

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
SMER: KLINIČKA MEDICINA



UTICAJ PREPARATA KONCENTROVANIH FAKTORA RASTA NA REGENERATORNE I REPARATORNE PROCESE U POSTEKSTRAKCIONIM RANAMA

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor:

Prof. dr Siniša Mirković

Kandidat:

Ana Tadić

Novi Sad, 2019. godine

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	dr Ana Tadić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	dr Siniša Mirković, redovni profesor
Naslov rada: NR	„Uticaj preparata koncentrovanih faktora rasta na regeneratorene i reparatorene procese u postekstrakcionim ranama“
Jezik publikacije: JP	srpski
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Autonomna Pokrajina Vojvodina
Godina: GO	2019.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Novi Sad, Medicinski fakultet, Hajduk Veljkova 3.

Fizički opis rada: FO	broj poglavlja: 7; stranica: 163; slika: 17; tabela: 75; grafikona:30; referenci: 210;
Naučna oblast: NO	Medicina, stomatologija
Naučna disciplina: ND	Oralna hirurgija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	ekstrakcija zuba; zarastanje rana; treći molar; fibrin obogaćen trombocitima; kompjuterska tomografija konusnog zraka; regeneracija kosti; Ne MeSH: koncentrovani faktori rasta
UDK	616.314.5-001.87:616-003.93
Čuva se: ČU	Biblioteka Medicinskog fakulteta, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Republika Srbija
Važna napomena: VN	
Izvod: IZ	Ekstrakcija zuba je intervencija prilikom koje se zub vadi iz svog ležišta u zubnoj alveoli. Rana koja nastaje kao posledica ove intervncije je takvog oblika da njene ivice nije moguće približiti jednu drugoj , te zarasta per secundam intentionem. Ekstrakcija zuba ima za posledicu mnogobrojne promene na tvrdim i mekim tkivima alveolarnog nastavka u periodu od nekoliko meseci do godinu dana nakon intervencije. Savremena stomatologija se i dalje intenzivno bavi proučavanjem procesa zarastanja ekstrakcione rane iz potrebe da se što bolje razumeju promene u tkivu koje nastaju po gubitku zuba da bi se mogle prevenirati i/ili usmeriti tako da se omogući kasnija lakša protetska rehabilitacija pacijenata. Mnoge studije su pokazale efikasnost faktora rasta u tokom procesa zaceljivanja tkiva.Opisan je veliki broj tehnika za pripremu autolognih krvnih preparata koji sadrže faktore rasta, ali su njihova praktična primena i efikasnost su dalje nejasni zato što svaka od ovih metoda dovodi do izrade različitog produkta sa različitom biologijom i potencijalnim indikacijama za upotrebu. Ekstrakcije mandibularnog trećeg molara spadaju u jednu od najčešćih intervencija sa kojom se u svom radu svakodnevno sreću

oralni i maksilofacijalni hirurzi. Ova hirurška procedura je povezana za postoperativnim efektima koji u velikoj meri utiču na kvalitet života pacijenta kao što su bol, trizmus, edem, infekcija i alveolitis. U literaturi postoje dokazi da aplikacija nekog od autolognog krvnog preparata sa visokim sadržajem faktora rasta u određenoj meri može da poboljša proces zarastanja tkiva i da umanja neželjene propratne pojave hirurške intervencije nakon ekstrakcije mandibularnog trećeg molara.

Cilj ovog rada je bio da utvrdimo da li primena autolognih krvnih preparata sa koncentrovanim faktorima rasta ubrzava stvaranje koštanog tkiva u ekstrakcionoj rani, kao i da li utiče na učestalost pojave alveolitisa i pojavu aproksimalnih parodontalnih džepova na susednim zubima nakon hirurške ekstrakcije donjeg trećeg molara.

Studija je sprovedena kao prospektivna klinička studija split-mouth dizajna. U studiju je bilo uključeno 30 pacijenata kod kojih je indikovana ekstrakcija oba mandibularna treća molara i kod kojih su ovi zubi bilateralno u približno istom položaju u odnosu na drugi donji molar. Nakon hirurške ekstrakcije u jednu alveolu je aplikovan preparat koncentrovanih faktora rasta. Kontrolnu grupu u istraživanju činilo je 30 zubnih alveola u koje nije aplikovan preparat koncentrovanih faktora rasta. U eksperimentalnu grupu spadalo je 30 alveola u koje su aplikovani preparati koncentrovanih faktora rasta nakon ekstrakcije zuba. Pacijentima je prvi obavezan kontrolni pregled zakazivan za 7 dana nakon intervencije, tokom koga su uklanjane suture, a vršen je i klinički pregled rane i parodontološkom sondom je proveravana dubina parodontalnog džepa na distalnoj površini drugog molara. Druga postoperativna kontrola je zakazivana 4 nedelje nakon intervencije, a treća nakon 8 nedelja i na ovim kontrolama je merena dubina parodontalnog džepa na distalnoj površini drugog molara. Ispitanicima su napravljena tri CBCT snimka operisanih regija i to po sledećoj dinamici- prvi snimak neposredno nakon ekstrakcije zuba, drugi 4 nedelje i treći 8 nedelja po intervenciji. Svaki CBCT snimak je analiziran da bi se prikupili željeni podaci: zapremina šupljine alveole koja je ostala nakon

