. Морфометриски приказ на содржината на хистолошките препарати во N2 групата



Графичкиот приказ бр. 19 ги претставува средните вредности на испитуваните хистоморфометриски параметри за секој препарат во втората група според дистрибуцијата на TBV, GV и FbV.

Поголеми отстапувања од средните вредности за TBV кои во оваа група изнесуваат 24,70%, има во третиот и 29-тиот препарат, во кои TBV има вредност од 13% и претставува минимална вредност за анализираниот параметар. Станува збор за два препарати од оваа група кои при хистолошката анализа покажаа присуство на воспалителен инфилтрат, од кои во едниот од нив (бр.3) имаше и присуство на гранулом на страно тело.

Посочениот препарат претставува препарат на пациент од машки пол на 62 годишна возраст (највозрасниот пациент во N2 групата), со Dg: Cystis residualis reg. 25, иако клинички не постоеа знаци за инфекција или било кој друг вид компликација.

Вториот препарат со истата вредност за TBV, припаѓа на пациентка на возраст од 49 години со Dg: Dens impacta 13, каде во постоперативниот клинички тек имаше појава на слаба инфекција.

Според резултатите добиени при изведените корелации со Spearman-овиот коефициент, параметарот TBV во N2 групата корелира негативно со возрастта и едемот, што го објаснува ниското ниво на новоформирано коскено ткиво (табела 42).

5.7.3. Хистоморфометрија на TBV/ FbV/GV во KG

Табела 36 ги содржи дескриптивната анализа (средните вредности и стандардната девијација) како просечни вредности на хистоморфометриските параметри во контролната група според локализацијата и тестот на разлики во однос на изведените интервенции во горната и долната вилица.

Табела 36. *Анализа на хистоморфометриските мерења во KG во однос на локализација на интервенцијата*

Параметар	Maxilla		Mandibula		p	S
	\bar{X}	SD	\bar{X}	SD		
<i>TBV</i>	21	6,0037	24,2	5,2873	0,324	>0,05
<i>LB</i>	6,8	1,0328	6,3	1,8288	0,558	>0,05
<i>WB</i>	14,8	6,5963	17,9	4,2019	0,195	>0,05
<i>FbV</i>	78	4,2947	75,8	5,2873	0,448	>0,05
<i>MdV</i>	34	12,6491	34	12,6491	0,324	>0,05

Man-Whitney тестот покажа дека нема статистичка разлика во однос на изведените интервенции во горната и долната вилица за сите хистоморфометриски параметри во KG.

На табела 37. прикажана е анализата на испитуваните параметри според региите на изведените интервенции.

Табела 37. Дескриптивна анализа на хистоморфометриските мерења во KG во однос на регијата

KG							
TbV	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
Фронтална регија	20,6	4,0373	1,8055	15	26	11	21
Премоларна регија	23,2	8,167	3,6524	15	35	20	33
Моларна регија	27,7	5,1737	1,6361	17	32	15	27
LB							
Фронтална регија	6,2	1,4832	0,6633	4	8	4	6
Премоларна регија	7	1	0,4472	6	8	2	7
Моларна регија	6,5	1,7159	0,5426	3	9	6	6,5
WB							
Фронтална регија	14,4	4,4497	1,99	7	19	12	15
Премоларна регија	16,2	8,5264	3,8131	7	29	22	13
Моларна регија	17,4	4,6952	1,4847	9	26	17	16
FbV							
Фронтална регија	79,4	4,0373	1,8055	74	85	11	79
Премоларна регија	76	4,8477	2,1679	71	82	11	75
Моларна регија	76,1	5,1737	1,6361	68	83	15	77
MdV							
Фронтална регија	31,4	12,4419	5,5642	27	33	6	27
Премоларна регија	33,4	12,9923	5,8103	17	53	36	33

5. Резултати

Моларна регија	27,7	8,2469	2,6079	16	47	21	27
-----------------------	------	--------	--------	----	----	----	----

Направена е статистичка анализа за разликите на сите мерени параметри во контролната група во однос на регијата, при што не се добиени значајни разлики $p > 0.05$ (табела 38).

Табела 38. Kruskal-Wallis-ов тест за разликите во KG во однос на регијата

Параметар	KG		
	H	p	S
TBV	1,209	0,546	>0,05
LB	0,693	0,707	>0,05
WB	1,534	0,464	>0,05
FbV	1,501	0,472	>0,05
MdV	1,544	0,462	>0,05

На табела 39. прикажана е анализата на хистоморфометриските мерења во контролната група во однос на дијагнозата.

Најниски вредности за TBV се пресметани во препаратите кои ја покажуваат остеогенезата по екстракција на импактираните заби со вредност од $20,92\% \pm 3,82\%$. Регенерацијата по енуклеација на радикуларните цисти покажува средна вредност за TBV од $23,00\% \pm 5,71\%$, во препаратот на резидуалната циста процентот е поголем 35%, како и кај фрактурите кои имаат средна вредност од $26,66\% \pm 7,57\%$.

Табела 39. Дескриптивна анализа на хистоморфометриските мерења во KG во однос на дијагнозата

Dens impacta	DG / KG						
	\bar{X}	SD	SE	Min.	Max.	Rang	Med.
TBV	20,9167	3,8248	1,1041	15,00	30,00	15,00	20,5000
LB	6,1667	1,5859	,4578	3,00	8,00	5,00	6,0000
WB	14,7500	3,8876	1,1223	7,00	22,00	15,00	15,5000
FbV	78,2500	3,4935	1,0085	70,00	83,00	13,00	78,5000
MdV	30,2500	10,3934	3,0003	16,00	53,00	37,00	27,0000

Cystis radicularis

TBV	23,0000	5,7155	2,8577	15,00	28,00	13,00	24,5000
LB	7,5000	,5774	,2887	7,00	8,00	1,00	7,5000
WB	15,5000	5,9161	2,9580	7,00	20,00	13,00	17,5000
FbV	77,0000	5,7155	2,8577	72,00	85,00	13,00	75,5000
MdV	34,7500	12,2304	6,1152	27,00	53,00	26,00	29,5000

Cystis residualis

TBV	35,0000	/	/	35,00	35,00	,00	/
LB	6,0000	/	/	6,00	6,00	,00	/
WB	29,0000	/	/	29,00	29,00	,00	/
FbV	71,0000	/	/	71,00	71,00	,00	/
MdV	17,0000	/	/	17,00	17,00	,00	/

Fractura r. dentis

TBV	26,6667	7,5719	4,3716	18,00	32,00	14,00	30,0000
LB	7,0000	1,7321	1,0000	6,00	9,00	3,00	6,0000
WB	19,6667	7,0946	4,0961	12,00	26,00	14,00	21,0000
FbV	73,3333	7,5719	4,3716	68,00	82,00	14,00	70,0000
MdV	27,3333	7,3711	4,2557	19,00	33,00	14,00	30,0000

Спроведен е тестот на Kruskal-Waliss за меѓусебните разлики во контролната група во однос на хистоморфометриските параметри во релација со дијагнозата, кој покажа дека не постои сигнификантност на разликите во процесот на создавање на новококскено ткиво во коскениот дефект со стоматолошката дијагноза и изведената интервенција (табела 40).

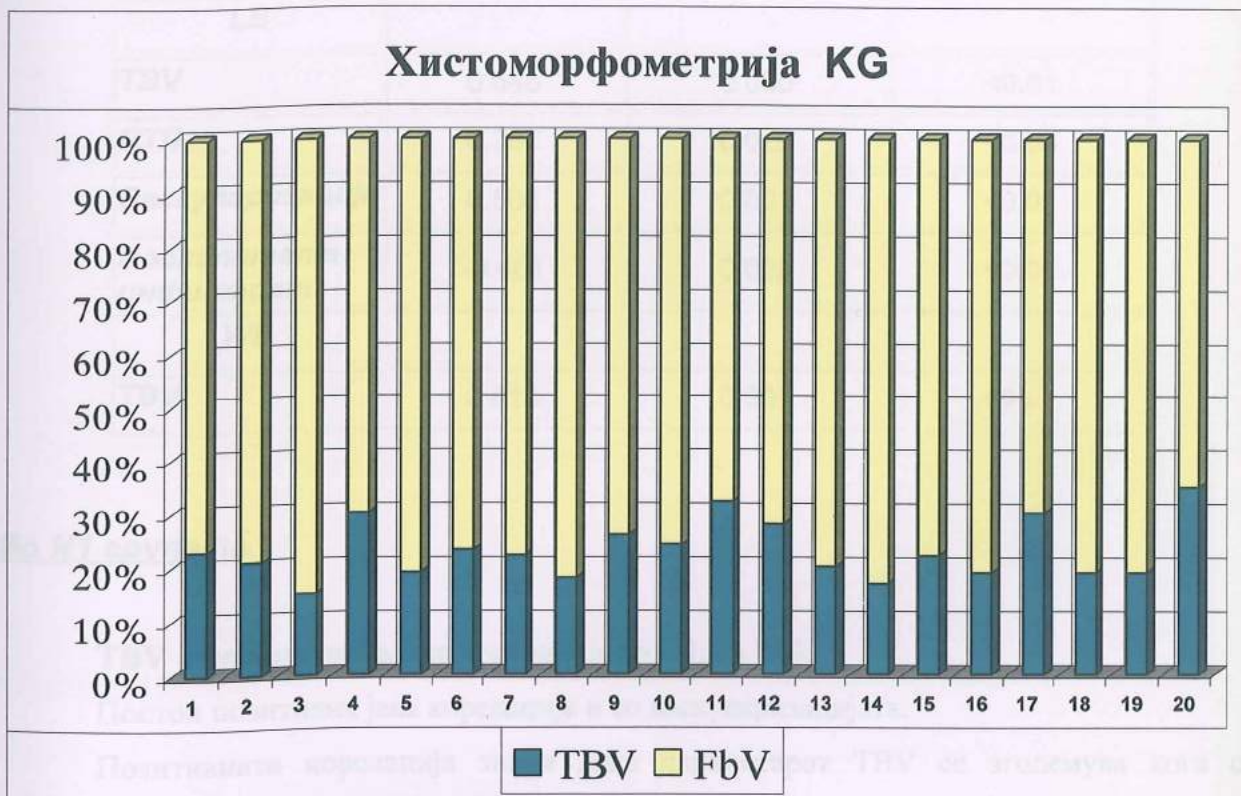
Табела 40. *Kruskal-Wallis-ов тест за разликите во KG во однос на дијагнозата*

Параметар	KG		
	H	p	S
TBV	4,542	0,209	>0,05
LB	3,296	0,348	>0,05
WB	4,259	0,235	>0,05
FbV	2,963	0,397	>0,05
MdV	3,116	0,374	>0,05

Индивидуалните разлики во контролната група по однос на мерените вредности за коскено и меко ткиво претставени се на графикон 20.

Во KG каде нема присуство на супституционен материјал, содржината на новоформираното ткиво отпаѓа на TBV и FbV, поради што и густината на ткивото е многу помала поради голема застапеност на меко-фиброзно ткиво.

Графикон 20. Хистоморфометриски приказ на 20 препарати од контролната група



Графичкиот приказ јасно покажува дека во оваа група постои рамномерна распределба на новоформирано коскено ткиво и голем дел кој отпаѓа на меко ткиво во најголем дел како сврзно-фиброзно ткиво.

Во секоја група направена е статистичка анализа на корелации со непараметриска корелација на рангови по Spearman. Добиени се следните резултати:

Табела 41. Spearman – ов коефициент на корелација (R_o) кај N1

<i>TBV</i>	<i>Spearman-ов коефициент</i>	<i>p</i>	<i>S</i>
<i>LB</i>	0.648	0.000	<0.01
<i>WB</i>	0.613	0.000	<0.01
<i>Васкуларизација</i>	0.512	0.002	<0.01
<i>LB</i>			
<i>TBV</i>	0.648	0.000	<0.01
<i>RTG</i>	0.387	0.029	<0.05
<i>Васкуларизација</i>	0.564	0.001	<0.01
<i>Воспалителен инфилтрат</i>	-0.401	0.023	<0.05
<i>WB</i>			
<i>TBV</i>	0.613	0.000	<0.01

Во N1 групата

TBV има позитивна јака корелација со **LB**; со **WB**;

Постои позитивна јака корелација и со васкуларизацијата.

Позитивната корелација значи дека параметарот **TBV** се зголемува кога се зголемуваат и посочените параметри.

LB корелира позитивно со **TBV**; со **RTG** корелира позитивно, односно ренгенолошките промени се менуваат позитивно со интензивна густина со зголемување на процентот на зрело коскено ткиво.

Со васкуларизација исто така постои позитивна корелација, додека со воспалителен инфилтрат **LB** корелира негативно.

Негативната корелација значи дека зголемувањето на вредноста за **LB** се случува кога вредноста за воспалителниот инфилтрат **Vi** се намалува.

WB (%) корелира позитивно со **TBV**.

На табела 42 претставени се вредностите за Spearman – ов коефициент на корелација во N2 групата.

Табела 42. Spearman – ов коефициент на корелација (Ro) кај N2

<i>TBV</i>	<i>Spearman-ов коефициент</i>	<i>p</i>	<i>S</i>
<i>Возраст</i>	-0.678	0.000	<0.01
<i>Едем 1 ден</i>	-0.401	0.021	<0.05
<i>LB</i>	0.783	0.000	<0.01
<i>WB</i>	0.979	0.000	<0.01
<i>LB</i>			
<i>Возраст</i>	-0.477	0.005	<0.01
<i>WB</i>	0.673	0.000	<0.01
<i>TbV</i>	0.979	0.000	<0.01
<i>WB</i>			
<i>Возраст</i>	-0.679	0.000	<0.01
<i>TbV</i>	0.783	0.000	<0.01
<i>FbV</i>			
<i>Едем 1 ден</i>	0.347	0.048	<0.05

Во N2 групата

TbV има јака позитивна корелиција со **LB** и **WB**;

Негативна корелација има со возраста и со едемот, што значи дека **TbV** се зголемува кога возраста и едемот во испитуваната група имаат пониски вредности.

LB има позитивна корелиција со **TbV** и **WB**;

Изразена негативна корелација има со возраста.

WB корелира позитивно со **TbV** ; Негативна корелација има со возраста

FbV има позитивна корелација со едемот во првиот постоперативен ден, што значи дека ако едемот е понагласен повеќе се создава фиброзно ткиво.

На табела 43 претставени се сите хистоморфометриски параметри од контролната група кои имаат корелација со другите испитувани параметри.

Табела 43. Spearman – ов коефициент на корелација (Ro) кај KG

<i>TBV</i>	<i>Spearman-ов коефициент</i>	<i>p</i>	<i>S</i>
Возраст	-0.523	0.018	<0.05
WB	0.967	0.000	<0.01
<i>WB</i>			
Возраст	-0.444	0.05	=0.05
TBV	0.967	0.000	<0.01

Во KG

TBV корелира позитивно со **WB**;

Негативна корелација има со возрастта.

WB (%) корелира позитивно со **TBV**;

Негативна корелација има со возрастта.

ДИСКУСИЈА

ДИСКУСИЈА

Ако се овај резултат узме у обзир, онда се може закључити да је процес приватизације у Србији још увек у почетној фази. Иако је приватизација почела да се реализује, она је још увек ограничена на малу број фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен. Иако је приватизација почела да се реализује, она је још увек ограничена на малу број фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Стратегија се реализује на различитим нивоима, од локалног до националног. На локалном нивоу се реализује приватизација малих и средњих фирми. На националном нивоу се реализује приватизација великих фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Данашњи ампласман и месечно-финансијални износи, број по предузећу РРР показују да приватизација није завршена. Иако је приватизација почела да се реализује, она је још увек ограничена на малу број фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Свакодневним радом се може доћи до приватизације свих малих и средњих фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Применом ове стратегије се може доћи до приватизације свих малих и средњих фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Промена се може доћи до приватизације свих малих и средњих фирми. Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

ДИСКУСИЈА

Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

Овај процес је још увек у почетној фази и не може се рећи да је завршен.

ДИСКУСИЈА

Коскената регенерација во максилно-фацијалниот скелет за краток временски период доживеа револуционерни промени согледани преку современите научни аспекти и реконструктивни напори да во релативно мала анатомска регија се демонстрираат различни техники и материјали за надокнада на изгубената коскена структура, бидејќи оптимален волуменски и квалитетен коскен фундамент е апсолутен императив и база во реализацијата на имплантната стоматологија¹³⁷.

Стратегијата за редукција на крвната загуба и употребата на аллогени крвни продукти во тек на сите крвави хируршки процедури, претставува уште еден исклучително важен момент во модерната медицина, која ја вклучува аутологната препаарација на крвни продукти со двојна намена - избегнување на трансмисија на инфективни и имунолошки реакции и поддршка на природниот процес на ткивна регенерација^{7,195}.

„Денталната имплантологија и максилно-фацијалната заедница„ брзо го прифатија PRP концептот по неговото воведување од страна на Marx и sor¹²⁸ во 1998 година.

Идеата за аутологен извор на FR за да се зголеми коскената формација за многу клиничари и научници беше неоддолива.

Слободно може да се каже дека PRP технологијата за забрзана ткивна регенерација во последните десет години прерасна во посебна дисциплина која на научна основа во себе интегрира цела машинерија за припрема, употреба и користење на PRP во заедништво со FR.

Практично е невозможно да се систематизираат и поделат сите објавени клинички и научни трудови на оваа тема кои од различни аспекти, на различни модели и начини ја практикуваат и анализираат оваа методологија.

Намерата да се испита и докаже одреден продукт или постапка како медицински оправдана за употреба со реална научна вредност, значи спроведување на одредени испитувања во форма на медицински студии кои имаат хиерархиска важност во однос на тоа на кој вид се спроведени и какви испитувања се реализирани¹⁶¹.

Кога се следи регенеративниот процес на коскените ткива, како најрелевантни поради автентичниот процес на зараснување се *хуманите студии* кои вклучуваат *хистолошка евалуација*⁷⁵.

По хиерархиски редослед понатаму следат:

- *Хуманите студии* со клинички и радиографски параметри, вклучувајќи хируршки „re-entry„ студии
- *Хуманите студии* со клинички и радиографски параметри
- *Анимални студии* со „природни„ заболувања
- *Анимални студии* - со хируршки индуцирана коскена загуба
- *In vitro* истражувања

Од разбирливи етички причини, постои лимитирана можност за хумано хистолошко следење по апликацијата на било кој коскен супституент во различни временски интервали од регенеративниот процес, па затоа се уште нецелосно е разјаснета хуманата хистолошка трансформација на коскените графт материјали и биолошки медијатори^{21,161}.

Врз основа на сегашните искуства и студии се уште се дебатира околу прашањето за *in-vitro* обсервациите каде премногу се симплифицира регенеративниот процес, односно не се зема во предвид комплексноста на хуманото ткиво и комплексноста на зараснувањето – неговата регенеративна специфика компарирана со *in vitro* стимулираната регенерација¹⁸¹.

Нашите резултати добиени со хистолошка и морфометриска анализа кои се однесуваат на хуманата коскена регенерација ќе ги споредиме со резултатите од другите хумани студии кои ги вклучуваат овие испитувања, но подеднакво значајни за согледување на целокупното влијание на PRP и FR се и добиените резултати во *in vitro* и *in vivo* анималните студии, кои конкретно во сите фази го анализираат процесот на регенерација на коскените дефекти по употреба на биолошки фактори на раст и графт супституенти, односно по употреба на материјали како и во ова истражување.