	<p>ekstrakcije zuba i gustina novostvorenog koštanog tkiva, što su parametri na osnovu kojih procenjujemo proces zarastanja koštanog tkiva nakon intervencije. Ova metodologija je originalna , obzirom da su do sada korišćene dvodimenzionalne radiografske metode snimanja sa ciljem praćenja koštanog zarastanja nakon ekstrakcije zuba manje precizne i pouzdane. Dobijenu podaci su obrađeni odgovarajućim matematičko-statističkim postupcima. Najznačajniji rezultati istraživanja su zatim tabelarno i grafički prikazani.</p> <p>Na osnovu dobijenih rezultata došli smo do zaključka da iako primena koncentrovanih faktora rasta dovodi do intenziviranja procesa koštanog zarastanja i smanjenja dubine parodontalnog džepa na distalnoj površini susednih zuba, ta razlika nije statistički značajna. Obzirom da ni u jednom slučaju nije došlo do pojave alveolitisa, nismo mogli zaključiti na koji način primena koncentrovanih faktora rasta utiče na učestalost ove komplikacije.</p>
Datum prihvatanja teme od strane Senata: DP	23.06.2016.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: član: član: član: član:

University of Novi Sad
Faculty
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph. D. Thesis
Author: AU	dr Ana Tadić
Mentor: MN	Dr.Sc. Siniša Mirković, full professor
Title: TI	„The effect of concentrated growth factors on regeneration and reparation of extraction wounds“
Language of text: LT	serbian
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Autonomous Province of Vojvodina
Publication year: PY	2019.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	Hajduk Veljkova 3, Novi Sad, Serbia
Physical description: PD	Number of chapters-7; pages-163; figures – 17; tables – 75; grafics – 30; references -210;

Scientific field SF	Medicine, Dentistry
Scientific discipline SD	Oral surgery
Subject, Key words SKW	Tooth Extraction; Wound Healing; Molar, Third; Platelet-Rich Fibrin; Cone-Beam Computed Tomography; Bone Regeneration Non MeSH: Concentrated Growth Factors
UC	616.314.5-001.87:616-003.93
Holding data: HD	Library of Medical Faculty, Hajduk Veljkova 3, 21000 Novi Sad, Republic of Serbia
Note: N	
Abstract: AB	<p>Tooth extraction is an intervention during which a tooth is removed from its socket. A wound that remains after this is of specific size and shape and it heals <i>per secundam intentionem</i>. Where once was a tooth, in following months and years, a large number of changes in composition of hard and soft tissues occur. Healing of extraction wound is still in focus of contemporary dentistry, since it is imperative to understand all tissue changes in order to prevent and/or guide them and enable prosthodontic rehabilitation of the patient. Many studies confirm a beneficial effect of growth factors during wound healing. A large number of techniques is developed to prepare autologous blood concentrates containing growth factors, like platelet-rich fibrin (PRF), but their applicability and efficacy are still unclear because each of these methods results in product with different biology and physical characteristics, as well as different potential indications.</p> <p>Third mandibular molar extraction is one of the most frequent interventions that oral and maxillofacial surgeons face in their everyday clinical practice. This procedure is usually followed by postoperative effects affecting such as pain, trismus, edema, infection and alveolitis. In contemporary literature there is enough evidence to support beneficial role of autologous blood preparations in wound healing, and some authors even suggest that they</p>

	<p>can reduce incidence of postextraction complications after third molar surgery.</p> <p>The aim of this study was to determine whether concentrated growth factors have a beneficial effect on bone healing after tooth extraction, as well as their effect on the incidence of alveolitis and do they reduce pocket depth on the distal side of adjacent tooth.</p> <p>This study was conducted as a prospective clinical split-mouth designed study. 30 patients with both mandibular third molars indicated for extraction, in similar positions, were included in the study. On the same day surgical removal of both mandibular molars was performed, and in one socket PRF was placed. Patients were scheduled for a check-up and suture removals on the 7th postoperative day. During this visit, as well as after 4 and after 8 weeks, the depth of the distal pocket of the second molar was measured. CBCT was made on the day of surgery, 4 and 8 weeks after surgery. On these radiographs the volume of the bone defect was measured as well as the density of newly formed bone tissue in the socket.</p> <p>This is original methodology, while previous studies used two-dimensional radiography methods in order to evaluate bone healing after tooth extractions, with less precision and reliability. We processed and analyzed the gained data using appropriate mathematical-statistical methods.</p> <p>According to our data we concluded that application of PRF in the extraction socket improves bone healing and reduces the depth of the pocket on the adjacent teeth, although these effects are not statistically significant. In our study, alveolitis did not occur neither in the control nor in the experimental group, so we could not conclude if the application of PRF has any effect on the prevention of this complication.</p>
Accepted on Senate on: AS	23.06.2016.
Defended: DE	

Thesis Defend Board:
DB

president:

member:

member:

member:

member:

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. ZARASTANJE RANE	1
1.2. ZARASTANJE EKSTRAKCIONE RANE	5
1.3. KOMPLIKACIJE ZARASTANJA EKSTRAKCIONE RANE	11
1.4. POSLEDICE GUBITKA ZUBA	14
1.4.1. FAKTORI KOJI UTIČU NA ATROFIJU TKIVA NAKON EKSTRAKCIJE	17
1.4.2. PREVENCIJA ATROFIJE ALVEOLARNOG GREBENA	18
1.5. KRVNI PREPARATI	25
1.5.1. KLASIFIKACIJA KRVNIH PREPARATA	28
1.5.1.1. P-PRP	30
1.5.1.2. L-PRP	33
1.5.1.3. PRF	34
1.5.1.4. L-PRF	34
1.5.2. BIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KRVNIH PREPARATA	36
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA	42
3. MATERIJAL I METODE	43
3.1. ODABIR PACIJENATA I RANDOMIZACIJA	43
3.2. PRIPREMA PREPARATA KONCENTROVANIH FAKTORA RASTA	44
3.3. HIRURŠKI PROTOKOL	46
3.4. POSTOPERATIVAN TOK I KONTROLNI PREGLEDI	47
3.5. ANALIZA I OBRADA CBCT SNIMAKA	49
3.6. STATISTIČKA ANALIZA	54
4. REZULTATI	57
4.1. PROSTOR ISTRAŽIVANJA	57
4.2. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U I MERENJU	58
4.2.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U I MERENJU U ODNOSU NA GRUPE	58
4.2.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA, U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U I MERENJU	60
4.2.3. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA, U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA U I MERENJU	62

4.3. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U II MERENJU	63
4.3.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U II MERENJU U ODNOSU NA GRUPE	63
4.3.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA, U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U II MERENJU	65
4.3.3. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA, U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA U II MERENJU ...	67
4.4. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U III MERENJU U ODNOSU NA GRUPE	68
4.4.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U III MERENJU U ODNOSU NA GRUPE	68
4.4.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U III MERENJU	70
4.4.3. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA U III MERENJU	71
4.5. ANALIZA VOLUMENA EKSTRAKCIONE RANE	72
4.5.1. OSNOVNI PARAMETRI OBELEŽJA VOLUMEN RANE (I-III) U ODNOSU NA GRUPE	73
4.5.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)	74
4.5.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)	76
4.5.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA VOLUMENA RANA (I-III)	78
4.6. ANALIZA PARAMETRA GUSTINE KOŠTANOG TKIVA (I-III) PITANIKA PO GRUPAMA	79
4.6.1. OSNOVNI PARAMETRI OBELEŽJA GUSTINA KOSTI (I-III) ISPITANIKA U ODNOSU NA GRUPE	79
4.6.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI (I-III)	80
4.6.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI (I-III)	82
4.6.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJE VREDNOSTI GUSTINE KOSTI (I-III) ..	83

4.7. ANALIZA VREDNOSTI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA (I-III) PO GRUPAMA	84
4.7.1. OSNOVNI PARAMETRI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA (I-III) U ODNOSU NA GRUPA	84
4.7.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA DUBINU PARODONTALNOG DŽEPA(I-III)	85
4.7.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA DUBINU PARODONTALNOG DŽEPA(I-III)	87
4.7.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJE VREDNOSTI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA(I-III)	88
4.8. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE	89
4.8.1. ANALIZA PONOVLJENIH MERENJA VOLUMEN RANE (I-III) ISPITANIKA (VOL1 VOL2 VOL3)	90
4.9. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI	93
4.9.1. ANALIZA PONOVLJENIH MERENJA GUSTINA KOSTI (I-III) (GUS1 GUS2 GUS3)	94
4.10. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA PARODONTALNI DŽEP	97
4.11. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST VOLUMENA RANE	100
4.11.1. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)	103
4.11.2. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA	105
4.12. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST GUSTINE KOSTI	107
4.12.1. PREGLED ZASTUPLJENOSTI GUSTINE KOSTI (I-III) U ODNOSU NA GRUPE	108
4.12.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA U ODNOSU NA GUSTINA KOSTI (I-III)	110
4.12.3. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA	112

4.13. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA.....	115
4.13.1. PREGLED ZASTUPLJENOSTI PARODONTALNI DŽEP (I-III) U ODNOSU NA GRUPE	115
4.13.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA PARODONTALNI DŽEP (I-III)	117
4.13.3. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA	119
4.14. ANALIZA REZULTATA POJAVE ALVEOLITISA U EKSTRAKCIONIM RANAMA	122
4.15. ANALIZA REZULTATA POJAVE INFEKCIJE U EKSTRAKCIONOJ RANI	122
5. DISKUSIJA.....	123
6. ZAKLJUČCI	144
7. LITERATURA	145

1. UVOD

Uprkos evidentnom napredku nauke i tehnologije, razvoju brojnih preventivnih i terapijskih procedura koje imaju za cilj očuvanje zuba, njegova ekstrakcija je često neminovnost. Danas se u celom svetu kliničari svakodnevno nalaze u situaciji da indikuju zube za ekstrakciju, ali i da naknadno protetski rehabilituje ove pacijente. Dok je ranije pacijentima bilo važno da se funkcionalno rehabilituju, danas je akcenat na estetici, a posebno je velik pritisak na praktičare da se skрати vreme proteklo od ekstrakcije do predaje konačnog protetskog rada. Zbog toga se intenzivno radi na pronalaženju procedura i postupaka koje će omogućiti da se pacijentima izađe u susret, ali uz obavezno poštovanje osnovnih bioloških i fizioloških principa. Upotreba autoložnih krvnih preparata sa koncentrovanim faktorima rasta je jedna od metoda koje potencijalno stimulišu proces zarastanja tkiva te bi mogle imati primenu u postekstrakcionom periodu.