По иницијативата за употребата на PRP студиите се фокусираа на докажување на способноста на тромбоцитните продукти за зголемена клеточна пролиферација на култивирани клетки од коскено ткиво почнувајќи од мезенхималните клетки, остеобластите, остеокластите и периодонталните клетки¹².

Во основа за поконкретно согледување на улогата на FR и PRP во ткивната регенерација, спроведените студии имаа за цел:

- де се одреди најсоодветната количина на TC потребен за ткивен одговор

- да се одреди концентрацијата на FR во PRP
- да се тестира пролиферативниот ефект на FR врз клетките на повеќе ткива
- да се дефинираат карактеристиките на FR и
- да се предвиди клиничкиот бенефит од нивната примена.

Првиот чекор е прецизирање на адекватна количина на тромбоцити потребна за ткивен одговор.

Во литературата среќаваме различни вредности на тромбоцитниот концентрат во PRP кои се должат на различните методологии на припрема поради користење на различни апарати^{9, 192}.

Концептот за PRP многу рано беше промовиран од комерцијалните компании кои со силен маркетиншки продор ги заменија конвенционалните-институционални клеточни сепаратори за кои е потребна поголема количина крв, со мали системи за имедијатна периоперативна припрема на PRP.

Со тоа PRP технологијата стана присутна и достапна за употреба во секоја подобро опремена стоматолошка или медицинска ординација.

Овие мали апарати за центрифугирање се евалуирани во литературата со научен фокус на бројот на тромбоцитите кои се произведуваат, и докажување на нивото на FR во финалниот PRP продукт^{191,192,193}.

Потоа фокусот беше поместен кон детерминирање на релацијата меѓу бројот на тромбоцитите и концентрацијата на FR со нивниот ефект на коскената регенерација.

Два најчесто користени апарати за добивање на PRP и одобрени за употреба од US Food and Drug Administration се Harvest Smart PRPlatelet Concentrate System и 3i Platelet Concentrate Collection System.

Овие системи користат центрифугални контејнери со долг и краток циклус на вртење.

Во зависност од волуменот на плазма, просечно се добиваат:

- во 4 ml - 2 278 000 - 1 818 000 μL тромбоцити
- во 5 ml - 1 823 000 - 1 454 000 μL тромбоцити
- во 6 ml - 1 519 000 - 1 212 000 μL тромбоцити

Во зависност од зголемената тромбоцитна концентрација се менуваат и концентрациите на факторите за раст (PDGF-600%, TGF- 727%, VEGF- 428%, EGF- 550%)¹⁹³.

Weibrich и сор¹⁹³. во повеќе објавени трудови ги компарираат апаратите и методите за припрема на PRP и концентрацијата на тромбоцити и на FR.

Споредувајќи ги двата најчесто применувани комерцијално достапни апарати (PRGF kit; G.A.C. Medica San Antonio, Spain), и (PCCS; 3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL), кај вкупно 51 пациент на возраст од 19 - 59 години, добиваат повисока концентрација на TGF- β 1 и PDGF користејќи го PCCS PRP систем (TGF β 1-290 \pm 95 ng/mL; PDGF-AB, 157 \pm 62 ng/mL), отколку со PRGF kit PRP (TGF β 1 73 \pm 26 ng/mL; PDGF-AB, 47 \pm 21 ng/mL).

Авторите и даваат предност на PCCS методата, со што се сложуваат и Appel и сор⁹, поради повисоките добиени концентрации на факторите за раст, скратеното време на припрема на препаратот и едноставната употреба на апаратот.

Истите автори¹⁹² споредуваат други две нови методи на припрема, Smart PRePTM system (Harvest Technologies Corporation, Germany) (1 227 890 \pm 312 440 тромбоцити/mL) и Friadent-Schutze метод (PRP kit; Friadent-Schutze, Austria)-(1 440 500 \pm 501 700 тромбоцити /mL).

Концентрациите на TGF β 1 и PDGF-AB биле повисоки во Friadent-Schutze PRP (TGF β 1-196.8 \pm 109.6 ng/ml; PDGF-AB, 251.6 \pm 115.4 ng/ml) отколку во Smart PRePTM (TGF β 1 77.2 \pm 54.8 ng/ml; PDGF-AB, 208 \pm 85.2 ng/ml), но Smart PRePTM системот имал поголема ефикасност (63.4 \pm 7.9%) наспроти Friadent-Schutze (49.6 \pm 13.6%) и полесна припрема што го прави супериорен во однос на другиот.

Компарацијата меѓу Curasan PRP кит (Curasan, Kleinostheim, Germany) и (PCCS; 3i/Implant Innovations, Palm Beach Gardens, FL) покажала повисоки средни вредности за (TGF- β концентрација - 467,1 ng/ml, IGF-1 91,0 ng/ml, и на PDGF -314,1 ng/ml) во PRP добиена со Curasan кит, што му дава предност во однос на PCCS метод¹⁹¹.

Втората анализа која ја спровеле овие автори се однесува на нивото на факторите за раст во релацијата со возрастта, полот и бројот на тромбоцитите кај 213 испитаника вклучени во студијата, од кои 158 мажи и 55 жени на возраст од 17-62 години¹⁹⁰.

Бројот на тромбоцитите во PRP изнесувал 1 407 640/mL, или бил 5 пати поголем од бројот на тромбоцити во циркулирачката крв (266 040/mL).

Во однос на возраста и полот не е забележано влијание врз концентрацијата на факторите на раст, освен кај IGF-I.

Yazawa и сор²⁰⁴ користејќи своја метода на припрема, добиваат вредности од 79,7 ng/ml за TGF- β , 69,5 ng/ml за IGF-1 и за PDGF - 231,3 ng/ml од 8,5 ml крв.

Marx и сор^{129,130} употребуваат слична техника на припрема на PRP и предлагаат четири пати повисока тромбоцитна концентрација (во нивните студии концентрацијата е зголемена за 338%) или 3,5 пати повеќе од периферната крвна тромбоцитна концентрација, но тие не ја прецизираат концентрацијата на специфичните фактори на раст кои се содржат во тромбоцитите во нивните студии.

Okuda¹⁴² добива концентрација на тромбоцити од 70.9×10^8 μ /L (283.4% од неконцентрирана плазма), со PDGF-AB вредности од 182.0 ng/ml (440.6%) и TGF β 1 од 140.9 ng/ml (346.6%), додека Dugrillon и сор⁵⁶ за TGF β 1 објавуваат вредности од 87,7 ng/ml.

Различната методологија за припрема на PRP, подразбира и различна концентрација на тромбоцитите во PRP, односно различна концентрација на FR а со тоа и различен ефект врз коскената регенерација.

Трудовите на оваа тема заклучуваат дека постои „прозорек“, од терапевска употреба на тромбоцитна концентрација која се менува во зависност од степенот на еволуција, што значи дека потребно е прецизно дефинирање на оптимална тромбоцитна количина и концентрација на FR за да се предизвика саканиот биолошки ефект во хуманото ткиво. Помал број може да биде без ефект на коскено то зараснување како и големиот број кој ќе делува инхибиторно¹⁶⁷.

Според Weibrich¹⁹⁴ најдобри резултати во анимални студии постигнати се со средна концентрација на тромбоцити од 503.000-1.729.000 μ L а се препорачуваат како најсоодветни и за хуманата коскена регенерација.

Анализирајќи ги податоците во однос на вредностите на тромбоцитите во другите студии повеќето автори меѓу кои и Weibrich¹⁹⁰, Martineau¹²⁷, Zimmermann²¹¹, Borzini²⁴, Lucarelli¹²³ употребуваат тромбоцитен концентрат од 1.0×10^9 /mL, додека други како Carter³⁸ и Okuda¹⁴² применуваат пониски концентрации од 1.0×10^6 /mL до $6,53 \times 10^4$ /mL.

Graziani и сор⁷⁶ користејќи различни концентрации на PRP добиваат различен ефект на хуманите фибробласти и остеобласти.

Оптимални резултати според нив се опсервирани кога TC ќе се зголеми за 2,5 пати во однос на базичниот број на тромбоцитите, а повисоките концентрации (максимум 5,5 x концентрацијата) ја редуцираат пролиферацијата и остеобластната функција.

Очигледно е дека финалната тромбоцитна концентрација ќе зависи од три фактори:

1. Од вкупниот број на тромбоцити во оригиналниот примерок
2. Од употребениот систем-апарат за припрема
3. Од финалниот волумен на плазма во кој тромбоцитите се суспендирани

Припремата на PRP во ова истражување ја спроведовме според методологијата на Robiony и сор¹⁵⁷, кои на вкупна количина земена крв од 55-60 ml добиваат 8 ml готов препарат PRP кој го аплицираат при реконструкција на изразена атрофија на мандибула кај пациенти кај кои е направена и дистракција.

Методологијата на припрема е прилагодена на начин да може да се изведува во секоја добро опремена лабораторија која има на располагање центрифуга за крвни деривати.

Нашата модификација е направена во однос на количината на земената крв од пациентот (вкупно 20 ml), според наши потреби за добивање на вкупно 2 ml PRP која наполно го задоволува волуменскиот и концентрацискиот критериум за исполнување на осеалните вилочни дефекти.

Средната добиена вредност за бројот на тромбоцитите во периферната крвна циркулација пред припремата на PRP во нашето истражување се движеше во граници од $215\,000 \times 10^9/L$ – $306\,000 \times 10^9/L$ кај пациентите од N1 групата со просечна вредност од $250\,576 \pm 22,0 \times 10^9/L$.

Во добиената PRP средната вредност на тромбоцитната концентрација изнесуваше $1\,014\,540 \pm 105,33 \times 10^9/L$ во граници од $890\,000 \times 10^9/L$ до $1280\,000 \times 10^9/L$, што значи дека разликата во почетните вредности на тромбоцитите во периферната крв и во финалниот продукт - PRP изнесува 1: 3,5 – 4.

Вредностите на тромбоцитниот концентрат во волуменот на PRP во нашата студија се движат во рамките на средните вредности според кои согласно со литературните податоци на горе посочените автори кои употребуваат тромбоцитен концентрат од $1.0 \times 10^9 /ml$, се очекува и најоптимален ефект во однос на концентрацијата на FR и ефект на зголемена клеточна пролиферација^{123, 193, 211}.

Ако се знае дека нормално 1 милион тромбоцити содржат 0,06 ng PDGF ($6 \times 10^{-17}g$) на PDGF или 1200 молекули на PDGF во секој тромбоцит, тогаш може лесно да се пресмета концентрација на PDGF во употребената PRP и ефектот на коскената регенерација која најмногу се изразува преку влијанието на PDGF на митогенезата, ангиогенезата и макрофагоцитната активација^{90, 78}.

Што се однесува до ефектот на TGF, тој се изразува како позитивен воглавно на фибробластите, стем клетките и преостеобластите а инхибирачки делува на остеокластите⁶⁴.

Освен разликите во техничкиот протокол на припрема на PRP кој се уште не е стандардизиран и унифициран, некои автори прават модификации и во центрифугациониот сепарационен метод, а некои пак во однос на носачот на PRP, што

Освен разликите во техничкиот протокол на припрема на PRP кој се уште не е стандардизиран и унифициран, некои автори прават модификации и во центрифугациониот сепарационен метод, а некои пак во однос на носачот на PRP, што секако дека дополнително влијае врз процентуалниот успех на испитуваните параметри и врз ткивниот ефект на хуманата коскена регенерација^{64, 75}.

При согледување на ефектите на PRP врз коскениот регенеративен процес треба да се земат во предвид и варијациите во однос на продуктите на PRP користени во студиите во различна форма –форма на тромбоцитен концентрат, форма на гел, на лизат, на плазма, придодадена на различни графт материјали од автоген коскен графт па се до биокерамика. Имено, постојат разлики во тромбоцитниот концентрат и факторите на раст, особено на PDGF во сите различни форми на автологен тромбоцитен препарат⁵³.

Добиените разлики во литературата се должат и на различниот начин на употреба на PRP - еднократна апликација или повторувани дози, што повторно би значело и различна концентрација на FR и на тромбоцитите, како друг момент при анализа на биолошкиот одговор по апликација на PRP²³.

Квантитативното учество на FR во тромбоцитите е мерено од скоро сите посочени автори со Sandwich enzyme immunoassay или ELISA метода, а добиените резултати се изразени во различни мерни единици од pg/mL²⁴, ng/mL^{141,190} и pg /10⁵ тромбоцити.

ELISA методата покажала дека варијации на концентрацијата на FR *постојат кај секоја индивидуа*, а хетерогеноста во начинот и спроведувањето на експерименталните студии доведува до уште поголеми разлики на добиените резултати²⁴.

Освен разликата во концентрацијата, различен е и третманот (манипулацијата) на тромбоцитите.

Тие се употребени како свежи во испитувањето на Okuda¹⁴² или испрани со (phosphaten rastvor i PBS ethylenediaminetetraacetate) во студијата на Borzini²³, а како смрзнати (-30° до -80 °C) ги употребуваат Weibrich¹⁹³, Zimmermann²¹¹ и Carter³⁸.

Borzini²⁴ се обидел да ги систематизира добиените концентрации на некои FR ослободени при различни методи на препарација од различни автори и да ги претвори во исти мерни единици (pg на /10⁵ тромбоцити) (табела 44).

Референци	PDGF-AB	PDGF-BB	TGF- β
Weibrich et al ¹⁹³			
Тромбоцити	8,80	0,986	15,57
Смрзнати Тр.	8,38	0,6	12,46
Martineau et al ¹²⁷			
Тромбин активирани Тр	×	1,95	0,62
Zimmermann et al ²¹¹			
Термички обработени Тр			
Прв круг	12,0	0,7	22,7
Втор круг	24,1	1,6	22,9
Тромбин активирани Тр	29,7	1,9	9,3
Прв круг со Le	18,4	1,6	33,2
Втор круг со Le	27,3	3,5	33,1
Тромбин активирани Тр со Le	29,9	2,6	13,8
Carter et al ³⁸			
Тромбин активирани Тр	0,152	×	1,526
Okuda et al ¹⁴²			
Свежи тромбоцити	25,43	×	19,36

Таб 44. Концентрација на некои FR изолирани од тромбоцити изразени во (pg на 10^5 тромбоцити)

Raghoobar¹⁵⁵ на крвни примероци од пациенти вршел мерење на вредностите за TGF- β 24 часа пред и по изведување на графтирање со PRP, со вредности од 3.4 ± 1.5 ; и 3.3 ± 1.7 , пред припремата на PRP и 3.6 ± 2.1 $\mu\text{g/ml}$ по 24 часа од припремата, со што докажува дека локалната апликација на PRP не го менува системското ниво на факторите за раст во плазмата.

Пролиферативниот клеточен ефект како најважен елемент односно процес предизвикан од FR, е мотив за реализираните *in vitro* студии кои ја докажале забрзаната пролиферација на клетките инволвирани во мекоткивната и во кокената регенерација по изложување на PRP^{12, 108}.

Од аспект на анализа на предизвиканата пролиферација по стимулација со PRP, се издвојува студијата на Lucarelli и сор¹²³ која е важна од троен аспект.

Истражувањето е спроведено за да се утврди можноста за пролиферација и диференцијација на SSC земени од илијачна хумана коска (на 10 волонтери) на кои им се придодава PRP во различна концентрација.

SSC се клетки кои примарно се вклучени во коскениот регенеративен процес и *in vitro* може да се индуцираат и диференцираат во остеобласти со употреба на dexamethason, ascorbat и β glycerophosphate, по што се случува каскада на секвестрација, диференцијација, созревање и минерализација на коска.

Овие клетки инјекционо аплицирани субкутано, индуцираат формирање на нова коска за неколку недели и токму затоа се значајни за клиничката пракса, бидејќи претставуваат нова надеж во решавањето на масивни коскени дефекти кои телото не може да ги регенерира по природен пат. Lucarelli¹²³ го докажува следното:

1. Додавањето на PRP во концентрација од 10%, по само 6 дена предизвикува значително зголемена клеточна пролиферација на SSC кои се трансформираат во остеобласти дури и без присуство на серум

2. Под влијание на PRP остеобластите започнуваат со минерализација на матриксот и

3. PRP предизвикува *транзиторен клеточен одговор* на митотичката активност на SSC, што е многу важно од сигурносни клинички причини да клетките по нивната експозиција на PRP може да се вратат во нормални граници на пролиферација.

Други *in vitro* експериментални студии ја докажуваат улогата на PDGF во забрзаното примарно ткивно зараснување и преку зголемена глюкозамино-гликанска, хијалуронска киселина и фибронектинска депозиција³⁶.

Иако се познати FR кои учествуваат во хуманата ткивна регенерација досега прецизно не се идентификувани FR-еден или повеќе од нив кои се одговорни за PRP индуцираната пролиферација *in vivo*, имајќи го во предвид големиот број на FR во тромбоцитите⁵⁰.

За точна идентификација на егзактната комбинација на FR кои ја предизвикуваат клеточната пролиферација ќе треба да се вложат дополнителни научни напори и време¹²².

Во 2006 год. Celotti и сор⁴⁰ преку хуманата остеобластна клеточна линија SaOS-2 која има рецептори за FR а преку нивна блокада со антитела (имунонеутрализација), ја докажале специфична улога на PDGF- β и TGF- β преку активацијата на SaOS-2 со PRP, која резултира со хемотакса и клеточна пролиферација, што како појава е зависна и варира од нивната концентрација.

Студиите на Childs и сор⁴³, Chaudhary и сор⁴¹ кои се однесуваат на ефектот на FR во коскениот регенеративен процес, го потврдуваат клеточното влијанието на PDGF и TGF β преку последователна забрзана реконструкција на изгубените ткива.

FR повеќекратно се докажани како протеини кои прво предизвикуваат пролиферација и диференцијација на мезенхималните клетки во остеобласти, а потоа зголемена пролиферација на хуманите остеобластни клетки кои во зависност од концентрацијата на PRP се зголемуваат се до вистинското плато, што клинички се манифестира со зголемена коскена регенерација, која понатаму со стимулација за митогената активност на хуманите трабекуларни клетки води до созревање на коскениот ткиво¹⁵⁶.

In vivo анималните студии ги потврдија in vitro ефектите на FR на остеогенезата, со манифестација на нивното дејство на клеточно ниво веќе по 24 часа, а нивната примена во збринувањето на коскениот дефект кај експериментални животни покажала дека по четири недели постои процентуално поголема исполнетост на дефектот во однос на контролата⁷⁴.

Овие студии вклучуваат животни од разни видови од стаорци, зајаци, овци и свињи, но притоа треба да се нагласи дека последните имаат најслична на хуманата остеорегенеративна динамика, и како такви се сметаат за најрелевантни анимални студии компарабилни со хуманите студии^{59, 60, 65, 66, 81, 83}.