1.1. ZARASTANJE RANE

Rana predstavlja prekid kontinuiteta tkiva, odnosno bilo koje telesne površine. Sposobnost tela da nadoknadi mrtve ćelije i popravi štetu nastalu lokalnim oštećenjem, presudni su za preživljavanje (1). Neposredno posle povrede tkiva, bez obzira na njen uzrok, započinje proces koji, ukoliko je sposoban da se nesmetano odvija, utiče na obnovu integriteta tkiva. Ovaj proces se zove zarastanje rane. Iako je procesom zarastanja jedan od primarnih aspekata medicine uopšte, poremećaji u zarastanju čini se nisu dovoljno opisani u literaturi, a podaci o poremećaju u zarastanju rana u ustima, posebno su šturi i neadekvatno sistematizovani (2).

Zarastanje rana može biti primarno (*sanatio per primam intentionem*) i sekundarno (*sanatio per secundam intentionem*).

Primarno zarastanje – dešava se posle adekvatne obrade rane, kada se ona tako rekonstruiše da zarasta u istoj poziciji tkiva kao i pre nastanka. To se postiže približavanjem ivica rane upotrebom šavnog materijala, čime se smanjuje veličina šupljine i skraćuje vreme potrebno za njeno zarastanje. Zarastanje rane je brzo, a ožiljci koji nastaju su obično linearni. Primarno zarastanje se obezbeđuje kod svih oralno hirurških intervencija u kojima se izvodi incizija i formira mukoperiostalni rezanj (3).

Sekundarno zarastanje – vezano je za rane sa većim tkivnim defektom, nekrotične i inficirane rane, kod kojih nije moguće približiti ivice rane, te je njihovo zatvaranje produženo, a zarastanje odloženo. Zarastanje rane je sporije, a ožiljci su deformišući. Sekundarno zarastanje se dešava nakon ekstrakcije zuba i kod oralno hirurških zahvata koji za posledicu imaju manji ili veći defekt kosti (3), kod loše reponirane koštane frakture, ulkusa i velikih avulzionih rana na mekim tkivima (1).

U komplikovanom toku zarastanja govorimo o tzv. tercijarnom zarastanju – nakon infekcije rane, a podrazumeva ranu koja je otvorenu do nestanka znakova infekcije, a zatim hirurškim putem zatvorena (4).

Zarastanje rana, uopšteno govoreći, podrazumeva niz događaja koji se smenjuju. Neophodni su funkcionalni hemostatski i inflamatorni mehanizmi i mezenhimalne ćelije koje će migrirati u zonu povređivanja. U pokušaju da se vrati u stanje pre povređivanja, organizam reaguje stvaranjem novog vezivnog tkiva, angiogenezom, epitelizacijom i sintezom kolagena da bi ponovo povezao i skupio razdvojene ivice rane. U daljem toku ovaj proces ide u pravcu regeneracije - zamene oštećenog tkiva istim ćelijama, i/ili reparacije - zamena oštećenog tkiva vezivnim tkivom. Fundamentalna razlika između regeneracije tkiva i njegove reparacije proističe iz činjenice da sva tkiva imaju sposobnost da se obnavljaju, ali tkivo koje se stvori kao rezultat procesa zarastanja rane ne mora uvek da poseduje sve morfološke i funkcionalne karakteristike izgubljenog tkiva (5).

Prekid kontinuiteta tkiva inicira kaskadu događaja koji se zajedno nazivaju zarastanje rane, a oni se odvijaju sledećim redosledom:

- a) Inflamatorna faza - počinje odmah po povređivanju i traje 4 do 6 dana
 - b) Proliferativna faza – 4 do 14 dana od povređivanja
 - c) Faza maturacije i remodelovanja - počinje oko 8 dana i može trajati i do godinu dana
- (5)

A. INFLAMATORNA FAZA

Inflamatorna faza počinje aktivacijom trombocita na mestu povrede. Trombociti omogućavaju inicijalnu hemostazu i dopremaju faktore rasta, kao što su transformišući faktor- β (TGF- β) i trombocitni faktor rasta (PDGF). TGF- β privlači, nadalje, neutrofile i monocite na mesto povrede, stimuliše fibroblastnu proliferaciju i povećava produkciju ekstracelularnog

matriksa. Zatim se formira fibrinsko-fibronektinski ugrušak koji služi kao privremeni matriks i koji omogućava ćelijama da migriraju u prostor rane. Nakon formiranja ugruška, aktivira se trombin da bi sprečio preterano zgrušavanje, i zatim fibrinolitički sistem obavlja degradaciju fibrina. Peptidi koji se tom prilikom oslobađaju imaju ulogu u hemotaksi i povećavaju permeabilnost kapilara (6).

Monociti migriraju na mesto povrede gde se vezuju za proteine ekstracelularnog matriksa i diferenciraju u makrofage. Aktivirani makrofagi proizvode citokine, u koje spadaju interleukin- 1β (IL- 1β) i tumorski faktor nekroze α (TNF- α), koji zatim dovode do degranulacije neutrofila, čime im pomažu u obavljanju antimikrobne uloge. Takođe, ovi makrofagi proizvode i faktore rasta, kao što su fibroblastni faktor rasta (FGF-2) i vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), koji stimulišu proliferaciju endotelnih ćelija i fibroblasta (7).

B. PROLIFERATIVNA FAZA

Ovo je faza stvaranja granulacionog tkiva, reepitelizacije i formiranja matriksa vezivnog tkiva. Granulaciono tkivo sastoji se od guste populacije makrofaga, fibroblasta, mreže novostvorenih kapilara, fibronektina, hijaluronske kiseline i endotelnih ćelija (8).

Hipoksija u ranoj fazi stimuliše migraciju endotelijalnih ćelija i fibroblasta. Cirkulišuće progenitorne ćelije iz kosne srži, dejstvom VEGF-a, bivaju dovedene u predeo rane, i diferenciraju se u zrele endotelne ćelije koje formiraju nove krvne sudove (9). Angiogeneza, proces stvaranja novih krvnih sudova iz postojeće kapilarne mreže, proces je od centralnog značaja za zarastanje rane. U inicijalnoj fazi, endotelne ćelije doživljavaju brojne promene koje rezultiraju grananjem i razvojem kapilarne mreže, u odgovoru na angiogene stimule. Kada novostvoreni krvni sudovi više ne budu potrebni, oni regresiraju putem procesa programirane ćelijske smrti, tj. apoptoze. U fiziološkoj angiogenezi, strog balans između ćelijske proliferacije i ćelijske smrti, diktira tkivni integritet i homeostazu (10).

Prekidom kontinuiteta epitela, nema više ni kontaktne inhibicije, pa raste nivo epidermalnog faktora rasta (EGF) i TGF- β , koji stimulišu epitelnu migraciju i proliferaciju. Reepitelizacija počinje sa ivica rane gde epitelne ćelije gube svoje hemidezmozomalne veze i migriraju kroz provizorni fibrin-fibronektinski matriks kroz prostor rane, dok ne dođu ponovo u kontakt sa istom vrstom ćelija (6).

C. FAZA MATURACIJE I REMODELOVANJA

podrazumeva degradaciju granulacionog tkiva, kontrakciju rane i remodelovanje ekstracelularnog matriksa. Na kraju proliferativne faze zarastanja rane, endotelne ćelije i fibroblasti podležu apoptozi, takođe dirigovanoj od strane faktora rasta, konkretno trombospondina 1 i 2, FGF i TGF- β (11).

Nakon ovog sledi kontrakcija rane tokom kojom se približavaju ivice rane. Ona se dešava zbog diferencijacije fibroblasta u miofibroblaste, na šta utiču PDGF i TGF- β , kao i zbog zamene granulacionog tkiva ožiljnim tkivom, uz remodelovanje kolagenih vlakana. Proces remodelovanja se dešava od spoljašnjih delova rane prema centru. Tokom ove faze zarastanja, polako prestaje proces stvaranja novih krvnih sudova. Početno fibronektinsko vezivno tkivo je slabo, ali postepeno biva zamenjeno većim i jačim kolagenim vlaknima. Produkcija ekstracelularnog matriksa prestaje, fibroblasti propadaju i miofibroblasti podležu apoptozi (2).

Zarastanje prekida kontinuiteta koštanog tkiva (frakture, ekstrakcije zuba, osteotomije ...) komplikovanije je od zarastanja kožne/sluzokožne rane. Zarastanje kosti i njena sposobnost da zadrži formu i funkciju, predstavlja niz međusobno usaglašenih bioloških događanja, regulisanih kako sistemskim faktorima koji imaju upliv na metabolizam kosti, tako i lokalnim medijatorima, kao što su faktori rasta i slični proteini, koji regulišu regrutovanje, diferencijaciju i funkciju ćelija koje učestvuju u obnovi kosti (12). Na mestu frakture, makrofagi iz okolnog periosta luče PDGF i stimulišu proliferaciju mezenhimalnih ćelija. Migraciju mezenhimalnih progenitornih ćelija ka mestu povrede reguliše FGF-2, kao i koštani morfogeni proteini (BMP) 2 i 4. U početnoj fazi produkcije kosti, količina BMP-2 i 4, stvorenih u slabo diferentovanim mezenhimalnim ćelijama i hondrocitima, naročito je velika. BMP-7 utiče na diferencijaciju pluripotentnih mezenhimalnih ćelija u hondroblaste i osteoblaste. Insulinu sličan faktor rasta (IGF-II), koji stvaraju mezenhimalne ćelije, stimuliše proliferaciju osteoblasta i sintezu koštanog matriksa. IGF-I stimuliše, pak, stvaranje osteoklasta i njihovu aktivaciju (7). TGF- β stvaraju osteoblasti, ali on postoji i skladišten u koštanom matriksu. VEGF pojačava osteoklastnu aktivnost, tj koštanu resorpciju, i preživljavanje zrelih osteoklasta (12). Kostii vilica zarastaju intramembranoznom osifikacijom koja se karakteriše direktnom formacijom koštanog tkiva od strane diferentovanih osteoblasta, bez prethodnog stvaranja hrskavice (13,14). Tokom zarastanja koštanog tkiva, postoji bliska interakcija između procesa angiogeneze i osteogeneze, da bi se stvorilo biološki funkcionalno tkivo. Osifikacija je praćena proliferacijom novih kapilara, iz prethodno postojećih, da bi se održalo snabdevanje ovog područja kiseonikom i potrebnim

hranljivim materijama i kako bi se omogućilo biološkim medijatorima da stignu do mesta povređivanja. Endotelne ćelije koje su uključene u angiogenezu, takođe imaju i važnu ulogu u stimulaciji i diferencijaciji osteoblasta (15).

1.2. ZARASTANJE EKSTRAKCIONE RANE

Ekstrakcija zuba je intervencija prilikom koje se zub vadi iz svog ležišta u zubnoj alveoli. Nakon ove intervncije, nastaje rana takvog oblika da njene ivice nije moguće približiti jednu drugoj, te zarasta *per secundam intentionem* (3,16).