Aghaloo и сор² во in vivo анимална студија, преку хистоморфометриска анализа на 1, 2 и 4 месеци, не докажале сигнификантно зголемена коска и коскена густина при апликација на PRP придодана на ABG кај зајачки индуцирани калваријални дефекти, но контрадикторно на тие резултати покасно истата група автори добива позитивен ефект од употребата на PRP и Bio-Oss®, PRP и DBM, PRP и FDDB и PRP и ABG^{3,4}.

Во период од 4 месеци сите испитувани аллографтни материјали комбинирани со PRP предизвикале слична зголемена коскена генерација, со акцент дека коската формирана кога е користена PRP и Bio-Oss била компарабилна на таа добиена по 2 месеца од употреба на ABG.

Авторите заклучуваат дека покрај автогената коска како идеален графт материјал, комбинацијата на PRP и Bio-Oss е графт материјал кој предизвикува подобра остеогенеза споредена со DBM или FDDB со PRP⁴.

Сумирани заедно сите овие опсервации упатуваат на тригер биолошки одговор предизвикан од FR во PRP кои доведуваат до мекоткивна и коскена регенерација која се должи пред сè на зголемената клеточна пролиферација.

Еуфоријата околу регенеративниот потенцијал на PRP, доведе до нејзина масовна припрема и употреба од што произлегоа и мноштво хумани студии кои го следат и испитуваат ефектот на PRP на мекоткивниот и коскениот метаболизам.

Во зависност од намената и следењето на биолошкиот ефект на PRP во стоматологијата, студиите се однесуваат и може да се поделат на:

1. *Примена на PRP во реконструктивната орална и максилофацијална хирургија заедно со коскени трансплантати*, по аблативни хируршки постапки на ресекции на виличните коски, пополнување на осеални дефекти по цистектомии, механички повреди на алвеоларните гребени и Le Fort фрактури, расцепи на непца асоцирани со оронтрални/оро-назални фистули итн.

2. *Примена на PRP како аугументативна постапка во функција на имплантолошките интервенции* - пред поставување на дентални импланти (синус лифтинг процедури, аугументација на алвеоларниот гребен) или во комбинација со денталните импланти за поуспешна осеоинтеграција и третман на периимплантни дефекти и

3. *Примена на PRP во реконструктивната парадонтална хирургија*

Анализираните студии од областа на оралната и максилофацијалната хирургија како и имплантологијата, покажуваат исклучителна хетерогеност почнувајќи од методологијата на испитувањата па се до добиените резултати.

Во трудовите од оваа област PRP се употребува како средство кое ја подобрува графт инкорпорацијата и најчесто се среќава во комбинација со автоген коскен графт но и со аллографтни и материјали од говедско и синтетско потекло, односно најразлични се комбинациите на PRP со коскени графтови или материјали кои се однесуваат на клиничката употреба на PRP за аугментација и исполнување на дефекти во виличните коски.

Според Carlson³⁷ терапевскиот остеоген ефект на PRP придодана во графт материјалите ја зголемува локално количината на PDGF и TGF во раннивата површина, најмногу изразено во иницијалните фази на коскениот регенеративен процес, но и подоцна бидејќи PDGF заедно со автоген коскен графт може да ја зголеми минерализацијата на коската до 40% во текот на првата година⁷⁸, со што се согласуваат и Kim и сор^{109,110,111}.

Клиничките студии на бројни автори меѓу кои и на Marx^{128,129,130,131,132}, Freymiller и Aghaloo⁶², Thor¹⁷⁸, говорат во прилог на евидентно квантитативно и квалитативно

подобрување на коскената формација кај осеални дефекти во виличните коски третирани со PRP со ABG, како и Graziani⁷⁵ кој на таа комбинација додава и крио-преципитат. Oyama¹⁴³ ја користи PRP со ABG за алвеоларна реконструкција кај пациенти со ороантрални и ороназални фистули со квантитативно одредување на разликите во добиената коскена површина и густина следена со 3 D компјутеризирана томографија, која покажала значително поголема коскена регенерација со статистички сигнификантна разлика во PRP групата.

Belli¹⁶, Froum⁶³, Hallman⁸⁴, Hising⁸⁵, Maiorana¹²⁴, Proussaefs¹⁵⁴, Rodriguez¹⁵⁸, Velich¹⁸⁷, Valentini¹⁸⁶ PRP ја комбинираат со ксеноген коскен материјал Bio-Oss® сам или комбиниран со ABG, додека други автори PRP ја користат со аллографти (Dallari⁵⁰, Von Arx¹⁸⁸, Kim¹¹¹).

Според литературните податоци индикативно е дека PRP е особено ефикасен при реконструкција на коскени дефекти кога е графтиран со ABG⁴⁵.

Кога автогена коска не е присутна во графтот а дефектот има големи димензии, PRP не може да предизвика стимулаторен одговор бидејќи не ги содржи виталните коскени клетки кои се неопходни за забрзана остеогенеза⁶³.

Се смета дека PRP е остеопротор само во комбинација со автографт, бидејќи PRP кој содржи тромбоцитен концентрат со мноштво FR сепак не е остеоиндуктивен материјал, поради тоа што не го содржи BMP¹⁵⁵.

Имено, остеоиндуктивниот капацитет на PRP е низок или не постои како што сметаат одредени автори како Fuerst^{65,66}, Raghoebar¹⁵⁵, Wiltfang^{198,199}.

PRP преку цитокините како PDGF, TGF-beta1, IGF-1 и VEGF, го остварува својот ефект кој се должи на нивната несомнена улога во коскениот метаболизам, но ниен од овие протеини ниту поединечно ниту пак во комбинација, се способни да индуцираат нова коскена формација¹⁵⁵.

Тоа се должи на фактот што PRP ефектот бара живи таргет клетки кои без автоген коскен графт се инсуфициентни во коската домаќин, но не се наполно отсутни.

Кога се користи графт материјал кој не содржи витални коскени клетки, коскената регенерација мора да потекнува од коскениите сидови кои го опкружуваат дефектот, односно од ендосеалните остеообласти и циркулирачките стем клетки на природната локална коска²⁶.

Во ова истражување PRP ја користевме за коскена регенерација и презервација на алвеоларни дефекти по изведени оралнохируршки интервенции, во комбинација со остеоиндуктивен материјал од групата на ксенографти.

Нашите резултати добиени со хистоморфометриски мерења, во однос на новоформирана трабекуларна коска во PRP групата говорат во прилог на зголемена коскена формација со добиени вредности за TBV од $29,12\% \pm 6,39\%$ во N1 групата, $24,70\% \pm 6,81\%$ во N2 групата и $22,90\% \pm 5,66\%$ во KG, со процентна разлика од $4,42\%$ во однос на N2 групата и разлика од $6,22\%$ со KG, вредности кои кореспондираат на употребената комбинација на PRP и графт материјалот.

Споредено со резултатите кои се несигнификантни помеѓу N2 групата и KG ($p = 0.397$, $S > 0.05$), кај кои не беше аплицирана PRP и кај кои формирањето на нова коска според резултатите се одвива побавно, индикативно е влијанието на PRP кое преку FR очигледно дека влијае на процесот на остеогенеза во рамките на неговиот остеокондуктивен потенцијал во коњугација со ксенографт, кој во нашите резултати предизвика сигнификантна разлика во однос на другите групи со добиени разлики од ($p=0.013$, $S<0.05$) меѓу N1 и N2 групата, и N1 групата и KG со висока статистички сигнификантност на разликите ($p = 0.002$, $S < 0.01$).

Повисокото ниво на новоформирана коска во првата испитувана група сметаме дека се должи на делувањето на PRP врз остеогените клетки во локалниот коскен дефект од една страна, како и ефектот на потенцирање на остеокондуктивниот потенцијал на ксенографтот од друга страна.

Согласно со литературните податоци, создавањето на нова коска е со апозиционален раст и заедно со присутните гранули од супституциониот материјал води кон реконструкција на коската со зголемена минерализација¹²⁴.

PRP ефектот освен преку зголемениот трабекуларен коскен волумен, може да се согледа и преку резултатите од другите анализирани параметри, а пред се во поглед на квалитетот на новосоздадената коска односно степенот на созревање на виталната нова коска, воочена преку разликите во однос на содржината на ламеларна зрела минерализирана коска и младото неминерализирано коскено ткиво.

Маркантно повисоки вредности на LB добиени се во N1 групата ($19 \pm 5,3\%$), со висока статистичка сигнификантност на разликите во однос на N2 групата- $9,42 \pm 1,67\%$ и KG- $6,55 \pm 7,7\%$, говори во прилог на потенциран PRP ефект.

Како последица на поголемите вредности добиени за TBV и LB, и пресметаната минерализација на новосоздаденото коскено ткиво по 6 месечен период на регенерација во нашиот истражувачки примерок покажа поголем степен во групата со PRP ($63,97 \pm 11,1\%$) наспроти N2 групата ($39,39 \pm 6,3\%$), со разлика од 25% зголемување на минерализацијата.

Добиениот резултат за овој параметар во оваа студија статистички е високо значаен во однос на другите испитувани групи и е во согласност со очекувањата за забрзана минерализација на новосоздадената коска²⁰⁶.

Имајќи ги во предвид карактеристиките на материјалите користени во ова истражување – ксенографтот употребен како носач за PRP во првата испитувана група и како материјал за волуменско исполнување на дефектот и подлога за коскена регенерација во втората група, сметаме дека PRP комбиниран со остеокондуктивните графт материјали ја потенцира нивната остеокондуктивност, или како што истакнува Marx¹³² предноста на PRP е во поволната можност да се комбинира со ABG или коскен супституент од друго потекло, на кој материјал PRP ќе делува дополнително за да го зголеми неговиот остеоиндуктивен или кондуктивен потенцијал.

Статистичката обработка на податоците во однос на релацијата на хистоморфометриските мерења кои се однесуваат на коскената регенерација со регијата и дијагнозата, покажаа дека иако се присутни одредени разлики тие не се статистички значајни односно не постојат големи варијации во процесот на коскена регенерација во однос на регијата во која е изведена интервенцијата, ниту пак волуменот на новосоздадено коскено ткиво е зависно од стоматолошката дијагноза на третираниот заб или патолошката лезија.

Иако не се значајно различни добиените вредности за TBV се повисоки во сите испитувани групи во мандибулата во споредба со вредностите на истите параметри во максилата.

Во N1 групата во долната вилица TBV изнесува $30,31 \pm 6,09\%$ а во максилата $27,5 \pm 6,66\%$, во N2 во мандибула просечната вредност е $26,93 \pm 37,9\%$ и во максилата $22,58 \pm 5,37\%$, KG има просечна вредност во долната вилица од $24,2 \pm 5,3\%$ и $21 \pm 6\%$ во максилата. Резултатите ја отсликуваат и потврдуваат разликата во регенерацијата која физиолошки се одвива поинаку во двете вилици согласно со нивните анатомски карактеристики на составот и распределбата на спонгиозна и компактна коска.

Понатаму анализата за влијанието на PRP ја врше преку проценка на застапеноста на супституциониот материјал или резидуалниот графт материјал, што всушност го одредува степенот на неговата инкорпорација, која во првата група е поголем бидејќи графт волуменот во оваа група е со пониски вредности во однос на другата и изнесува $28,8 \pm 7,4\%$ наспроти $33,21 \pm 6,3\%$ со добиена сигнификантна разлика, што како вредност сугерира на подобра графт инкорпорација во групата на PRP.

Морфометриските резултати со процентуалната застапеност на Bio-Oss гранулите во хистолошките препарати на Artzi¹⁰, Haas⁸², Piatelli¹⁵², Valentini¹⁸⁶, Yildirim²⁰⁶ во зависност од времето на анализа на биопсиите, се движат во граници од 15% до 30% од вкупната анализирана зона, што се совпаѓа со нашите хистоморфометрски резултати.

Графт контактот со коскено ткиво во оваа студија не беше предвиден да се анализира, но покрај мерените вредности за присутен графт волумен, и хистолошкиот наод укажува на поголем (графт-коска контакт), односно поголем дел од гранулите на графт материјалот во првата група беа во контакт со коска од мешан тип на ламеларна, млада и спонгиозна коска.

Присутните коскени мостови меѓу Bio-Oss гранулите кои се наоѓаа опкружени со коскено ткиво или во остеоидна формација а помалку беа опкружени со зрело фиброзно ткиво во кое на поедини места можеа да се забележат млади коскени гредички низ целата површина на хистолошкиот препарат, создаваа впечаток на компактна слика со густа и хомогена структура (слика 5.3,5.5,5.7,5.8).

Остеокондуктивноста манифестирана преку директниот коска-гранула контакт е особено изразена во хистолошките препарати во првата група, со што се потврдува хипотезата дека високата остеокондуктивност на PRP ја фаворизира инкорпорацијата на графт материјалот.

Изразената остеобластна активност присутна околу новформираните коскени гредички во N1 групата и докажана статистички со сигнификантна разлика во однос на N2 и KG, индицира на присутен процес на поинтензивна остеогенеза и подобра графт инкорпорација, што се совпаѓа со резултатите на Schlegel¹⁶⁵ и Shayesteh¹⁶⁶.

За разлика од интензивното остеобластно присуство, во анализираниите препарати најдовме на сосема слаба остеокластна реакција со делумно присуство на остеокласти во мал број препарати во N1, N2 групата, и незначително во контролната група што не води до заклучок дека во новосоздаденото коскено ткиво се уште не е започната фазата на ремоделација на коската или таа се одбива на сосема мал дел.

Треба да се има предвид и краткиот живот на остеокластите кои во моментот на анализа може да бидат напoлно отсутни или присутни во Howshipovi лакуни, но може да се размислува и во правец на остеокластна активност поизразена кај сите примероци кои содржат супституциони материјали, бидејќи според Tadjoeidin¹⁷⁷ гранулите од овие материјали се ресорбираат со остеокластна активност и потоа се заменуваат со коскено ткиво во тек на процесот на ремоделација.

Хуманите студии потврдуваат сигнификантно редуцирање на времето потребно за графт консолидацијата, созревањето и зголемена коскена густина на новоформираното ткиво при употреба на PRP а со тоа и можноста да се редуцира времето на коскена регенерација по аугментација за побрза имплантолошка рехабилитација на пациентот^{130, 143}.

Thorwarth¹⁷⁹ докажал дека за 50% се намалува времето потребно за ремоделација и графт инкорпорација со PRP кога е комбинирана со Bio-Oss материјалот а временската редуција од 50% за скратен период на заздравување и консолидација на графт материјал со PRP објавуваат и Rosenberg и сор¹⁵⁹.

Mazor¹³³ во хумана студија од 105 пациенти поставува унилатерални синус графтови составени од 30% автогена коска, 60-70% ксенографт и PRP во кои имплантира 276 импланти.

По 6 месеци авторите ги експонираат имплантите без знаци за кортикална ресорпција, со ист наод по 9 месечен период во графт регијата каде не е поставена PRP.

Скратениот временски интервал од 3 месеци авторите го потенцираат и сметаат за важен елемент како придобивка на PRP ефектот.

Anitua⁶, Moro¹³⁸, Steigmann¹⁷⁴, исто така објавуваат значително намален период на осеоинтеграција на поставените импланти во графтираните регии со PRP и многу помал морбидитет од тој при графтирање само со автоген графт.

Yildirim и сор²⁰⁶, кои ја употребуваат PRP во комбинација со Bio-Oss® за изведување на синус елевации, по што е направена хистоморфометриска анализа на 22 коскени биопсии земени од аугументираниот регион по 6 месеци, добиваат новоформирана коска од 14,7% (што претставува најниско ниво добиено при анимални и хумани студии), но резидуалните Bio-Oss гранули (29,7%), во најголемиот дел се наоѓале во директен контакт со новоформираната коска.

Покрај отсуството на остеокластната активност и враснувањето на коскено ткиво (како позитивен ефект) постоела и спора ресорпција на ксеногениот коскен графт материјал.

Пониски вредности на хистоморфометриските мерења објавуваат Froum и сор⁶³ со несигнификантна разлика на новоформирано коскено ткиво и ВИС контакт при употреба на PRP, како и Sanchez и сор^{161,162} кои добиваат многу слаб ефект во третманот на мандибуларни три-страни имплант-коскени дефекти при комбинација на PRP и DBM.

Raghoebar¹⁵⁵ по 3 месечен период на регенерација на автоген коскен графт со PRP употребен за синус аугментација а спроведен како терапевска процедура кај 5 пациенти, не

добива статистичка разлика на резултатите во однос на новоформирана коска ($38,4\% \pm 11,3\%$ во тестираната страна со PRP наспроти $41,1\% \pm 8,3\%$ во PRP групата).

Хистоморфометриските резултати на Ewers и сор⁵⁸ користејќи PRP комбиниран со аллопласти за максиларни аугментации по 7,5 месечен период на заздравување се слични на нашите резултати.

Хистолошката евалуација на биопсиите покажала комплетна формација на трабекуларна коска од 29% наспроти 23% новоформирана коска на страната на која не е користена PRP. Забележителни графт керамички партикли од 21,75% во PRP групата и 33% без PRP е разликата во графт инкорпорацијата.

Авторот вели дека се уште не е познато дали постои корелација помеѓу зголемената ресорпција на графт материјалот - HA ($33\%/21,75\%$) во групите со и без PRP и дали последователното процентуално зголемено новоформирано коскено ткиво е зависно од присуството на графт материјалот или е тоа „vice versa,,.

Froum⁶³ користи Bio-Oss материјал во различна концентрација, комбиниран со PRP и помалку од 5% автогена коска во вид на струготини од tuber maxillae.

По период од 7-11 месеци, авторите објавуваат поголемо ниво на витална коска со PRP (23,3%) со несигнификантна разлика во однос на контролната група (21,3%).

Интересно е да се забележи дека највисоки вредности за новоформирано коскено ткиво од 34% добиваат во случај на аугментација каде е употребен 100% Bio-Oss материјалот во комбинација со PRP.

Разликата во интерфацијалниот контакт на коската со тест имплантите, односно BIC контактот изнесувал (37,6% и 38,8% со PRP наспроти 33,8% без PRP).

Морфометриските резултати на Jung⁹⁶ кој на комбинацијата на PRP и BioOss додава и rhBMP-2, за TBV се 37% (23-51%), на BioOss гранулите отстаѓаат 23%, додека минерализацијата изнесувала 76% (47,8-94%) на тест страната и 56% (31,6-91,4%) на контролната страна.

Слични резултати во однос на новоформирана коска објавува и Artzi по употреба на ксенографти, со коскена фракција која е приближна како и при аугментација со автогена коска¹⁰.

Вредностите на новоформирана коска на Schorper и сор¹⁶⁸ кој анализира 68 биопсии од 26 пациенти се 23% новоформирана коска, 33% биокерамички графт материјал и 44% фиброзно ткиво во однос на графт материјалот.

Добиените резултати од нашата студија во голема мерка се споредливи и со резултатите од некои анамални студии (Fontana⁶¹ Fuerst⁶⁵ Grageda⁷⁴ Zechner²⁰⁹), иако нивните вредности се повисоки од оние добиени при хуманата регенерација.

Обсервирана микроскопски и анализирана хистолошки со статистичка обработка на податоците, интензивната васкуларизација евидентна кај сите испитувани препарати во PRP или N1 групата, споредена со делумно присутната крвна капиларна мрежа, покажа зголемени вредности по однос на овој параметар во однос на другите групи со ($p = <0.05$).