U savremenoj stomatologiji, proces zarastanja ekstrakcione rane je i dalje aktuelna tema istraživanja i naučne diskusije. Mnoga zbivanja u ekstrakcionoj alveoli su dokumentovana odavno, ali i dalje postoje kliničke studije koji se bave ovom temom (17).

Razlog za to je potreba da se što bolje razumeju promene u tkivu koje nastaju po gubitku zuba da bi se mogle prevenirati i/ili usmeriti tako da se omogući kasnija lakša protetska rehabilitacija pacijenata. Dešavanja u ekstrakcionoj alveoli, opisana su u literaturi opširno i podrobno, ali moramo imati u vidu da su ovi podaci velikim delom rezultat histoloških ispitivanja na životinjskim modelima (18). Proces zarastanja kod životinja odvija se brže nego kod ljudi; zbog toga postoje varijacije u vremenskim okvirima pojedinih faza zarastanja kod ljudi (19).

Suštinsko razumevanje kompleksnih bioloških i biohemijskih osnova koštanog metabolizma, neophodno je da bismo mogli da predviđamo njegovo ponašanje u patološkim uslovima i da, u skladu s tim, razvijamo nove tehnike lečenja, kao i da identifikujemo faktore koji će nam pomoći da poboljšamo koštanu regeneraciju nakon ekstrakcije zuba. Ovakva istraživanja tradicionalno podrazumevaju *in vitro* i *in vivo* studije na životinjama i ljudima, koje imaju ozbiljna ograničenja iz etičkih i finansijskih, ali i iz drugih razloga. U novije vreme, razvoj kompjuterskog modelovanja i uopšte kompjuterske i informacione tehnologije, omogućava razvoj potpuno nove grane nauke, odnosno, naučnog istraživanja, *in silico* istraživanje. Matematičkim modelom moguće je opisati ponašanje živih tkiva. Zbog izuzetne kompleksnosti biohemijskih procesa u kosti i limitiranosti trenutne tehnologije, još uvek nije moguće u potpunosti predstaviti zarastanje ekstrakcione rane ovakvim modelom. Za sada, razvijeni modeli su uveliko pojednostavljeni i predstavljaju aproksimaciju dešavanja u živom tkivu, ali u toku su intenzivna istraživanja da se to prevaziđe (20).

Ekstrakcija zubaje ranije jednostavno smatrana samo za „gubitak zuba”, dok se danas zna da ona ima i druge lokalne posledice, odnosno da izaziva mnogobrojne promene na tvrdim i mekim tkivima alveolarnog nastavka (21).

Da bismo pravilno razumeli promene koje se prilikom zarastanja dešavaju u alveolarnoj kosti nakon ekstrakcije zuba, potrebno je da prvo razmotrimo njenu građu. Kost predstavlja specijalizovano vezivno tkivo, izgrađeno od mineralizovanog organskog matriksa. Organski matriks je izgrađen od kolagena, proteina i proteoglikana. Unutar njega su nataloženi joni kalcijuma i fosfata u formi hidroksiapatita (22).

Alveolarni nastavak gornje i donje vilice nosi zubne alveole u kojima su smešteni zubi, te je njegov razvoj direktno vezan sa nicanjem zuba (21, 22). Zub i tkiva koja ga okružuju (parodontalni ligament i prava alveolarna kost) čine funkcionalnu jedinicu koja služi za prenos i prihvatanje sila žvakanja, sa krune zuba na okolnu kost vilica. Alveolarni nastavak sastoji se od spoljašnjih zidova – bukalne i lingvalne/palatinalne lamele i središnjeg dela spongiozne kosti. Kortikalne ploče se nastavljaju u kost koja oblaže unutrašnjost zubne čašice i naziva se prava alveolarna kost (22). Ova kost je, po svojoj građi, lamelarna i debljine je 0,2-0,4mm. U pravoj alveolarnoj kosti, Šarpejeva vlakna su inkorporirana na takav način da povezuju periodontalni ligament za alveolarnu kost i skelet. Na drugom kraju periodontalnog ligament, Šarpejeva vlakna na isti način omogućavaju njegovo povezivanje, preko cementa zuba, sa dentinom. Kako cement korena i periodontalni ligament, tako je i prava alveolarna kost u potpunosti zub-zavisna struktura (21).

Spoljašnji zidovi alveolarnog grebena i prava alveolarna kost se spajaju na vrhu interdentalnog septuma, što je oko 1-2 mm apikalnije od gleđnocementne granice zuba (22). Kortikalna kost je izgrađena od lamelarne kosti koja sadrži koncentrične i intersticijalne lamele. Spongiozna kost sadrži trabekule okružene sa srži koja je bogata adipocitima i pluripotentnim mezenhimalnim ćelijama i nejednako je zastupljena u različitim delovima gornje i donje vilice. Trabekule spongiozne kosti usmerene su tako da preuzimaju i distribuiraju opterećenje koje je posledica mastikacije ili drugih međuzubnih kontakata.

Morfološke karakteristike alveolarnog procesus direktno su uslovljene veličinom i oblikom zuba, lokalizacijom na kojoj je zub nikao i inklinacijom izniklog zuba (21). Uopšteno govoreći, zubi imaju tendenciju da niču ka spolja u odnosu na sredinu baze vilice (23), pa tako i razvijeni alveolarni nastavak prati taj trend.

Ćelije koje izgrađuju koštano tkivo nazivaju se osteoblasti. Oni sintetišu sastojke organskog matriksa i kontrolišu njegovu mineralizaciju. Prema lokalizaciji mogli bismo ih

podeliti na ćelije koje pokrivaju kost i osteocite. Osteociti su zvezdastog oblika, nalaze se unutar koštanog tkiva, a međusobno su povezane svojim nastavcima. Osteoblasti su potpuno diferencirane ćelije koje nemaju sposobnost migracije i proliferacije (22). Sa druge strane, nediferentovane mezenhimne ćelije – osteoprogenitorne ćelije su one koje mogu da migriraju, proliferišu i diferenciraju se u osteoblaste. Ove ćelije se nalaze u koštanoj srži, endostu i periostu koji pokriva površinu kosti. Nalaze se, takođe, i u drugim vezivnim tkivima i organima, npr. u mišićima. S obzirom na činjenicu da je stvaranje novog koštanog tkiva povezano sa urastanjem vaskularnog tkiva, periciti (perivaskularne ćelije zvezdastog oblika) se smatraju osnovnom osteoprogenitornom ćelijom. Njihova migracija, proliferacija i diferencijacija u pravcu osteoblasta, determinisana je faktorima rasta. Faktori rasta su biološki medijatori koji regulišu ključne procese u reparaciji tkiva, uključujući ćelijsku proliferaciju, diferencijaciju, sintezu ekstracelularnog matriksa, hemotaksu i angiogenezu (24).

Rana koja je nastala kao posledica vađenja zuba, u svom zarastanju prolazi kroz četiri osnovne faze:

- a) Neposredno po vađenju zuba, dolazi do krvarenja i ispunjavanja alveole krvlju koja koaguliše. Svojim mehaničkim delovanjem, koagulum obavlja pritisak na oštećene krvne sudove i na taj način stvara hemostazu. On takođe predstavlja i osnovu za proliferaciju ćelijskih elemenata iz okolnog tkiva, a ima i ulogu u zaštiti dubljih tkiva i okolnih senzitivnih nervnih završetaka (16, 21).

Koagulum se, uglavnom, sastoji od eritrocita i trombocita zarobljenih u fibrinsku mrežu (18). Sadrži, takođe, faktore rasta koji utiču na funkciju mezenhimnih ćelija i pojačavaju dejstvo upalnih ćelija (25). Krvni ugrušak će se razgraditi dejstvom neutrofila i makrofaga koji razgrađuju i bakterije i svo nekrotično tkivo. Makrofagi nemaju samo ulogu u čišćenju rane, već i otpuštaju faktore rasta i citokine i tako stimulišu migraciju, proliferaciju i diferencijaciju mezenhimalnih ćelija (22).

Koagulum je, već prvog dana, u marginalnom delu pokriven inflamatornim ćelijama, naročito neutrofilima. U gingivi koja okružuje ekstrakcionu ranu, takođe se uočava velik broj inflamatornih ćelija. Pojedinačni neutrofilni nalaze se i u centralnom i apikalnom delu krvnog ugruška. U pravoj alveolarnoj kosti i koštanom tkivu oko alveole, nalaze se presečena periodontalna vlakna i veliki broj mezenhimalnih ćelija, vlakana i mnoštva proširenih krvnih sudova. Većina preostalih Šarpejevih vlakana i dalje je ukotvljena u pravu alveolarnu kost sa jedne, i u koagulum, sa druge strane (18).

b) Nakon 2-3 dana počinje proces zamene ugruška granulacionim tkivom (26). Čelije slične fibroblastima proliferišu iz ćelija vezivnog tkiva iz ostataka periodontalne membrane i okružuju koagulum. Ubrzo za njima, počinje i angiogeneza, tj. rast novih krvnih sudova iz prekinutih krvnih sudova na zidovima alveole.

Marginalni segmenti koaguluma polako počinju da bivaju zamenjeni bogato vaskularizovanim granulacionim tkivom. Pretpostavlja se da se ovaj sloj inflamatornog granulacionog tkivo formira kao odgovor na infektivni materijal iz usne duplje, i da predstavlja barijeru koja štiti apikalnije zone alveole. U centru koaguluma mogu se videti zone u kojima eritrociti podležu koagulacionoj nekrozi. Presečena periodontalna vlakna i dalje postoje, i sadrže mnoštvo fibroblasta i krvnih sudova. Osnovna vlakna se pružaju perpendikularno u odnosu na koštani zid alveole, od prave alveolarne kosti sa jedne strane, do krvnog ugruška sa druge strane (18).

c) Četiri do pet dana nakon ekstrakcije, sa ivica mekog tkiva epitel počinje proliferaciju dok ne pokrije površinu rane. Čelije slične fibroblastima otpuštaju faktore rasta, proliferišu i odlažu novi ekstracelularni matriks koji usmerava urastanje dodatnih ćelija i omogućava dalju diferencijaciju tkiva-tj. istovremeno se odvijaju intenzivni procesi fibroplazije i angiogeneze, koji rezultiraju pojavom privremenog vezivnog tkiva (18). Više od polovine ćelija koje se nalaze u ovom tkivu ima osteogeni potencijal (27, 28) .

d) Nakon sedam dana zarastanja. uočava se značajno smanjenje broja periodontalnih vlakana pripojenih za pravu alveolarnu kost, ali su prisutna tzv. glavna vlakna koja su izdužena i pružaju se do privremenog vezivnog tkiva u centru alveole. Privremeno vezivno tkivo sastoji se od novoformiranih krvnih sudova, nezrelih mezenhimalnih ćelija, različitih vrsta leukocita i kolagenih vlakana, i polako zamenjuje periodontalni ligament, kao i delove koaguluma i granulacionog tkiva. U centralnim i apikalnim zonama alveole vidljiva su velika područja koagulativne nekroze (18).