Зголемената васкуларизација се должи на зголемената епителна пролиферација, која според Cho⁴⁴ е предизвикана од PDGF кој има изразени ангиогени карактеристики, или според Lucarelli¹²³ ангиогенезата се должи на зголемена пенетрација на крвни клетки од PRP.

Во N1 групата не е забележано присуство на воспалителен инфилтрат при микроскопската анализа на испитуваните примероци, ниту пак постоеше клиничка манифестација на инфекција кај испитаниците, што може да се должи на антиинфламаторниот ефект на PRP поради присуството на леукоцити во PRP препаратот. Fréchet⁶⁴ ја мери нивната концентрацијата во плазма богата со тромбоцити и добива двојно поголема концентрација во препаратот за разлика од нивото во периферната крв со вредности од $4.6 \times 10^9/L$ ($6.1 \times 10^8/L$) и $9.2 \times 10^9/L$ ($2.9 \times 10^9/L$).

Антибактерискиот потенцијал на PRP кој се однесува на присуството на леукоцитите во него следен е и докажан во *in vitro* крвни примероци преку мерење на зоната на инхибиција на раст на агар покрени со селектирани бактериски видови, при што PRP го инхибирал растот на *Staphylococcus aureus* и *Escherichia coli*, а без активност бил против *Klebsiella pneumoniae*, *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵⁰.

Откако е забележан антимикуробниот ефект на PRP, таа се употребува и како нова индуктивна терапија во третманот на компликации од коскено зараснување во смисла на инфекција или продолжено зараснување²⁰⁴.

Simon¹⁶⁹ ја употребува PRP за исполнување на екстракциони рани по оперативни екстракции на импактирани трети молари пред се како средство за намалување на постоперативниот морбидитет со клиничка и радиографска евалуација на пациентите, при што меѓу другите предности, авторите го потенцираат и антимикуробниот ефект на PRP.

Mansuco¹²⁵ како PRP гел со тромбоцитна концентрација од 338% ја користи за истата индикација - рутински екстракции на импактирани мандибуларни трети молари кај 117 пациенти како превенција за развој на алвеоларен остеоитис (AO).

Добиените резултати во трудот со четири пати помала инциденца на АО кај пациентите третирани со PRP (3,4% или 4 случаи) наспроти 12,8% или 15 случаи на контролната страна, со забележително помал постоперативен морбидитет и радиографски погуста коскена формација на третираната регија 1 месец по интервенцијата, се должат на PRP ефектот кој овозможува формирање на цврст коагулум во кој се концентрирани FR и кој не дозволува негова загуба и појава на продолжено зараснување на екстракционите рани.

Во однос на детекцијата на клиничките интраоперативни или постоперативни компликации кај пациентите третирани со PRP, истражувањето кое го спроведовме покажа дека препаратот е апсолутно сигурен кој не само што не предизвика нус ефекти, туку значително го намали постоперативниот морбидитет кај PRP групата.

Следејќи ги клинички испитаниците во оваа студија, впечатокот за исклучително побрз и полесен постоперативен клинички тек кај пациентите од првата група во однос на сите анализирани клинички параметри, беше потврдено со добиените резултати кои се однесуваат на евалуација на болката, едемот и појавата на инфекција.

При анализата на постоперативната болка во тек на првите три дена од интервенцијата пациентите од N1 групата имаа најнизок интензитет на болка во граници од 1-3 опишана како слаба болка за разлика од N2 и KG група кои се изјаснија за умерено јака болка ($p < 0.01$).

Клинички пациентите од N2 групата кај кои употребивме Bio-Oss гранули за исполнување на осеалниот дефект покажаа најизразена постоперативна едематозна реакција и имаа повисоки вредности на болката.

Едемот во првите 48 часа се должи на реакцијата на страното тело на материјалот кој волуменски го исполнува дефектот и преку екситација на периферните нервни завршетоци и механизмот на пренес на рецептивните патишта се манифестира како болка.

Болката како извонредно сложен субјективен параметар во себе интегрира многу компоненти кои имаат влијание врз нејзината појава, но секако дека одржувањето на коагулумот во иницијалниот постоперативен период и антиинфламаторното дејство на леукоцитите во препаратот, го намалуваат нејзиниот интензитет во N1 групата.

Делумното присуство на воспалителен инфилтрат во N2 и KG забележано само во два препарати, ни говори за уште еден момент а тоа е биокомпатибилноста на графт супституентот аплициран во двете тестирани групи.

Во препаратот од N2 групата каде е забележано присуство на гранулом на страно тело вооедно се гледаше и интензивна реализирана осификација околу Bio-Oss гранулите и наполно коректен процес на регенерација како и во другите препарати (сл.5.13), со хистоморфометриски вредности за TBV пониски од средната вредност во групата, но во граници на нормална остеогенеза.

Имајќи ја во предвид растворливоста и деградационите својства на ксенографтните материјали во биолошки медиум согласно со нивната инкорпорација во коската, ваквиот наод не не изненадува и сметаме дека не треба да се третира како компликација и покрај делумното присуство на воспалителен инфилтрат.

Категоризирани како „коскени супституциони материјали,, ксенографтите подлежат на процесот на коскена интеграција, но поради нивната спора ресорпција тие може да се однесуваат како „функционално страно тело,, за разлика од „коскените регенеративни материјали,, кои се супституираат од коската и постигнуваат “*restitutio ad integrum*”¹⁴⁴.

Од друга страна, густината на новоформираното коскено ткиво во присуство на говедски минерал или аллопласт е поголема заради зголемената минерална структура, која креира густа мрежа со поголема механичка јачина⁸⁵.

На тој начин се зголемува биолошката способност на коската да поднесува поголеми механички оптеретувања што е мошне значајно за пренесување на силите по поставување на ендоосеални импланти во вака аугментираните регии¹⁰.

Спората биотрансформација т.е. ресорпција на овие материјали носи голема придобивка бидејќи не дозволува брза ресорпција на целата коскена структура како што е тоа случај при ресорпцијата на коскените трансплантати од автогена коска.

Преку спората ресорпција на материјалот и превенирањето на брзата ресорпција на аугментираната регија, коскените минерални и синтетски супституенти учествуваат и во фазата на ремоделација на коската.

Ewers⁵⁸ објавува 14% волуменска загуба на коска по 6,4 месеци кога е употребена PRP со керамички супституент и 49,5% коскена загуба по графтирање со автоген коскен графт.

Евалуацијата по функционалното оптеретување на осеоинтегрираните импланти во регии аугментирани со PRP и Bio-Oss или само со Bio-Oss, ја потврдува таа позитивна страна на „структурна густа мрежа,, со долгорочни резултати во однос на стабилноста на имплантите¹⁷⁷.

Покрај аугментативните процедури во имплантологијата PRP се користи и за постигнување на повисока осеоинтеграција на ендоосеалните импланти и нивна подобра прогноза.

Fontana⁶¹, Fuerst⁶⁶, Garg^{67,68} ефектот на PRP го следат при поставување на ендоосеални импланти во графтирани регии а пери-имплантниот одговор го тестираат одредувајќи ја големината на контактната површина меѓу имплантот и графт материјалот (BIC), како и подобрувањето на графт инкорпорацијата на автогениот коскен графт, со цел подобра осеоинтеграција на имплантите и можноста да се користи како метода во решавањето на периимплантитисот како честа компликација во имплантологијата.

Во ин виво анимална студија Лазич¹¹⁵ преку BIC контактот, го испитува степенот на осеоинтеграција на ендоосеални импланти со и без PRP.

Компарирајќи ги резултатите во различни временски периоди, заклучува дека степенот на осеоинтеграција на имплантите е поголем во тестираната група, подвижноста на имплантите е помала и патохистолошки има поизразена остеобластна реакција, поради што дава предност на методата со PRP.

То и сор⁹² во анимална студија периимплантните дефекти ги третираат со мезенхимални стем клетки од илијачна коска земени со биопсија 4 недели пред имплантацијата, и ги комбинираат со PRP и фибрин.

Експерименталниот успех на BIC се движел од 25%, 49% и 53% по 2, 4 и 8 недели.

Покрај експерименталните анимални и клиничките студии во тој правец индицираат дека комбинацијата на графт супституентите и FR содржани во PRP, се погодни за зголемување и на коскената густина¹⁰².

При пери-имплантното графтирање за да го пополни просторот меѓу имплантот и коската во екстракционата рана, со богатството на фибрин и тромбоцити, PRP ќе влијае на формирање на богат и цврст коагулум кој ќе дозволи природна остеоиндукција¹³¹.

Во доменот на максилофацијалната патологија по објавувањето на трудот на Marx и сор¹²⁸, PRP во последниве десет години е употребувана за реконструкција на вилочните коски по ресекции поради екстирпација на тумори.

Во тој контекст покрај Marx и Merckx и сор¹³⁵ ја користат PRP кај пациенти оперирани од малигни промени на вилочните коски.

Кај 8 пациенти со парцијална мандибулектомија тие аплицирале PRP комбинирана со автоген кортикално-спонгиозен коскен графт, при што постигната е задоволителна

мандибуларна реконструкција со солидна коскена регенерација кај 6 пациенти, кај еден пациент имало рецидив на малигномот, и кај еден фрактура на неграфтираната страна.

Авторите сметаат дека не постои теоретски ниту пак клинички доказ за можноста за индукција на пролиферација на малигни клетки, што како контраверза се среќава во литературата ¹³.

Уште еден момент сврзан со PRP претставува контраверза и поле за конфронтација, а тоа е безбедноста од употребата на говедскиот тромбин како нејзин активатор.

Постоеше загриженост и дебата околу антигениот потенцијал на бовиниот тромбин и можноста да предизвика антители индуцирана коагулопатија при негова употреба како активатор на тромбоцитите по препарација на PRP.

Се смета дека антигените атрибути на говедскиот тромбин предизвикуваат имунолошка вкрстена реакција со развој на антители на хуманите коагулациони фактори V и IX, што резултира со коагулопатија ¹¹⁴.

Дилемата околу сигурноста од употребата на говедскиот тромбин предизвика привремено негово повлекување од масовна употреба со напомена до научната јавност да се понудат други алтернативи како негова замена.

Landesberg и сор ¹¹⁴ на оваа тема предложија и опишаа нов начин за активација на PRP со т.н. ITA гел, но тие освен успешната активација и квантитативното мерење на FR од припремениот препарат, не ја опишуваат специфичната композиција и механизам на дејство на понудениот гел.

Како друга понудена алтернатива е методот за добивање на аутологен хуман тромбин кој се екстрахира од PRP употребувајќи стаклен контејнер во кој се додава CaCl и мал дел од аутоген коскен графт, при што се добива гел кој се контрахира.

Ексудатот околу контрахираниот коагулум го содржи потребниот тромбин ¹³⁴.

Алтернатива за говедски и хуман тромбин е и (polysaccharide chitosan) кој претставува модифицирана хијалуронска киселина со екстракт добиен од обвивката на морски ракови.

Меѓутоа, други автори меѓу кои и Winterbottom и сор ¹⁹⁷ тврдат дека говедскиот тромбин може сигурно да се употребува во хирургијата.

Тие во студија од 309 испитаника кај кои биле изведени кардио-васкуларни и спинални хируршки интервенции, ја испитувале евентуалната појава од антигена реакција на употребениот говедскиот тромбин преку земање на серумски примероци пред и по хируршката интервенција по 6 и 8 недели. При тоа тие го следеле нивото на антители кон говедскиот и хуманиот тромбин и фактор Va, со одредување и на протромбинското време како би се детерминирал секој клинички сигнификантен знак за коагулопатија.

19% од серумските примероци биле позитивни на говедскиот тромбин и 30% биле позитивни на фактор V антитела. Ниеден од тестираните пациенти не бил позитивен на хуманиот фактор V, додека 8 примероци покажале реакција на хуманите тромбински антитела. Меѓутоа и покрај добиените лабораториски наоди на повеќе од 30% испитаници со позитивен наод на антитела, кај ниеден пациент немало знаци за антитело индуцирана коагулопатија и не постоела корелација меѓу присуството на антитела и соодветна клиничка реакција.

Имајќи го предвид бројот на испитаници во студијата, авторите сметаат дека говедскиот тромбин употребен како хемостатско средство во хирургијата е сигурен и не претставува ризик за крвавења предизвикани од антитело индуцирана коагулопатија. Marx¹³⁰ како и сите други посочени автори кои со години го користат говедскиот тромбин, не објавиле случај на коагулопатија клинички манифестирана со обилни крвавења па како податок не се среќава во студиите кои обработуваат проблематика од областа на оралната и максилофацијалната хирургија.

Во нашата истражување активацијата на тромбоцитите не ја вршевме со додавање на говедски тромбин или калциум, согласно со препораките на Dugrillon и sor⁵⁶, кои претставуваат модел за припрема на PRP за локална апликација во хумани коскени вилични дефекти согласно Германската законска регулатива.

Според тоа, на добиениот тромбоцитен концентрат не треба да се додава активатор доколку се користи комбиниран со аллопласти или други материјали кои во својата хемиска структура содржат калциум.

Со истиот став се и Appel и sor⁹ кои наполно го исклучуваат додавањето на тромбин како активатор на тромбоцитите не само при употреба на супституенти кои содржат калциум, туку и при комбинација на PRP со спонгиозна коска на која додаваат само 10% раствор на калциум хлорид и ја постигнуваат саканата гел конзистенција, па како што велат тие не гледаат потреба од додавање на тромбин според препораките на Marx и sor.

PRP заедно со аугментативниот материјал кој не е автоген коскен графт, формира суфициентен вискозен препарат за неколку минути.

Од физиолошка гледна точка предноста на индуцираната коагулација која се случува после аплицирањето на ваква микстура во осеалниот дефект е во можноста фибринскиот матрикс кој е есенцијален во остеокондукцијата наполно да пенетрира во порозниот аугментативен материјал а не да биде активиран порано⁵⁶.

Во N1 и N2 групата густината на коската беше многу поголема во споредба со KG и поради присуството на графт материјалот кој главно го окупира делот на мекото

сврзното ткиво во графтираните регии, што најдобро се обсервира микроскопски и ренгенолошки.

Густината на новоформираното ткиво ја проследивме преку Rtg анализата која покажа статистички значајна разлика на тестираните групи во однос на контролата, каде коскените трабекули беа делумно изразени кај 12 (60%) од испитаниците, со густина на коската која јасно можеше да се маркира од соседната коска.

Во N1 групата кај 78,8% од пациентите забележана е интензивна густина на трабекуларна коска а во N2 групата кај вкупно 20 пациенти или 60,6%, додека во KG 40% од испитаниците го имаа истиот ренгенолошки наод.

Во тој контекст Robiony и сор¹⁵⁷ 2 месеци постоперативно во аугментирана регија по направена DO и аплицирана PRP, дистракционата регенерација ја следат радиографски при што забележуваат значително зголемено ниво на коскени трабекули со рана минерализација, и коскена формација која сеуште не е ремоделирана но доволна да обезбеди примарна стабилност на поставените импланти.

Ехотомографски по 1 месец детектирана е новоформирана капиларна мрежа во обсервираниот дел.

Тој момент го сметаат за посебно важен поради проблемот со васкуларизацијата кој постои во резидуална базална атрофирана мандибула, како и значително скратениот период (2 месеци) за поставување на ендоосеални импланти.

Wojtowicz²⁰¹ користат дигитална технологија за следење на радиографските промени во однос на густината на коската по апликација на ксенографт и PRP.

Компарацијата на трабекуларната структура на регенерираната коска и на интактната коска ја вршат со „Fourier,, анализа.

Добиената димензија на коската по 10 месеци обсервација покажала слични вредности $D=2.134$ за интактната коска и $D=2.102$ за регенерираната коска, што како резултат говори многу.

Коскените графт материјали може да создаваат коскена формација по пат на остеиндукција, остеокондукција или остеотрансдукција.

Иако принципите на овие процеси се опишани во литературата, се уште не е наполно јасно како сите овие материјали се трансформираат на целуларно ниво и кој од коскените супституциони материјали клинички е најпогоден за коскена реконструкција на вилчните коски¹⁷⁷.

Употребениот ксенографтен материјал во ова истражување Bio-Oss® се добива по протеинска екстракција на говедска коска, со слична трабекуларна структура на хуманата спонгиозна коска, со висок остеокондуктивен потенцијал¹¹⁶.

Физичките карактеристики на материјалот се исто така слични на хуманата коска, бидејќи механичката јачина на Bio-Oss е 35 МПа а на хуманата коска се движи од 5 - 35 МПа.

75% од волуменот на материјалот има порозна природа, која по апликација во биолошки медиум дозволува зголемена површина од материјалот, или според Jensen и сор⁹⁵ тој дава одредени терапевтски предности во однос на НА поради неговата тродимензионална структура.

Weibrich¹⁹⁴ и сор анализирајќи ја специфичната микропорозност на некои графт материјали (од синтетско, говедско и фитотрофично потекло) и нивното влијание на коскената регенерација преку хемиската и биолошката структура, со методата на „гас адсорпција“, објавува дека Bio-Oss гранулите имаат дијаметар од 2-50 nm и димензии на специфичната површина од 79.7 m²/g, и содржат најразвиен интерконективен мезопорен систем кој преку остеокондуктивната мрежа предизвикува зголемена реваскуларизација на природната коска.

Како солидна решетка или подлога за создавање на нова коскена формација преку анализа на нивната ефикасност во продукцијата на коскено-графтен матрикс во анимални студии, го следеле бројни автори, според кои овој минерал води до формирање на коска и зголемена коскена густина^{81,82,84,124,136,162,163,165,187}.

Bio-Oss® во хуманите студии се употребува аплициран сам или во комбинација со други материјали (ABG, DFDBA, PRP), како аугментативен материјал за исполна на постекстракциони рани, парадонтални дефекти или синус лифт интервенции, при што ксенографтите покажуваат различни ефекти на остеогенезата, согледани преку хистолошка евалуација.

Овие материјали не предизвикуваат имунолошка реакција освен детектираната инфилтрација од макрофаги кои се присутни во првите 6 до 8 недели¹⁵⁸.

Анализирајќи го процентот на новоформирано коскено ткиво, (Valentini и сор¹⁸⁶ 1998 ; Sartori и сор¹⁶³ 2003; Maiorana и сор.¹²⁴; 2004 Rodriguez¹⁵⁸ 2003), ја истакнуваат успешноста и партиципацијата на Bio-Oss материјалот во хуманата коскена регенерација, иако потенцираат дека добиената коскена формација не е компарабилна со степенот и квалитетот на коската создадена при користење на ABG, што е сосема

разбирливо имајќи го во предвид различното потекло и карактеристики на овие материјали.

Bio-Oss материјалот и неговата „судбина,, во хуманата коска како предмет на истражување е во фокус на многу трудови, но сепак мал е бројот на оние кои комбинираат серии на пациенти со хистолошка и хистоморфометриска анализа и кои покрај степенот на новоформираното коскено ткиво ја следат и ресорпцијата на ксенографтите (Piatelli и сор¹⁵² 1999, Proussaefs и сор¹⁵⁴ 2002, Norton и сор¹³⁹ 2003, Yildirim и сор²⁰⁶ 2000).

Во студијата на Piatelli¹⁵² 8 биопсии се анализирани по 6 месечен период на заздравување со просечен резултат од 30% новоформирана коска, 30% на резидуален графт - Bio-Oss, и 40% сврзно фиброзно ткиво.

Norton и сор¹³⁹ следејќи ја остеоондуктивноста на Bio-Oss кај 15 пациенти со цел реставрација на алвеоларни дефекти објавува слични резултати за истите параметри во период на анализа од 4 до 10 месеци, при што авторите заклучуваат дека процентот на новоформирана коска по 4-5 месеци е лимитирана и компарабилна со таа добиена по 6-10 месеци, но различен е процентот на ресорпција на графт материјалот во новоформираното ткиво.

Студиите кои ја евалуирале графт инкорпорацијата на говедските сунституциони материјали по 3 години демонстрираат мала процентуална разлика на графт ресорпцијата, што не е драстично променето ни по 4 години¹⁵², а според Schlegel и Donath¹⁶⁴ тие се присутни и по 6 години од нивната апликација.

Sartori и сор.¹⁶³ иако прават хистоморфометриска анализа кај само еден пациент (со обсервација на 20 хистолошки пресеци) по апликација на Bio-Oss при синус елевација, значајни се нивните резултатите поради периодот на анализа-по осум месеци, 2 години и 10 години.

Во сите препарати во периодот од 10 години се распознаваат гранулите на Bio-Oss опкружени со новоформирана коска но со многу слаба динамика на ресорпција.

Детектираниот резидуален графт волумен изнесувал по 8 месеци 70,2%; во следните 16 месеци до 2 години – 56,8 % од резидуалниот Bio-Oss бил заменет со ламеларна коска, што означува значително побрз процес на ресорпција во првиот период по графтирањето, односно до втората година тој процент просечно изнесувал околу 3,55% месечно, а во следните 8 години (вкупно 10 по графтирањето) 56,1% од целата графтирана регија била заменета со коскено ткиво.

Средната вредност на графт ресорпцијата изнесувала 0,58% месечно што претставува 6,12 пати поспора ресорпција отколку во иницијалниот период.

Хистоморфометриските резултатите на Tadjedin и сор¹⁷⁷ за период од 5 до 8 месеци, на 20 вертикални биопсии со различна процентуална застапеност на Bio-Oss графт материјалот (од 20 до 100%) сам или во комбинација со АВГ се (23% за новоформирана коска по 8 месеци со 100% Bio-Oss аугментација наспроти 37% во случај на графтирање со 80% АВГ и 20% Bio-Oss).

Добиената вредност за коскениот волумен во комбинацијата со високите вредности на минерализација на коската (од 53-59%) според авторите се показател дека ксенографтите се добра замена за АВГ и во адекватна пропорција од 50%:50% со АВГ како материјал за алвеоларна аугментација може да понудат добра коскена основа за по 6 месечен интервал да бидат поставени импланти во графтираната регија.

Hallman и сор⁸⁴ спровеле хистолошка анализа на коската и говедскиот хидроксиапатит Bio-Oss[®] во период по 6 месеци и 3 години по аугментацијата на максиларниот под на синусот, со цел на евалуација на судбината на графт материјалот и неговиот ефект во регенеративниот период.

На гранулите додале автогена коска во пропорција гранули 80%:20% и фибрински лепак. Хистолошките примероци од 16 пациенти, хистоморфометриски анализирани покажале $54.1 \pm 12.6\%$ неминерализирано сврзно ткиво со $21.2 \pm 24.5\%$ ламеларна коска, $10.2 \pm 13.4\%$ младо коскено ткиво и присуство на $14.5 \pm 10.3\%$ од Bio-Oss[®] гранулите.

По 3 години составот на неминерализираниот дел изнесувал $36.0 \pm 19.0\%$, на ламеларна и површинска коска отпаѓало $50.7 \pm 22.8\%$ без делови на несозреано коскено ткиво и $12.4 \pm 8.7\%$ бил супституциониот материјал. Големината на остатоците од гранулите на материјалот била иста по 6 месеци и 3 години.

Во студијата на Valentini и сор¹⁸⁶ 20 синус аугментации се изведени со Bio-Oss и по 6 месеци поставени се 57 импланти, со просечен успех од 98,1%.

Хистолошките препарати од земените биопсии по 6 месечен период покажале големи делови на коскена структура околу Bio-Oss гранулите, за да по 12 месеци обервирана е интензивна ремоделација и минерализација околу резидуалните гранули.

Од литературните податоци евидентна е примената на Bio-Oss[®] комбиниран со PRP како аугментативен материјал и средство за синус елевации или исполнување на постекстракциони рани и дефекти, како што го користевме и ние во ова истражување.

Ксеногениот супституционен материјал употребен како адекватна решетка или подлога за коскена регенерација, напoлно ги оправда остеокондуктивните потенцијали,

согледани преку хистоморфометриските резултати добиени во N2 групата споредени со KG.

Просечните вредности за вкупниот коскен волумен во оваа група статистички не се разликуваат значајно од вредностите на истиот параметар во контролната група ($24,69 \pm 6,8\%$ / $22,9 \pm 5,6\%$) што наполно одговара со природата на неговиот кондуктивен потенцијал, но нивото на минерализираната коска во N2 групата е значајно поголема ($9,42 \pm 1,67\%$ / $6,55 \pm 1,5$) што е потврдено со сигнификантната разлика на густината на коскените трабекули анализирани рентгенолошки ($p < 0.05$).

Освен употребата на биолошки медијатори и природата на коскениот субституент како аугментативен материјал, при анализа на коскениот регенеративен процес треба да се имаат во предвид и други параметри од кои е зависна коскената регенерацијата:

- Возрастта
- Здравствениот статус
- Генетската предодреденост
- Состојба на дефектот

Состојбата на дефектот е детерминирана од:

- Локализацијата – места со поголем или помал остеоген капацитет
- Големината – постеекстракциони дефекти, цисти, коскени тумори итн.
- Крвната циркулација - инсуфициентна води до коскена некроза
- Неуротрофични пореметувања – остеопороза
- Системски фактори – метаболни нарушувања
- *Адекватна подготовка на коскениот кавитет за апликација на коскен аугментативен материјал*

Сите наброени општи и локални фактори кои се смета дека го детерминираат регенеративниот потенцијал на коскените дефекти не би ги коментирале поединечно, но секогаш треба да се има во предвид големината на дефектот бидејќи потребни се недели и месеци за да коскениот ткиво се регенерира спонтано ако дефектот е поголем од 3 mm (Buser et al³¹ 1994).

Она што е од посебна важност кога се аплицира коскен супституент е адекватната подготовка на коскениот кавитет и соодветната манипулација со материјалот од кој се очекува побрза или поквалитетна регенерација.

Согласно со препораките од водичот на Nyman¹⁴¹ коскените дефекти кои се исполнуваат со супституциониот материјал со или без PRP во ова истражување, беа подготвени на соодветен начин (Материјал и метод на работа), со цел на зголемен влез на васкуларни, целуларни и молекуларни елементи во регијата каде треба да се одвива регенеративниот процес.

Во првата испитувана група каде аплициравме PRP, опишаната постапка на нејзина апликација како микстура со Bio-Oss гранулите и крвта од осеалниот дефект ја изведовме според одредени сознанија за физичко-хемискиот процес кој настанува.

Првиот контакт на гранулите треба да биде со крвта од осеалниот дефект каде веќе е започната коагулационата каскада и заедно со калциумовите јони од гранулите на супституциониот минерал, ќе ја предизвикаат активацијата на тромбоцитите.

Со додавањето на PRP после нивната дегранулација, се формира гел конзистенција во која драстично е зголемена концентрацијата на FR.

Факторите на раст веднаш потоа аплицирани во коскениот дефект ги активираат макрофагите и гранулоцитите во интергрануларен простор и ја зголемуваат миграцијата и активацијата на фибробластите, остеобластите и остеопрогениторните клетки од сидовите кои го ограничуваат остеомираниот дел, со што започнува процесот на коскено зараснување каде фибринскиот коагулум служи како подлога⁸⁴.

Бидејќи тромбоцитната активност се намалува рапидно *ex vivo*, штом тие ќе бидат активирани, PRP мора веднаш да се аплицира без одлагање.

Во постапката на апликацијата на материјалот многу е важно гранулите да не се мешаат само со PRP, бидејќи во тој случај тромбоцитите ќе се активираат од калциумот, ќе ги ослободат FR кои остануваат заробени во микрогранулите без да ги пронајдат таргет клетките. Тоа ќе води до губење на најважниот иницијален акцелерирачки ефект на FR.

Во ова истражување се придржувавме кон одредени правила согледани од литературните податоци кои исклучуваат набивање или притискање на Bio-Oss гранулите, бидејќи се уништуваат микропорите и интергрануларните простори што би резултирало во парцијално губење на остеокондуктивниот потенцијал на материјалот²¹³.

Исто така несоодветната манипулација со овие материјали може да доведе до сепарација (кршење) на гранулите на мали фрагменти кои се предмет на фагоцитоза, а тоа ќе води до зголемување на инфламаторната реакција и предвремено губење на материјалот од дефектот⁴⁷.

Во втората испитувана група каде не се додаваше PRP на гранулитите, тие беа аплицирани по нивно имбибирање со крвта од осеалниот дефект, бидејќи микропорозните гранули најмногу се заситуваат со првата течност со која ќе дојдат во допир.

Во методологијата на ова истражување не случајно го исклучивме аплицирањето на ресорптивни мембрани над поставениот графт материјал, бидејќи во случај на апликација на PRP која ги содржи PDGF и TGF кои имаат хемотактичен ефект на макрофагите и гранулоцитите, ја зголемуваат концентрацијата на овие имунокомпетентни клетки локално, што според некои автори може да резултира со деградацијата на ресорптивните мембрани и дополнително зголемување на инфламаторната реакција²⁰⁴.

Евентуалната предвремена дисинтеграција на мембраната би значела и компромитација на терапевтскиот ефект на аплицираниот аугментативен материјал, што секако дека сакавме да ја исклучиме како појава во ова испитување.

На ова се надоврзува и ставот на Buser и сор^{30,31} кои сметаат дека различен етапен пристап треба да се има во третманот на големи коскени дефекти наспроти помалите кои се регенерираат едно-сеансно, какви што беа коскените дефекти во оваа студија.

Етапните техники имаат недостаток што траат долго и нудат послаб коскен квалитет на регенерираниот дел.

Позитивните очекувања од GBR се многу често компромитирани поради инфекција од мембраната, а нивното рано отстранување е врзано за помал коскен волумен.

Авторите пишуваат „GBR техниките треба да се користат во ситуации каде прогнозата на третманот може да се подобри, но не да зависи од употребата на мембраната,³¹ .

Artzi¹⁰ по спроведената хистоморфометриска анализа на дефекти со и без употреба на ресорптивни мембрани по аугментирање со Bio-Oss, вели дека тие се непотребни („si qua non,“) за латерални или вертикални регенеративни постапки, додека Becker¹⁴ смета дека по графтирање на екстракциони рани без употреба на мембрани се јавува поголема фиброзна инкапсулација на некои графт материјали (DBM), што може да влијае на коскено-имплантната површина по имплантна интеграција ако се изведува како постапка.

Во тој контекст и други експериментални студии со ресорптивни мембрани укажуваат на инфламаторен одговор кој може да се пролонгира до 21 ден постоперативно, за разлика од нересорптивните кои водат кон континуирана редукција на инфламацијата. (Zhao et al²¹⁰ 2000).

За да се избегнат опишаните компликации сврзани со манипулацијата на грануларни форми на графт супституенти, многу автори истите ги припремаат заедно со

PRP како „паста,, со различни додатоци за да го подобрат нивниот квалитет и карактеристики.

Така Philippart и сор¹⁵³ ја употребуваат PRP во концентрација од $1,8 \times 10^6$ тр/ mm³ во микстура со хуманиот рекомбиниран ткивен фактор (rhTH) од 1 µg и тетрациклин 10-30 µg/mL со автологни коскени струготини (од 2-5 mm) како „коскена паста,, за аугментација на атрофиран максиларен алвеоларен процесус кај 18 пациенти, за да се создаде квантитативно и квалитативно добра коскена подлога на која по период од 5-7 месеци ќе се постават импланти.

Поаѓајќи од фактот дека ткивниот фактор или (F III) и плазма факторот (F VII) се клучни во надворешниот пат за крвна активација – коагулација, преку зголемената концентрација на F III кој всушност е член на фамилијата на цитокините хематопоетски FR, во присуство на калциум го активира F VII и заедно создаваат тромбин.

Тромбопластинот или F III се смета за физиолошки тригер на коагулациониот процес во тек на нормална хемостаза и во поново време претставува предмет на интерес како сигнален рецептор.

Комплексот на TF и F VII делува на хуманите фибробласти што води кон активација на фофолипаза C и зголемена стимулираната хемотакса предизвикана од PDGF-BB, со индуциран проинфламаторен ефект на макрофагите и зголемување на VEGF продукција од хуманите фибробласти.

Физиолошката коагулација (надворешниот и внатрешниот пат) може значително да се забрза сметаат авторите, со додавање на PRP (преку значително зголемената концентрација на FR) и rhTH (како активатор на коагулацијата) во адекватна концентрација, која ќе создаде протеинска решетка на крвниот коагулум.

Активацијата на „пастата,, односно на PRP авторите ја вршат преку rhTH без потреба од додавање на говедски тромбин.

Според авторите од тука почнуваат и произлегуваат значително побрзата и поквалитетна ткивна регенерација.

Додавањето на тетрациклинот во формирање на „пастата,, дополнително го зголемува остеогениот потенцијал на автогениот графт преку инхибиција на matrix metalloproteinaza I (MMP-I) а со тоа ја намалува и коскената ресорпција.

Хистолошката анализа на примероците по 6 месеци покажала добро организирана новосоздадена коска со мноштво витални остеоцити и остеобласти и богато васкуларизирано сврзно ткиво без појава на инфламаторни клетки.

Kassolis и соp¹⁰² ја користат PRP како „мембрана,, по синус лифтинг процедура или аугментација на алвеоларен процесус (или и двете интервенции) кај 15 пациенти, за да постават имедијатно ендосоални дентални имплантати.

DBM партиклите ги мешаат во однос 0,5 g : 2 mL PRP пред да ги постават во синусот а потоа ги покриваат со PRP „мембраната,,.

Иако графтирањето во оваа регија за последователно поставување на имплантати е особено тешко, поради пнеуматизацијата (која се зголемува со возрастта) и лошиот квалитет на коската во постериорната максила (D3/D4), сепак тие добиваат 89% успешна осеоинтеграција на имплантите.

Хистолошката евалуација на биопсиите земени кај двајца пациенти 12 месеци покасно, покажале големи делови на остеоидна и коскена формација обсервирана околу коскениот графт материјал без знаци за инфламаторна клеточна инфилтрација.

Хистоморфометриска анализа не е направена и не постојат контроли, поради што кванитативни мерења не може да се направат.

Сепак авторите ја презентираат оваа метода како алтернатива кога има дефицитна коскена база како адекватна метода за рано поставување и оперетување на ендосоални имплантати.

Во аугментативните постапки за подигнување на подот на максиларниот синус како припрема на алвеоларниот гребен за поставување на дентални имплантати, PRP се додава на графт материјалот од различно потекло со цел подобра графт инкрпорација и консолидација, а со тоа и изведување на побрза постапка на имплантирање¹³⁶.

Rodriguez¹⁵⁸ објавува импресивен 92,9% успех на имплантати поставени имедијатно при 24 синус аугментации кај 15 пациенти со PRP и Bio-Oss, како и Maiorana¹²⁴ за слични резултати употребувајќи исти биолошки материјали со редукција на времето на поставата на имплантите.

Според Maix¹³¹ погодноста на апликацијата на PRP во склоп на припремата за изведување на сите имплантолошки интервенции која посебно се однесува на синус елевациите, е можноста на PRP гелот да го задржи графт материјалот во целина дозволувајќи директна апликација и позиционирање во синусот.

Моментот за хируршката манипулација со материјалот збогатен со PRP, со кој извонредно се подобрува конзистенцијата и вискозноста на синтетските графт материјали имаваме можност да го почувствуваме при исполнувањето на коскениите дефекти кај пациентите од првата група.

Досегашното наше искуство при манипулацијата со грануларната форма на Bio-Oss материјалот била во многу случаи отежната и доста непрактична при апликација во парадонтални и коскени дефекти посебно во горната вилица, поради нивно поместување-мигрирање од местото на апликација, што честопати беше поврзано со задолжителна апликација на ресорптивни мембрани.

При додавањето на PRP на гранулите се создаде вискозен материјал во кој се ублажи грануларната форма на графт материјалот, со евидентно подобра негова манипулација и поставување како во долната така и во дефектите во горната вилица.

Whitman и сор¹⁹⁶ ја нагласуваат предноста на PRP во однос на нејзината апликација поради адхезивната природа на PRP која овозможува полесна манипулација со графт материјалот, полесна флап адаптација, подобра хемостаза и многу попредвидлива постоперативна фаза.

Во тој контекст Froum⁶³ вели дека додавањето на PRP на материјал како BioOss иако може да не предизвика значајна разлика во однос на волуменот на новосоздаденото коскено ткиво, секако дека треба да се разгледува како алтернатива поради драматичното подобрување на графт апликацијата во секоја посакувана локализација па дури и на рамни и тешко достапни делови од алвеоларниот гребен.

Клиничкото искуство со графт материјалите ни носи уште еден заклучок сврзан со исполнување на осеалниот дефект со гранулите, во случаи кога не се поставува мембрана. Имено, забележавме дека понекогаш гранулите може да делуваат како „страно тело,, на периостот од мукопериосталното ламбо, (особено ако се во непосреден контакт), со евентуално негово истенчување и оштетување и појава на асептична инфламаторна реакција која може да се манифестира во подоцнежната фаза на заздравувањето.

Со PRP микстурата таков тип на компликација немавме и сметаме дека тешко дека може да се случи, токму поради конзистенцијата и компактоста на добиениот препарат кој овозможува непречена употреба на грануларни супституциони материјали без употреба на мембрани.

Ресорптивните мембрани најчесто успешно се користат при GTR во хируршкиот третман на парадонталните дефекти, но сепак можеби најголема беше клиничката иницијатива во стоматологијата да се тестира апликацијата на PRP за унапредување на парадонталната ткивна регенерација при постоење на изразени парадонтални дефекти³⁵.

Парадонталната регенерација, која подразбира формирање на нова алвеоларна коска, цемент и нов функционален периодонтален лигамент, побарува синхронизирано сложени секвенци на биолошки збиднувања за успешна регенерација^{146, 200}.

Во полето на парадонталната хирургија Cho и сор⁴⁴, први направиле обид да ги идентификуваат клеточните типови кои се покажале најјактивни во регенеративниот процес, за да понатаму може да ги селектираат најсоодветните функционални FR за стимулација на периодонталната регенерација, со рапидна репулација на прогениторни клетки од периодонталниот лигамент.

Според нив позитивниот клеточен ефект се должи најмногу на PDGF како прв FR во раната а потоа и на TGFβ.

Со студиите изведувани во *in vitro* и *in vivo* услови, Gruber R и сор^{78,79,80}, констатирале дека PDGF е единствениот фактор на раст кој ефикасно ја стимулира периодонталната фибробластна миграција и пролиферација, без ризик од анкилоза на третираниот заб, со позитивен коскен и мекоткивен одговор по употреба на PRP во сите нивни понатамошни студии, како и во студиите на Howell и сор^{88,89}.

Kawase¹⁰⁴ испитувајќи ја релацијата меѓу PRP и фибробластите, периодонталните лигаментни клетки и остеобластите, нагласува за евидентно зголемена клеточна пролиферација на остеобластите и фибробластите и за намалена секреција на ALP од остеокластите, што како појава ја опишуваат и Soffer¹⁷³ и Kandler¹⁰¹ кој акцентот го става и на зголемената епителна пролиферација која резултира во зголемена васкуларизација.

Kilian¹⁰⁸ репортира за зголемена пролиферација на мезенхималните стем клетки и ендотелни клетки, додека Okuda¹⁴² и Seher¹⁷⁰ ја потенцираат севкупната зголемена клеточна пролиферација при апликација на PRP во парадонталните дефекти.

Okuda¹⁴² ја компарира остеогенезата постигната со PRP и HA, наспроти само HA растворен во физиолошки раствор како контрола, и добива многу подобри регенеративни ефекти во тестираната група на пациенти со парадонтални дефекти после една година наспроти контролната група.

Lekovic и сор¹¹⁶ го компарирале клиничкиот ефект на две регенеративни техники на хумани интракоскени парадонтални дефекти со PRP (PRP/BPBM/GTR), наспроти комбинацијата на (PRP/BPBM).

Шест месеци постоперативно кај вкупно 21 пациент, добиена е сигнификантна разлика во длабочината на парадонталниот џеб и епителниот припој во однос на базалните вредности

и во двете групи, со незначителни разлики помеѓу двете испитувани групи во кои е употребена PRP.

Авторите ја предлагаат PRP во било која комбинација како ефикасен продукт во третманот на пациенти со хронична прогресивна парадонтопатија.

Samargo и sor^{33,34} го употребиле истиот материјал за исполнување на парадонталните дефекти како и претходните автори, со слични резултати како во студиите на Lekovic, при што новоформираното припојно ниво со PRP се компарира со тоа добиено при GTR и употреба на мембрани.

Anitua E⁶ кај 20 пациенти со индицирана екстракција на заби со вертикална фрактура или заби со периодонтитис, ги испитува PRP ефектот по екстракцијата на забите преку аплицирана микстура на ABG со PRP кај 10 пациенти, споредено со контролната група (10 пациенти) каде поставена е автогена коска.

Во истата студија уште кај 3 пациенти со индицирана мултипна екстракција поставена е PRP. Земени се биопсии кај сите 23 пациенти меѓу 10 -16 недела.

Првата група (ABG и PRP) 16 недели подоцна покажала подобра епителизација и компактно созревање со добро организирани коскени трабекули, поголема буко-палатинална и буко-лингвална ширина на коската и значително подобра меко-ткивна регенерација.

Кај сите пациенти епителизацијата како субјективна опсервација е опишана како многу добра или одлична.

Авторот репортира дека и други 250 третирани пациенти со PRP кои не се статистички обработени, имале одлични клинички резултати, со констатација дека апликацијата на PRP значително ја подобрува мекоткивната и коскената регенерација, но уште повеќе значајно според авторот е што овие големи и незгодни парадонтални коскени дефекти се регенерираат толку добро што претставуваат идни места погодни за дентална имплантација, но авторите немаат хистоморфометриска евалуација на резултатите⁷.

До исти заклучоци по 2 годишно клиничко следење доаѓа и De Obaggio⁵³ со PRP во комбинирана техника на коскен аллографт како метода за пополнување на парадонтални дефекти со сигнификантно подобрување на клиничката состојба, но и на сите мерени параметри.

Анализирајќи ја достапната литература поврзана со третманот на парадонталните дефекти во кои е употребена PRP, не сретнавме податок за отсуство на позитивни резултати кога се работи за санирањето на овој тип коскени дефекти, со забелешка дека во полето на оперативната парадонтална хирургија PRP несомнено го завземе своето место.

Од литературните податоци впечатливо е дека во сите клинички студии авторите употребуваат различен метод на припрема на PRP, користат различен носач, за различни индикации, со различна комбинација на графт материјали и различна е евалуацијата на резултатите - од екотомографски, ренгенолошки, со компјутерска томографија, клинички, хистолошки и хистоморфометриски .

Разноврсноста во истражувањата при употребата на PRP, доведе до промоција на нови методи и техники во регенеративната орална и максилофацијална хирургија. Меѓу студиите за PRP во регенеративната хирургија среќаваме и лошо концепирани трудови каде нема рандомизација на испитуваните групи, нема адекватни хистоморфометриски резултати, ниту пак контролни групи иако бројот на обсервирани пациенти е многу голем⁵⁸.

При сумирање на сите добиени резултати и податоци и на се што е презентирано во ова истражување, очигледна е конфликтноста и комплексноста на оваа проблематика. Обемна научна работа е публикувана од воведувањето на PRP во реконструктивната хирургија но се уште постојат многу непознаници.

Сигурен факт кој произлегува од *in vitro* и *in vivo* студиите е дека PRP ги содржи FR и дека тие имаат примарна улога во клеточната пролиферација, во физиологијата на растот развојот и регенерација на ткивата, со контрадикторни ставови и резултати во хуманите студии.

Полето на трансфузионата медицина од аспект на ткивната регенерација е се уште млада научна дисциплина во која уште многу прашања за механизмот на дејство на крвните компоненти во регенеративниот процес ќе треба да се одговорат, што наметнува потреба од дополнителни истражувачки напори.

Понатамошни експериментални студии ќе допринесат во реконструкцијата на егзактната функција на поедини FR во фазите на ткивното и коскено зараснување кои се уште не се наполно јасни.

Идеалната пропорција на компонентите во PRP за ефикасна хумана регенерација ќе треба прецизно да се дефинираат.

Студиите за употреба на овие протеини со цел унапредување на хуманата коскена регенерација, не ги расветлија во целост проблемите околу детерминирање на апликативна метода, која би понудила модел за ткивно односно коскено зараснување со најдобар ефект.

Објавените трудови во ова поле на истражување се реализирани со широк дијапазон на модели, па тешко е да се евалуира и докаже потенцијалниот бенефит за пациентите.

Понатамошни *in vivo* студии кои се однесуваат на интерактивното дејство на FR со сите денеска достапни графт материјали како потреба е несомнена, со што би се доближиле клеточните механизми на хуманата регенерација.

Хистоморфометриската анализа проценува еден одреден момент во процесот на коскената регенерација.

Обсервацијата на хомогената содржина на новоформираното коскено ткиво со одлична остеокондукција во препаратите од PRP групата како глобална слика, поткрепена со добиените резултати, дали ќе перзистира и во понатамошниот процес на коскено создавање и ремоделација и понатамошната графт инкорпорација, останува да се детерминира во други долгорочни студии.

Grageda⁷⁴ предлага реализирање на поконкретно концепирани студии кои ќе ја евалуираат PRP проблематиката чекор по чекор, бидејќи како што вели тој „лесно е да се скока меѓу заклучоците во студиите за PRP, но претпазливоста е многу важна во евалуацијата на резултатите добиени на целуларно, анимално или хумано ниво,, со што наполно се согласуваме.

Погледот во перспектива можеби ќе биде воспоставување на релација меѓу потенцијалниот ефект на PRP во доза зависни начини на клеточна пролиферација и регенерација во хуманиот организам.

2. Мета роботи

1. Дієвість системи регулювання ефектів на території України є одним з основних чинників, що впливають на економічний розвиток країни. Вплив ефекту на економіку України можна оцінити за допомогою аналізу економічних показників, які характеризують економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

2. Цьому буде присвячено окрему главу роботи, в якій буде розглянуто вплив ефекту на економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

3. РНР має позитивний ефект на економіку України, який можна оцінити за допомогою аналізу економічних показників, які характеризують економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

4. РНР має негативний ефект на економіку України, який можна оцінити за допомогою аналізу економічних показників, які характеризують економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

5. Успішність реформ РНР в Україні можна оцінити за допомогою аналізу економічних показників, які характеризують економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

6. РНР має позитивний ефект на економіку України, який можна оцінити за допомогою аналізу економічних показників, які характеризують економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно.

7. Основна мета роботи – це дослідити вплив ефекту на економіку України за період з 2000 по 2010 роки включно. **ЗАКЛУЧОК**

ЗАКЛУЧОК

1. Во хумани постоперативни дефекти во виличните коски плазмата богата со тромбоцити има позитивен ефект на остеогенезата, согледана преку зголемено ниво на новоформирана трабекуларна коска изразена како волумен на витална коскена структура по 6 месечен период на коскена регенерација.
2. Плазмата богата со тромбоцити предизвикува разлика во степенот на матурација на коскеното ткиво и негова зголемена минерализација.
3. PRP има позитивен ефект на хуманата коскена регенерација со потенцирање на остеокондуктивните карактеристики на ксенографтните супституенти за исполнување на коскени дефекти.
4. PRP допринесува кон подобра графт инкорпорација на ксенографтните материјали.
5. Употребата на PRP е подобна за полесна апликативна манипулација на грануларните форми на супституционите материјали со зголемен остеокондуктивен капацитет.
6. PRP нуди минимално инвазивен хируршки пристап кој пациентите одлично го поднесуваат и може рутински да се изведува кај здрави пациенти.
7. Плазмата богата со тромбоцити не предизвикува интраоперативни или постоперативни компликации и како аутологен крвен препарат не носи ризик од трансмисија на инфективни и имунолошки заболувања.

8. PRP комбиниран со ксенографтни супституенти претставува пристапен метод за аугментативни интервенции во орално хируршката практика со зголемен потенцијал на регенерација на коскени дефекти во виличните коски со значително намален постоперативен морбидитет.

9. Идни студии ќе треба да ја дефинираат оптималната концентрација на тромбоцити и фактори на раст во PRP, со целосно согледување на механизмите на делување на биолошките медијатори и нивниот ефект во хуманата ткивна и коскена регенерација.

ЛИТЕРАТУРА

ЛИТЕРАТУРА

1. Lee H Y, Jankovic B, Thakore A, Vignar B, Nishi K. Transmembrane activation of human osteoblast-L8a cells on highly porous-coated metal surfaces. *J Biomed Mater Res* 2003; 59:707-710
2. Aguilera T, May P, Reynolds E. Investigation of porous hydroxyapatite coated dental implants: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2001; 59: 1736-41
3. Aguilera T, May P, Reynolds E. Evaluation of hydroxyapatite coating on titanium and zirconium oxide coated implants in the rabbit mandible: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17:67-75
4. Aguilera T, May P, Reynolds E. A comparison of the implant retention with soft tissue attachment characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2002; 17:1127-37
5. Albrektsson T. In vivo behavior of bone grafts. The applicability of vascular endothelium in healing bone. *Acta Odontol Scand* 1984; 42:275-87
6. Anders E. Plasma use in dental. Current preliminary results of use in the preparation of bone sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28:149-53
7. Anders E, Anders Y, Jansson K, Nilner P, Norden AT. Autologous platelets as a source of growth factor binding and release agents. *Transf Hemostas Med* 2000; 30:14-20
8. American Association of Oral Bone. Technical manual 8233 Bethesda, Md American Association of Oral Bone 2000
9. Arzoo R, Patach B, Mehta J, et al. Comparison of bone mineral composition of plasma concentrate for growth factor enrichment. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13:373-5
10. Arzu Z, Wainrib M, Groll N, Reiner M et al. Histomorphological aspects on rate and healing site morphology of titanium porous bone and beta-tricalcium phosphate porous bone. A 2-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19:375-388
11. Arzu Z, Liu H, Debra D. Plasma factors bone growth in healing of human extraction sockets. Part I. Immunohistochemical evaluation at 8 weeks. *J Periodontol* 2000; Jul; 71(7):1003-22

ЛИТЕРАТУРА

12. Gullberg B, Hansson B. Bone mineral density and bone mass in the mandible. *J Dent Res* 1985; 64:1129-34
13. Bakewell S, Natta R, Pineda S, Gagliardi M, Fattorini G et al. Plasma and enriched PRP factors are critical for bone formation. *PRF J* May 2002; Vol. 10(1) p. 420-250

ЛИТЕРАТУРА

1. Acil Y, Terheyden H, Dunsche A, Fleiner B, Jepsen S. Three-dimensional cultivation of human osteoblast-like cells on highly porous natural bone mineral. *J of Biomed Materials Res* 2000; (51):703-710
2. Aghaloo T, Moy P, Reymiller E. Investigation of platelet-rich plasma in rabbit cranial defect: a pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2002 Oct; 60(10):1176-81
3. Aghaloo T, Moy P, Reymiller E. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with anorganic bovine bone in the rabbit cranium: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; (19):59-65
4. Aghaloo T, Moy P, Reymiller E. Comparison of allograft materials with and without platelet-rich plasma. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2003 Aug; vol 61(8) suppl 1
5. Albrektsson T. In vivo studies of bone grafts. The possibility of vascular anastomoses in healing bone. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:9-17
6. Anitua E. Plasma rich in growth factors: Preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac. Imp.* 1999 Jul-Aug; 14(4):529-35
7. Anitua E, Andia I, Ardanza B, Nurden P, Nurden AT. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2004 Jan; 91(1):4-15
8. American Association of Blood Banks. Technical manual ed.13 Bethesda, Md:American Association of Blood Banks 1999
9. Appel RT, Potzsch B, Muller J, et al. Comparison of three different preparations of platelet concentrates for growth factor enrichment. *Clin. Oral Impl. Res* 2002; (13):522-8
10. Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Rohrer M et al. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and β -tricalcium phosphate in the canine: A 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004; 19:357-368
11. Artzi Z, Tal H, Dayan D. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluation at 9 month. *J Periodontol* 2000 Jun; 71(6):1015-23
12. Babbush CA, Kevy SV, Jacobson MS. An in vitro and in vivo evaluation of autologous platelet concentrate in oral reconstruction. *Implant Dent.* 2003; 12 (1):24-34
13. Bakewell S, Nestor P, Prasad S, Tomasson M, Dowland N et al. Platelet and osteoclast β^3 integrins are critical for bone metastasis. *PNAS*, Nov 2003, Vol.100, (24):14205-210

14. Becker W, Clokie CML, Sennerby L, Urist MR, Becker BE. Histologic findings after implantation and evaluation of different grafting materials and titanium micro screws into extraction sockets: Case reports. *J Periodontol* 1998; (69):414-421
15. Belli E, Longo B, Belestra FA. Autologues platelet rich plasma in combination with bovine-derived hydroxyapatite xenograft for treatment of a cystic lesion of the jaw. *J of Craniofac. Surg.* Nov 2005; 16 (6):978-980
16. Bennett JH, Joyner CJ, Triffitt JT, et al. Adipocyte cells cultures from marrow have osteogenic potential. *J Cell Sci* 1991; 99:131-133
17. Bessho K, Kusumotto K, Fujimura K, Konishi Y, Ogawa Y, Tani Y, Izuka T. Comparison of recombinant and purified human bone morphogenetic protein. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1999; (37):2-5
18. Bifano CA, Edgin WA, Colleton C, Bifano SL, Constantino PD. Preliminary evaluation of hydroxyapatite cement as an augmentation device in the edentulous atrophic canine mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 1998; (85):512-516
19. Benke D, Olah A, Mohler H. Protein-chemical analysis of Bio-Oss bone substitute and evidence on its carbonate content. *Biomaterials*, 2001; (22):1005-1012
20. Bodner L. Effect of decalcified freeze-dried bone allograft on the healing of jaw defects after cyst enucleation. *J Oral Maxillofac. Surg* 1996; (54):1282-1286
21. Boyapati L, Wang HL. The role of platelet-rich plasma in sinus augmentation: a critical review. *Implant Dent* 2006; (15):160-70
22. Bortell R, Barone LM, Tassinari MS, Lian JB, Stein GS. Gene expression during endochondral bone development: Evidence for coordinate expression of transforming growth factor beta 1 and collagen type 1. *J Cell Biochem* 1990; (44):89-91
23. Borzini P, Mazzucco L. Platelet gel and realesates. *Curr Opin Hematol* 12:473-479; 2005
24. Borzini P, Mazzucco L. Tissue regeneration and in loco administration of platelet derivatives: clinical outcome, heterogeneous products, and heterogeneity of the effector mechanisms. *Transfusion*, Nov. 2005 (45):1759-67
25. Boyne PJ, Marx RE, Nevins M, Triplett G, Lazaro E et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2 absorbable collagen sponge for maxillary sinus floor augmentation. *Int J of Periodon Restorative Dent* 1997; (17):10-25
26. Boyne PJ. *Osseous Reconstruction of the Maxilla and Mandible*. Chicago: Surgical techniques using titanium mesh and bone mineral. Quintessence Publishing, 1997; 87-93
27. Buchardt H. The biology of bone graft repair. *Clinical Orthop* 1983; 174:28-42
28. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone Biology Part I: Structure, blood supply, cells matrix and mineralization. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:1256-75

29. Buckwalter JA, Glimcher MJ, Cooper RR. Bone Biology Part II: Formation, form, modeling, remodelling and regulation of cell function. *J Bone Joint Surg* 1995; 77A:1276-89
30. Buser D, Hoffman B, Bernard JP, Lussi A, Mettler D, Schenk RK. Evaluation of filling materials in membrane protected bone defects. A comparative histomorphometric study in the mandible of miniature pigs. *Clin Oral Impl Res* 1998; (9):137-150
31. Buser D, Bragger U, Lang NP, Nyman S. Regeneration and enlargement of jaw bone using guided bone regeneration. *Clin Oral Implants Res* 1990; (1):22-32
32. Calvert JW, Weiss LE. New frontiers in bone tissue engineering. *Clin.Plast.Surg* 2003 Oct; 30 (4):641-8
33. Camargo PM., Lekovic V., Weinlaender M et al. A controlled re-entry study on the effectiveness of bovine porous bone mineral used in combination with a collagen membrane of porcine origin in the treatment of intrabony defects in humans. *J Clin Periodontol* 2000; (27):889-896
34. Camargo PM., Lekovic V., Weinlaender M, Vasilic N, Madzarevic M, Kenney EB. Platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral combined with guided tissue regeneration in the treatment of intrabony defects in humans. *J Periodontal Res.* 2002 Aug; 37; (4):300-6
35. Camelo M, Nevins M, Lynch S.E, Schenk R, Simion M, Nevins, M. Periodontal regeneration with autogenous bone-Bio-Oss composite graft and a Bio-Gide membrane. *Int J of Periodontics Restorative Dent* 2001; (21):109-119
36. Canalis E, McCarthy T, Centrella M: Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest* 1989; 81:277-281
37. Carlson E. N., Roach RB. Platelet-rich plasma: Clinical applications in dentistry *JADA*, Oct.2002; vol.133 (10):1383-6
38. Carter CA, Jolly DG, Worden CE Sr, et al. Platelet-rich plasma promotes differentiation and regeneration during equine wound healing. *Exp Mol Pathol* 2003 Jun; 74(3):244-55
39. Cawood JI, Howell RA. A classification of the edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1998; 17:232-236
40. Celotti F, Colciago A, Negri - Cesi P et al. Effect of platelet-rich plasma on migration and proliferation of SaOS-2 osteoblasts: role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta. *Wound Repair Regen.* 2006 Mar-Apr; 14 (2):195-202
41. Chaudhary LR, Hofmeister AM, Hruska KA. Differential growth factor control of bone marrow formation through osteoprogenitor differentiation. *Bone* 2004; (34):402-411
42. Chiapasco M, Abati S, Romeo E, Vogel G. Clinical outcome of autogenous bone blocks or guided bone regeneration with e-PTFE membranes for the reconstruction of narrow edentulous ridges. *Clin Oral Implants Res* 1999; (10):278-288

43. Childs SG. Stimulators of bone healing. Biologic and biomechanical. Orthop. Nurs. 2003 Nov-Dec 22 (6):421-8
44. Cho MI, Lin WL, Genco RJ. Platelet-derived growth factor-modulated guided tissue regenerative therapy. J Periodontol 1995; (66):522-30
45. Choi B.H, Im CJ, Huh JY, Suh JJ, Lee SH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in autogenous bone graft. Int J Oral Maxillofac Surg. 2004, Vol 33, (1):56-59
46. Cicha I, Garlicks CD, Daniel WG, Goppelt-Struebe M. Activated human platelets release connective tissue growth factor. Thromb Haemost 2004; 91:755-60
47. Clokie CML, Moghadam HG, Jackson MT, Sándor GK. Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. J Craniofac Surg 2002;(13):111-21
48. Cochran DL, Schenk RK, Buser D et al. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 stimulation of bone formation around endosseous dental implants. J of Periodontology 1999; (70): 139-150
49. Crovetti G, Martinelli G, Issi M, et al. Platelet gel for healing cutaneous chronic wounds. Transfus Apheresis Sci 2004; (30):145-51
50. Dallari D, Fini M, Stagni C, Torricelli P, Aldini N et al. In vivo study on the healing of bone defects treated with bone marrow stromal cells, platelet-rich plasma, and freeze-dried bone allografts, alone and in combination. J Orthop Res. 2006 Apr vol. 11:212-31
51. Davies JE, Hosseini MM. Histodynamics of endosseous wound healing. Toronto, Canada: em sq. incorp, 2000
52. Davis BR, Sándor GK. Use of fibrin glue in maxillofacial surgery. J Otolaryngol 1998; (27):107-112
53. de Obario JJ, Aruz-Dutari JL, Chamberlain TM, Croston A. The use of autologous growth factors in periodontal surgical therapy: Platelet gel biotechnology – case reports. Int J Periodontics Restorative Dent 2000; (20):487-97
54. Della Valle A, Sammartino G, Marenzi G, Tia M, Espedito di Lauro A, Ferrari F, Lo Muzio L. Prevention of postoperative bleeding in anticoagulated patients undergoing oral surgery: use of platelet-rich plasma gel. J Oral Maxillofac Surg. 2003 Nov, 61(11):1275-1278
55. Demiralp B, Keceli GH, Muhtar M et al. Treatment of periapical inflammatory lesion with the combination of platelet-rich plasma and tricalcium phosphate: a case report. J Endod 2004; 30(11):796-800
56. Dugrillon A, Eichler H, Kern S, Kluter A. Autologues concentrated platelet rich plasma for local application in bone regeneration. Int. J. Oral Maxillofac Surg 2002 Dec; 31(6):615-9
57. Everts PA, Hoffmann J, Weibrich G, Mahoney CB, Schonberger JP et al. Differences in platelet growth factor release and leukocyte kinetics during autologous platelet gel formation Transfus Med 2006 Oct; 16 (5):363-8

58. Ewers R. Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: A clinical report of long-term results. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; (63):1712-23
59. Fennis JP, Stoelinga PJW, Jansen JA. Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; (33):48-55
60. Fennis JP, Stoelinga PJW, Jansen JA. Reconstruction of the mandible with an autogenous irradiated cortical scaffold, autogenous corticocancellous bone-graft and autogenous platelet-rich-plasma: an animal experiment. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; (34):158-166
61. Fontana S, Olmedo DG, Linares JA, et al. Effect of platelet-rich plasma on the peri-implant bone response: an experimental study. *Implant Dent* 2004; 13:73-8
62. Freymiller EG, Aghaloo TL. Platelet-rich plasma: ready or not. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62:484-488
63. Froum SJ, Wallace SS, Tarnow DP, Cho SC. Effect of platelet-rich plasma on bone growth and osseointegration in human maxillary sinus grafts: three bilateral case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2002; 22 (1):45-53
64. Fréchette P, Martineau I, Gagnon G. Platelet-rich plasmas: growth factor content and roles in wound healing. *J Dent Res* 84 (5):434-439, 2005
65. Fuerst G, Gruber R, Tangl S, Zechner W, Haas R, Mailath G, Sunroman F, Watzek G. Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hidroxyapatite. A histomorphometric study in minipigs. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Aug, 14 (4):500-8
66. Fuerst G, Gruber R, Tangl S, Sanroman F, Watzek G. Enhanced bone to implant contact by platelet-released growth factors in mandibular cortical bone: a histomorphometric study in minipigs. *Int. J of Oral and Maxillofac. Imp* 2003 Sep-Oct, 18(5):685-90
67. Garg AK. Using platelet-rich plasma to develop an autologous membrane for growth factor delivery in dental implant therapy *Dental Implantol* June 2000; Vol.11 (6):41-4
68. Garg AK. The use of Platelet-rich plasma to enhance the success of bone grafts around dental implants. *Dental Implantol* Mar 2000; Vol.11 (3):31-39
69. Guyton A. The blood cells, hemoglobin, and resistance to infection. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1982
70. Giannobile WV, Whitson SW, Lynch SE. Non-coordinate control of bone formation displayed by growth factor combinations with IGF-I. *J Dent Res* 1997; (76):1569-1578
71. Gibble J, Ness P. Fibrin glue: The perfect operative sealant? *Transfusion* 1990; (30):741-747
72. Gioulos P, Clokie CML, Sándor GK. Reconstruction of the severely atrophic maxilla: A retrospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(Suppl 1):90

73. Gonshor A. Technique for producing platelet rich plasma and platelet concentrate: Background and process. *Int. J. Perio Restorative Dent* 2002Dec; 22(6):547-57
74. Grageda E, Lozada JL, Boyne PJ, et al. Bone formation in the maxillary sinus by using platelet-rich plasma: an experimental study in sheep. *J Oral Implantol* 2005; (31):2-17
75. Grageda E. Platelet-rich plasma and bone graft materials: a review and a standardized research protocol. *Implant Dent* 2004; 13:301-9
76. Graziani F, Ducci F, Tonelli M et al. Maxillary sinus augmentation with platelet-rich plasma and fibrinogen cryoprecipitate: a tomographic pilot study. *Implant Dent*. 2005; 14(1):63-69
77. Groeneveld HJ, Burger EH. Bone morphogenic proteins in human bone regeneration *European J of Endocrinol* 2000; 142:9-21
78. Gruber R, Varga F, Fischer MB, Watzek G. Platelets stimulate proliferation of bone cells: involvement of platelet – derived growth factor, microparticles and membranes. *Clin Oral Implants Res* 2002; 13 (4):437-43
79. Gruber R, Karreth F, Fischer MB, Watzek G. Platelet-released supernatants stimulate formation of osteoclast-like cells through a prostaglandin/RANKL dependent mechanism. *Bone* 2002; (30):726-732
80. Gruber R, Karreth F, Kandler B, et al. Platelet-released supernatants increase migration and proliferation, and decrease osteogenic differentiation of bone marrow-derived mesenchymal progenitor cells under in vitro conditions. *Platelets* 2004; (15):29-35
81. Haas R, Donath K, Fodinger M, Watzek G. Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus grafting: comparative histomorphometric findings in sheep. *Clin Oral Implants Res* 1998a; (9):107-116
82. Haas R, Mailath G, Dortbudak O, Watzek G. Bovine hydroxyapatite for maxillary sinus augmentation: analysis of interfacial bond strength of dental implants using pull-out tests. *Clin Oral Implants Res* 1998b; (9):117-122
83. Haddad AJ, Sándor GK, Clokie CM. Enhanced bone healing in rabbit calvarium using novel bone substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:96 (Suppl 1)
84. Hallman M, Lundgren S, Sennerby L. Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. *Clin Implant Dent Relat Res* 2001; (3):87-96
85. Hising P, Bolin A, Branting C. Reconstruction of severely resorbed alveolar ridge crests with dental implants using a bovine bone mineral for augmentation. *Int J Oral Maxillofac Impl*, 2001; (16):90-97
86. Ho SKC, Hu Z, Peel SAF, Sándor GK, Clokie CML. Type I collagen, osteocalcin and osteonectin expression by different bioimplants in a rabbit sinus augmentation model. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(Suppl 1):93

87. Hokugo A, Ozeki M, Kawakami O, Sugimoto K et al. Augmented bone regeneration activity of platelet-rich plasma by biodegradable gelatin hydrogel. *Tissue engineering* Jul 2005, Vol 11, No 7-8:1224-33
88. Howell TH, Fiorellini J, Jones A, Alder M, Nummikoski P, Lazaro M, et al. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *Int J Perio Rest Dent* 1997a; (17):124-139
89. Howell TH, Fiorellini JP, Paquette DW, Offenbacher S, Giannobile WV, Lynch SE. A phase I/II clinical trial to evaluate a combination of recombinant human platelet-derived growth factor-BB and recombinant human insulin-like growth factor-I in patients with periodontal disease. *J Periodontol* 1997b; (68):1186-1193
90. Heldin CH., Westermark B. Mechanism of action and in vivo role of platelet – derived growth factor. *Physiol.Rev.* Oct 1999; Vol. 79, No 4, 1283-1316
91. Inoda H, Yamamoto G, Hattori T. Rh-BMP2- induced ectopic bone for grafting critical size defects:a preliminary histological evaluation in rat calvariae. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2007; (36):39-44
92. Ito K, Yamada Y, et al. Simultaneous implant placement and bone regeneration around dental implants using tissue-engineered bone with fibrin glue, mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma. *Clin Oral Implants Res* 2006; (17):579-86
93. Јанев Е. Рентгенолошка евалуација на коскениот ткивен одговор на вилиците по апликација на алопластичен материјал Магистерски труд, Стоматолошки факултет Скопје, 2004 год
94. Јанев Ј, Пеева М, Грнчаровски А, Јанев Е, Ристевски Д. Клиничка презентација на хидроксилапатитот (Алгипоре) за реставрација на изгубеното коскено ткиво Макед. Стоматол.Преглед 1997; 21(3-4) 101-7
95. Jensen SS, Aaboe M, Pinholt EM, Hjorting-Hansen E, et al. Tissue reaction and material characteristics of four bone substitutes. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1996; (11):55-66
96. Johansson CB, Morberg P. Importance of ground section thickness for reliable histomorphometrical results. *Biomaterials* 1995; 16:91-5
97. Jung RE., Glauser R., Scharer P, et al. Effect of rhBMP-2 on guided bone regeneration in humans A randomized, controlled clinical and histomorphometric study. *Clin.Oral Impl. Res.* 2003; (14):556-568
98. Kainulainen VT, Sàndor GK, et al. The Intraoral bone harvesting sites for osseous reconstruction in oral and maxillofacial surgery. *Oral Health* 2003a; 93(5):10-24
99. Kainulainen VT, Sàndor GK, Caminiti MF et al. The extraoral bone harvesting sites for osseous reconstruction in oral and maxillofacial surgery. *Oral Health* 2003b; 93(5):29-39

100. Kainulainen VT, Sándor GK, Clokie ML, Oikarinen KS. Zygomatic bone- an additional site for intra-oral graft harvesting: A technical note. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2002c; 17:723-728
101. Kandler B, Fischer MB, Watzek, Gruber R. Platelet-released supernatant increases matrix metalloproteinase-2 production, migration, proliferation, tube formation of human umbilical vascular endothelial cells. *J Periodontol* 2004; (75):1253-59
102. Kassolis JD, Rosen PS, Reynolds MA. Alveolar ridge and sinus augmentation utilizing platelet-rich plasma in combination with freeze-dried bone allograft: case series *J Periodontol* 2000 Oct; 71(10):1654-61
103. Karabuda C, Ozdemir O, Tosun T, Anil A, Olgac V. Histological and clinical evaluation of 3 different grafting materials for sinus lifting procedure based on 8 cases. *J Periodontol* Oct 2001; Vol. 72, (10):1436-42
104. Kawase T, Okuda K, Wolff LF, Yoshie H. Platelet-rich plasma-derived fibrin clot formation stimulates collagen synthesis in periodontal ligament and osteoblastic cells in vitro. *J Periodontol* 2003; 74:858-864
105. Kawamura M, Urist MR. Growth factors, mitogens, cytokines, and bone morphogenetic protein in induced chondrogenesis in tissue culture. *Develop Biol* 1988; 130:435-442
106. Keller EE, Tolman D, Eckert S. Endosseous implant and autogenous bone graft reconstruction of mandibular discontinuity: A 12-year longitudinal study of 31 patients. *Int J Oral Maxillofac. Impl* 1998; (13):767-780
107. Kenny EB, Lekovic V, Carranza FA, Dimitrijevic B, Han T, Takei H. A comparative clinical study of solid and granular porous hydroxyapatite implants in human periodontal osseous defects. *J Biomed Mat Res* 1988; (22):1233-43
108. Kilian O, Flesch I, Wenisch S, et al. Effects of platelet growth factors on human mesenchymal stem cells and human endothelial cells in vitro. *Eur J Med Res* 2004; 9:1-8
109. Kim CK, Chai JK, Cho KS, Choi SH. Effect of calcium sulphate on the healing of periodontal intrabony defects. *Int Dent J* 1998; 48:330-337
110. Kim Su-Gwan, Chung CH, Kim YK et al. Use of particulate Dentin-Plaster of Paris combination with/without Platelet-Rich Plasma in the treatment of bone defects around implants. *Int J of Oral Maxillofac. Implants* Vol.17, (1): 86-94; 2002 Jan-Feb
111. Kim Su-Gwan, Kim Woon Kyu et al. A comparative study of osseointegration of Avana implants in a demineralized freeze-dried bone alone or with platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; (60):1018-1025
112. Kubota S, Kawata K, Yanagita T, et al. Abundant retention and release of connective tissue growth factor (CTGF/CCN2) by platelets. *J Biochem* 2004; 136:279-282
113. Landesberg R, Roy M, Glickman R. Quantification of growth factor levels using a simplified method of platelet-rich-plasma gel preparation. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58:298-300

114. Landesberg R, Moses M, Karpatkin M. Risks of using platelet rich plasma gel. *J Oral Maxillofac Surg* 1998; (56):1116-7
115. Lazic Z. Lokalna primena plazme bogate koncentrovanim trombocitima i stepen oseintegracije dentalnih implantata od titana. Doktorska disertacija, VMA, Beograd 2004
116. Lekovic V, Camargo MP, Weinlaender M, Vasilic N, Kenney BE. Comparison of platelet-rich plasma, bovine porous bone mineral, and guided tissue regeneration versus platelet-rich plasma and bovine porous bone mineral in the treatment of intrabony defects: a re-entry study. *J. Clin. Periodontol* Feb 2002; Vol. 73 (2):198-205
117. Lerner U. Osteoclast formation and resorption. *Matrix Biol.* 2000; 19:107-120
118. Lieberman JR, Daluiski A, Einhorn TA. The role of growth factors in the repair of bone. Biology and clinical applications. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:1032-44
119. Lindholm TC, Peel SAF, Sàndor GK, Clokie CML. Intra-oral bone graft used to acquire viable bone cells to be used for tissue engineering. *J Can Dent Assoc* 2002; 68:699
120. Lindholm TC, Peel SAF, Clokie CML, Sàndor GK. Pathological fractures and segmental resections of the mandible: Different treatment options including the use of BMPs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003a; 32 Suppl 1:79
121. Lindholm TC, Peel SAF, Clokie CML, Sàndor GK. Cortical bone grafts used to culture bone cells to be used for increasing efficacy of bone morphogenetic proteins in tissue engineered bone substitutes. *J Oral Maxillofac Surg* 2003c; 61(Suppl 1):74
122. Lozada JL, Caplanis n, Proussaefs P, Willardsen J, Kammeyer G. Platelet-rich plasma application in sinus graft surgery: Part I- Background and processing techniques. *J Oral Implantol.* 2001; 27(1):38-42
123. Lucarelli E, Beccheroni A, Donati D, et al. Platelet-derived growth factors enhance proliferation of human stromal stem cells. *Biomaterials*, 2003 Aug; 24(18): 3095-100
124. Maiorana C, Sommariva L, Brivio P, Sigurta d, Santaro F. Maxillary sinus augmentation with anorganic bovine bone (BioOss) and autologous platelet-rich plasma: preliminary clinical and histologic evaluations. *Int J Period Restorat Dent.* 2003 Jun; 23(3):227-35
125. Mansuco D, Jerome, Bennion J.W., Hull M.J., Winterholler B.W. Platelet-rich plasma: A preliminary report in routine impacted mandibular third molar surgery and the prevention of alveolar osteitis. *J of Oral and Maxillofacial Surg.* Vol.61, No 8, Suppl.1, Aug 2003
126. Marden L, Fan R, Pierce G, Reddi A, Hollinger J. Platelet-derived growth factor inhibits bone regeneration induced by osteogenin, a bone morphogenic protein, in rat craniotomy defects. *J Clin Invest* Dec 1993; 92 (6): 2897-2905
127. Martineau I, Lacoste E, Gagnon G. Effects of calcium and thrombin on growth factor release from platelet concentrates: kinetics and regulation of endothelial cell proliferation. *Biomaterials* 2004; (25):4489-4502

128. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt MR., et al. Platelet-rich plasma-Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol Oral Radiol Endod.* June 1998; 85 (6):638-646
129. Marx RE. Platelet concentrate: a strategy for accelerating and improving bone regeneration. Toronto, Canada: em squared Incorporated, 2000
130. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; (62):489-496.
131. Marx RE, Shellenberger T, Wimsatt J, Correa P. Severely resorbed mandible: Predictable reconstruction with soft tissue matrix expansion (tent pole) grafts. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60: 878-888.
132. Marx RE. Clinical application of bone biology to mandibular reconstruction. *Clin Plast Surg* 1994; (21):377-84
133. Mazor Z, Peleg M, Garg AK, et al. Platelet-rich plasma for bone graft enhancement in sinus floor augmentation with simultaneous implant placement: Patient series study. *Implant Dent.* 2004;13:65-72
134. Miloro M. Peterson' s principles of oral and maxillofacial surgery. Sec ed. Vol 1; 2004 BC Decker Inc, Hamilton, London
135. Merckx MAW, Tennis JPM, Verhagen CM, Stoelinga PJW. Reconstruction of the mandible using 2.3 mm titanium plates, autogenous particulate corticcancellous bone grafts and platelet rich plasma: a report on eight patients. *Int J Maxillofac Surg* Dec 2004; Issue 8, (33):733-739
136. Merckx MAW, Maltha JC, Stoelinga PJW. Assessment of the value of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2003; 32:1-6
137. McAllister B. Haghightat K. Bone Augmentation Techniques. *J Periodontol* Mar 2007; Vol. 78, 3:377-396
138. Moro G, Casini V, Bastieri A. Use of platelet-rich plasma in major maxillary sinus augmentation. *Minerva Stomatol* 2003 Sep; 52 (9):471-478
139. Norton M, Odell E, Thompson I, Cook R. Efficacy of bovine bone mineral for alveolar augmentation: a human histologic study. *Clin Oral Impl Res* 2003; 14:775-783
140. Norton M. Wilson J. Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: Human histology and clinical outcome. *Int J of Oral and Maxillofac Impl* 2002 Mar-Apr; 17 (2):249-57
141. Nyman S, Lindne J, Karring T, Rylander H. New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1982; (9):290-294

142. Okuda K, Kawase T, Momose M, Murata M et al. Platelet rich plasma contains high levels of platelet-derived growth factor and transforming growth factor-beta and modulates the proliferation of periodontally related cells in vitro. *J Periodontol* 2003 Jun, 74(6):849-57
143. Oyama T, Nishimoto S, Tsugawa T, Shimitsu F. Efficacy of platelet-rich plasma in alveolar bone grafting. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; (62):555-558
144. Parashis A, Andronikaki-Faldami A, Tsiklakis K. Comparison of 2 regenerative procedures-guided tissue regeneration and demineralized freeze-dried bone allograft-in the treatment of intrabony defects: A clinical and radiographic study. *J Periodontol* 1998; (69):751-758
145. Parfitt M, Drezner M, Glorieux F, Kanis J, Malluche H et al. Bone histomorphometry: Standardization of nomenclature, symbols and units. Report of the ASBMR histomorphometry nomenclature committee. *J of Bone and Miner. Research* 1987; Vol. 2, (6):595-610
146. Park JB, Matsuura M, Han KY, et al. Periodontal regeneration in class III furcation defects of beagle dogs using guided tissue regenerative therapy with platelet-derived growth factor. *J Periodontol* 1995; (66):462-77
147. Пеева М. Коскени супституенти и биоматеријали за регенерација на виличните коски. *Мак.Стом. Преглед* бр.1 год. XXX 2006; 158-164
148. Peeva M., Janevska V, Pisevska N, Gerasimova S, Kacarska M, Simjanovska Lj. Histomorphometric evaluation of human bone defects treated with graft material. 9th Congress of the BASS Ohrid, May 2004; 55
149. Peeva M, Janevska V, Gerasimova S, Simjanovska Lj, Grncarovski A. Autologues platelet rich plasma for local application in jaw bone regeneration. 1th Congress of Maxillofac.surg, Ohrid Maj 2006; 22
150. Petrunaro P, Kevy S, Jacobson M et al. Clinical updates in biomedical research and tissue engineering. *Dental Implantology* Jan-Mar 2002; vol.1.
151. Philippart P, Brasseur M, Hoyaux D, Pochet R. Human recombinant tissue factor, platelet-rich plasma, and tetracycline induce a high-quality human bone graft: a 5-year survey. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 2003 May-Jun; 18(3):411-6
152. Piatelli M, Favero G, Scarano A, Orsini G, Piatelli A. Bone reactions to anorganic bovine bone (Bio-Oss) used in sinus augmentation procedures: a histologic long-term report of 20 cases in humans. *Int J of Oral and Maxillofac. Impl* 1999; (14):835-840
153. Politi M, Robiony M, Polini F, Costa F. Bone biological box: an evolution of the sinus graft. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; (61):1108-1112
154. Proussaefs P, Lozada J, Kleinmann A, Rohrer M, McMillan PJ. The use of titanium mesh in conjunction with autogenous bone graft and inorganic bovine bone mineral (Bio-Oss) for localized alveolar ridge augmentation: A human study. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 2003; (23)185-195

155. Raghoobar GM, Schortinghuis J, Liem RS, Ruben JL, van der Wal JE, Vissink A. Does platelet-rich plasma promote remodeling of autologous bone grafts used for augmentation of the maxillary sinus floor? *Clin Oral Implants Res* 2005; (16):349-56
156. Roberts AB, Spron MB. Physiological actions and clinical applications of transforming growth factor-beta (TGF- β). *Growth Factors* 1993; (8):1-9
157. Robiony M, Polini F, Costa F, Politi M. Osteogenesis distraction and platelet-rich plasma for bone restoration of the severely atrophic mandible: preliminary results. *J Oral Maxillofac Surg*, Jun 2002; 60(6):630-5
158. Rodriguez A, Anastassov G, Lee H, Buchbinder D, Wettan H. Maxillary sinus augmentation with deproteinated bovine bone and platelet rich plasma with simultaneous insertion of endosseous implants. *J Oral Maxillofac Surg*. Feb 2003; 61(2):157-63
159. Rosenberg E, Torosian J. Sinus grafting using platelet-rich plasma—initial case presentation. *Pract Periodont Aesthet Dent*. 2000 Nov-Dec; 12(9):843-50
160. Sándor GKB, Kainulainen VT, Queiroz JO, Carmichael RP, Oikarinen KS. Preservation of ridge dimensions following grafting with coral granules of 48 post-traumatic and post-extraction dento-alveolar defects. *Dent Traumatol* 2003; 19(4):221-227
161. Sanchez AR, Sheridan PJ, Kupp LI. Is platelet-rich plasma the perfect enhancement factor? A current review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003 Jan-Feb; 18 (1):93-103
162. Sanchez AR, Sheridan PJ, Eckert ES. Regenerative potential of platelet-rich plasma added to xenogenic bone grafts in periimplant defects: A histomorphometric analysis in dogs. *J Periodontol*, Oct 2005; (76):1637-44
163. Sartori S, Silvestri M, Forni F, Icaro A, Tesei P, Cattaneo V. Ten-year follow-up in a maxillary sinus augmentation using anorganic bovine bone (Bio-Oss). A case report with histomorphometric evaluation. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14(3):369-372
164. Schlegel K, Kloss F, Schultze-Mosgau S, Neukam FW, Wiltfang J. Tierexperimentelle untersuchung zum einfluss verschiedener thrombozytenkonzentrate auf die defektregeneration mit autogenem knochen und kombinationen von autogenem knochen und knochenersatzmaterialien (Biogran[®] und Alzipore[®]). *Mund Kiefer und Gesichtschirurgie* 2003 Mar; Vol.7 (2): 112-118
165. Schlegel AK, Donath K, Rupprecht S, et al. De novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma. *Biomaterials* 2004; (25): 5387-5393
166. Shayesteh S, Khorsand A, Motahary P et al. Evaluation of platelet-rich plasma in combination with deproteinized bovine bone mineral in the rabbit cranium; A pilot study. *J of Dentistry* 2005; vol 2, 4:127-134
167. Schliephake H. Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. *Int. J. Oral.Maxillofac. Surg* 2002; 31(5):469-84

168. Schopper CH, Ziya-Ghazvini F, Goriwoda W, et al: HA/TCPcompounding of a porous CaP biomaterial improves bone formation and scaffold degradation – A long-term histological study. *J Biomed Materials Res* 74:458, 2005
169. Simon D, Manuel S, Geetha V, Naik BR. Potential for osseous regeneration of platelet-rich-plasma-a comparative study in mandibular third molar sockets. *Indian J Dent Res* 2004; (15):133-6
170. Seher A, Axmann D, Geis-Gerstorfer J, et al. Stimulation of cell proliferation by platelet rich plasma (PRP).*Biomaterial*. 2003; (4):149-154
171. Smukler H, Landi L, Setayesh R. Histomorphometric evaluation of extraction sockets and deficient alveolar ridges treated with allograft and barrier membrane: a pilot study. *Int J of Oral and Maxillofac. Impl* 1999; Vol.14, (3):407-416
172. Sonnleitner D, Huemer P, Sullivan DY. A simplified technique for producing platelet rich plasma and platelet concentrate for intraoral bone grafting techniques: a technical note. *J Oral Maxillofac Implants* 2000 Nov-Dec; (15):879-82
173. Soffer E, Ouhayoun JP, Dosquet C, et al. Effects of platelet lysate on select bone cell functions. *Clin Oral Implants Res* 2004; (15):581-588
174. Steigmann M, Garg AK. A comparative study of bilateral sinus lifts performed with platelet rich plasma alone versus alloplastic graft material reconstruction. *Implant Dent* 2005;14(3):261-6
175. Stoelinga PJW, Blijdorp PA, Poss RR, de Koomen HA, Huybers TJ. Augmentation of the atrophic mandible with interposed bone graft and particulate hydroxylapatite. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; (44):353-360
176. Szabo G, Suba Z., Barabas J. Use of Bioplant HTR Synthetic bone to eliminate major jawbone defects: Long-term human histological examinations. *J of Cranio Maxillofacial Surg* 1997, (25):63-68
177. Tadjedin ES, de Lange GL, Bronckers AL, Lyaruu DM, Burger EH. Deproteinized cancellous bovine bone (Bio-Oss) as bone substitute for sinus floor elevation. A retrospective, histomorphometrical study of five cases. *J Clin Periodontol* 2003; (30):261-270
178. Tayapongsak P, O' Brien DA, Monteiro CB, Areo-Diaz LL. Autologous fibrin adhesive in mandibular reconstruction with particulate cancellous bone and marrow. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; (52):161-6
179. Thorwarth M, Rupprecht S, Falk S, et al. Expression of bone matrix proteins during de novo bone formation using bovine collagen and platelet-rich plasma (prp): an immunohistochemical analysis. *Biomaterials* 2005; (26):2575-2584
180. Tischler M. Platelet-rich plasma. The use of autologous growth factors to enhance bone and soft tissue grafts. *NY State Dent J*. 2002 Mar; 68(3):22-4
181. Tozum FT, Demiralp B. Platelet-rich plasma: A Promising Innovation in Dentistry

J Can Dent Assoc. Nov.2003; 69, (10):664-672.

182. Tsay RC, Vo J, Burke A, Eisig SB et al. Differential growth factor retention by platelet-rich plasma composites. J Oral Maxillofac Surg 2005 Apr; 63 (4):521-8

183. Urist MR, Bone: Formation by autoinduction. Science 1965; 150:893

184. Urist MR: Bone morphogenetic protein, bone regeneration, heterotopic ossification and the bone-marrow consortium, Peck W (ed): Bone and Mineral Research. NY, Elsevier Science Publishers BV, 1989; 57-112

185. Vaccaro AR. The role of the osteoconductive scaffold in synthetic bone graft. Ortopedics 2002 May: Vol. 25. No.5/suppl.571-579

186. Valentini P, Abensur D, Wenz B et al. Sinus grafting with porous bone mineral (Bio-Oss) for implant placement: A 5-year study on 15 patients. Int J Periodontics Restorative Dent 2000; 20:245-253

187. Velich N, Kovacs K, Huszar T, Semjen G, Reiczigel J, Szabo G, Suba Z. The effect of platelet-rich plasma on new bone formation by augmentation with osseointegrative bone substitute material in beagle dogs. Fogorv Sz. 2004; 97(1):23-7

188. Von Arx T, Cochran DL, Hermann JS et al. Lateral ridge augmentation using different bone fillers and barrier membrane application. A histologic and histomorphometric pilot study in the canine mandible. Clin. Oral Impl. Res. 2001; (12):260-269

190. Weibrich G, Kleis WK, Kunz-Kostomanolakis M, Loos AH, Wagner W. Correlation of platelet concentration in platelet rich plasma to the extraction method, age, sex, and platelet count of the donor. Int J Oral Maxillofac Implants 2001; 16(5):693-9

191. Weibrich G, Kleis WK, Hafner G. Growth factors levels in platelet-rich plasma produced by 2 different methods: Curasan-type PRP versus PCCS PRP system. Int J Oral Maxillofac Implants 2002 Mar-Apr; 17(2):184-90

192. Weibrich G, Kleis WK, Buch R, Hitzler WE, Hafner G. The Harvest Smart PR^eTM system versus the Friadent-Schutz platelet-rich plasma kit. Clin Oral Implants Res 2003 Apr; 14 (2): 233-9

193. Weibrich G, Kleis WK, Hitzler WE, Hafner G. Comparison of the platelet concentrate collection system with the plasma – rich in growth factors kit to produce platelet- rich plasma: a technical report. Int J Oral Maxillofac Implants 2005 Jan-Feb; 20(1):118-123

194. Weibrich G, Hansen T, Kleis W, Buch R, Hitzler WE. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration. Bone 2004; (34):665-71

195. Wenz B, Oesch O, Horst M. Analysis of the risk of transmitting bovine spongiform encephalopathy through bone grafts derived from bovine bone. Biomaterials 2001; (22):1599-1606

196. Whitman DH, Berry RL, Green DM. Platelet gel: An autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1997; (55): 1294-99
197. Winterbottom N, Kuo J, Nguyen K, Reich C, Trent K, Rondinone J. Antigenic responses to bovine thrombin exposure during surgery: A prospective study of 309 Patients *J of App Res. in Clinic and Experim. Therap.* 2002, Vol. 2, (1): 121-129
198. Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S et al. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet - rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implants Res.* 2003 Apr; 14(2):213-8
199. Wiltfang J, Kloss RF, Kessler P et al. Effects of platelet-rich plasma on bone healing in combination with autogenous bone and bone substitutes in critical-size defects. An animal experiment. *Clin Oral Implants Res* , 2004 Apr; 15(2):187-93
200. Wojciech J, Grzesik A.S., Narayanan. Cementum and periodontal wound healing and regeneration. *Crit Rev Oral Biol Med* 13(6):474-484, 2002
201. Wojtowicz A, Chaberek S, Kryst L, Urbanowska E, Ciechowicz K, Ostrowski K. Fourier and fractal analysis of maxillary alveolar ridge repair using platelet-rich plasma (PRP) and inorganic bovine bone. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003 Feb; 32(1):84-6
202. Yamada Y, Ueda M, Naiki T, et al. Autogenous injectable bone for regeneration with mesenchymal stem cells and platelet-rich plasma: tissue-engineered bone regeneration. *Tissue Eng* 2004; (10):955-64
203. Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, Watanabe N. Influence of antiplatelet substances on platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2004 Jun; 62 (6):714-8
204. Yazawa M, Ogata H, Nakajima T, et al. Basic studies on the clinical applications of platelet-rich plasma. *Cell Transplant* 2003; (12):509-518
205. Yazawa M, Ogata H, Kimura A, et al. Basic studies on the bone formation ability by platelet rich plasma in rabbits. *J Craniofac Surg* 2004 May; Vol.15:1-8
206. Yildirim M., Spiekermann H., Biesterfeld S., Edelhoff D. Maxillary sinus augmentation using xenogenic bone substitute material Bio-Oss in combination with venous blood. A histologic and histomorphometric study in humans. *Clin Oral Impl Res* 2000; (11):217-229
207. Yukna RA, Callan DP, Krauser JT, Evans GH, Aichelmann-Reddy ME et al. Multi- center clinical evaluation of combination anorganic bovine-derived hydroxyapatite matrix (ABM)/cell binding peptide (P-15) as a bone replacement graft material in human periodontal osseous defects-6-month results. *J Periodontol* 1998; (69):655-663
208. Yukna RA, Evans GH, Aichelmann-Reddy MB, Mayer ET. Clinical comparison of bioactive glass bone replacement graft material and expanded polytetrafluoroethylene barrier membrane in treating human mandibular molar class II furcations. *J Periodontol* 2001; (72):125-133

209. Zechner W, Tangl S, Tepper G, Furst G, Bernhart T, Haas R, et al. Influence of platelet-rich plasma on osseous healing of dental implants: a histologic and histomorphometric study in minipigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003 Jan-Feb;18(1):15-22
210. Zhao S, Pinholt EM, Madsen JE, Donath K. Histological evaluation of different biodegradable and nonbiodegradable membranes implanted subcutaneously in rats. *J. of Cranio Maxillofacial Surgery*, 2000; 28 (2):116-122
211. Zimmermann R, Jakubietz R, Jakubietz M, et al. Different preparation methods to obtain platelet components as a source of growth factors for local application. *Transfusion* 2001; (41):1217-24
212. Zitzmann N, Naef R, Scharer P. Resorbable versus nonresorbable membranes in combination with Bio-Oss for guided bone regeneration. *Int J Oral Maxillofac Impl* 1997; (12):844-852
213. Zitzmann N, Scharer P, Marinello C, et al. Alveolar ridge augmentation with Bio-Oss: a histologic study in humans. *Int J Period Restorative Dent* 2001; (21):289-295

ЛИСТА НА КРАТЕНКИ И ОЗНАКИ

ABG	Автоген коскен графт / <i>Autologues bone graft/</i>
ALP	Алкална фосфатаза / <i>Alcaline phosphatase/</i>
ADP	Аденозин дифосфат / <i>Adenosin diphosphate/</i>
BMP	Коскен Морфоген Протеин / <i>Bone morphogenetic protein/</i>
rhBMP	Произведен хуман BMP / <i>Recombinant human BMP/</i>
BPBM	Говедски порозен коскен минерал / <i>Bovine porous bone mineral/</i>
CT	Компјутеризирана Томографија / <i>Computed tomography/</i>
DO	<i>Distraction osteogenesis</i>
DBM	Деминерализиран коскен матрикс / <i>Demineralised bone matrix/</i>
DBBM	Депротеинизиран говедски коскен минерал / <i>Deproteinised bovine bone mineral/</i>
DFDBA	Деминерализиран смрзнат сув коскен аллографт / <i>Demineralized freeze dried bone allograft/</i>
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
ELISA	<i>Enzyme-linked immunosorbent assay</i>
FbV	Фиброзен волумен
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
FDDB	Смрзната деминерализирана сува коска / <i>Freeze Demineralized Dried Bone/</i>
FMB	Смрзната минерализирана коска / <i>Freeze dried mineralized bone/</i>
FDB	Смрзната сува коска / <i>Freeze dried bone/</i>
GV	Графт волумен
GF	Фактор/и на раст / <i>Growth factor/</i>
GBR	Водена коскена регенерација / <i>Guided bone regeneration/</i>
GTR	Водена ткивна регенерација / <i>Guided tissue regeneration/</i>

HA	Хидроксиапатит / <i>Hydroxyapatite</i> /
LB	Ламеларна коска / <i>Lamellar bone</i> /
MdV	Минерализиран коскен волумен
IGF	<i>Insulin-like growth factor</i>
PDGF	<i>Platelet-derived growth factor</i>
PDEGF	<i>Platelet-derived epidermal growth factor</i>
PDAF	<i>Platelet-derived angiogenesis factor</i>
PF-4	<i>Platelet factor-4 (anti-heparin)</i>
PPP	Плазма сиромашна со тромбоцити <i>/Platelet-poor plasma/</i>
PRP	Плазма богата со тромбоцити <i>/Platelet-rich plasma /</i>
TC	Тромбоцитен концентрат
TBV	Трабекуларен коскен волумен <i>/Trabecular bone volume /</i>
TCP	<i>Tricalcium phosphate</i>
TGF- β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TGF- α	<i>Transforming growth factor-α</i>
TNF- α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
SSC	Стромални стем клетки / <i>Stromal stem cells</i> /
WB	Млада неминерализирана коска / <i>Woven bone</i> /