Oko sedam dana nakon vađenja, u apikalnom delu alveole počinje stvaranje osteoida. Naime, osteoprogenitorne ćelije migiraju i grupišu se oko novostvorenih krvnih sudova, diferenciraju se u osteoblaste i produkuju matriks od prepletenih kolagenih vlakana. U ovako stvorenom osteoidu, mineralizacija počinje oko 21. dana nakon ekstrakcije. Osteoblasti nastavljaju sa odlaganjem osteoida, neke ćelije ostaju zarobljene unutar matriksa i postaju osteociti. Ovako stvorena kost naziva se vlaknasta kost. Nju karakteriše brzo stvaranje prstolikih traka duž krvnih sudova, loše organizovan kolageni matriks, veliki broj osteoblasta u mineralizovanom matriksu i mali kapacitet da podnosi opterećenje (22).

Nakon 14. dana uočava se potpuni nedostatak periodontalnog ligamenta i prisustvo velikih količina novostvorenog čvrstog tkiva – vlaknaste kosti. Vlaknasta kost stvara se iz pravca stare kosti ka centru rane (18).

Oko četiri nedelje po ekstrakciji, celu alveolu ispunjava vlaknasta kost, a u spoljašnjim i rubnim delovima zidova alveole, uočavaju se brojni osteoklasti koji će učestvovati u zameni vlaknaste sa zrelijim tipom kosti (29). Vlaknastu kost polako zamenjuje lamelarna kost i koštana srž, odnosno sekundarni osteomi zamenjuju primarne (18).

U ovom period, oko 20% prisutnih ćelija su zreli osteoblasti i maturacija koštanog tkiva odvija se prvo u apikalnim zonama alveole (27). Važan deo zarastanje predstavlja i stvaranje poklopca tvrdog tkiva koji zatvara ulaz u alveolu.

Poklopac se, u početku, sastoji od vlaknaste kosti koja se remodeluje i biva zamenjena lamelarnom kosti koji se, zatim, nastavlja na kortikalnu lamelu na rubu bezube regije. U osmoj nedelji ulaz u alveolu prekriva sloj kortikalne kosti. Vlaknastu kost zamenile su kosna srž i malobrojne trabekule lamelarne kosti. Na spoljnoj strani i na vrhu bukalnog i lingvalnog koštnog zida vide se znaci resorpcije kosti. Greben bukalnog zida postavljen je apikalnije u odnosu na lingvalni zid. Koštani poklopac je prekriven mekim tkivom, sa dobro organizovanim vlaknima vezivnog tkiva, koje su prekrivene keratinizovanim epitelom (29).

Proces formiranja ovog poklopca ili „kortikalizacija” alveole podrazumeva niz koraka, proliferativnog i resorptivnog karaktera, tj. stvaranja vlaknaste kosti, njene zamene sa lamelarnom i na kraju stvaranjem dodatnih slojeva lamelarne kosti, sa ciljem ojačanja tog mesta, te formiranje periosta koji se umeće između mukoze i novoformirane kosti (18).

Nakon osam nedelja, rana je ispunjena mladim koštanim tkivom, ali na njenom mestu i dalje će perzistirati dinamični procesi remodelacije koštanog tkiva (16, 22, 30). U ovoj fazi, mlado koštano tkivo sadrži velike krvne sudove, inflamatorne ćelije i adipocite. Nadalje, mlado koštano tkivo biva zamenjeno sa lamelarnom kosti i kosnom srži sa relativno velikim brojem adipocita i sve manjim brojem inflamatornih ćelija (18).

U 12. nedelji, duž cele alveole uočavamo da oko 50 % ćelija predstavljaju zreli osteoblasti. Međutim, oni su sada više grupisani u koronarnom delu alveole, tako da možemo zaključiti da se u ovom delu i dalje intenzivno odvijaju procesi stvaranja nove kosti, a u apikalnim delovima preovladava remodelacija (27). Pretpostavlja se da „uspavani” osteoblasti i dalje perzistiraju i u apikalnim zonama alveole, i da imaju sposobnost da se u svakom momentu diferenciraju u aktivne ćelije, ukoliko se za to ukaže potreba. Zašto se ćelije ovako ponašaju i

dalje je nejasno, ali verovatno su uključene u homeostatsku regulaciju formiranja kosti, te tako predstavljaju rezervu ćelija koje će odgovoriti na osteoinduktivne signale tokom dalje remodelacije kosti.

Kraj procesa zarastanja ekstrakcione alveole predstavlja klinički nalaz „zatvorene” alveole prekrivene čvrstim epitelizovanim mekim tkivom, i/ili radiografski nalaz koji govori u prilog potpune ispunjenosti alveole novim koštanim tkivom. Potrebno vreme da se zarastanje u potpunosti završi, individualno varira (31, 32). Za potpuno zarastanje mekih tkiva, potrebno je 10-20 nedelja, a promene na koštanom tkivu radiografski se zapažaju još 3-6 meseci (31). Na brzinu svih ovih procesa utiču biološki faktori vezani za svakog pojedinca, veličina i oblik alveole, kao i nivo traume koja je posledica same intervencije ekstrakcije (21).

Ne smemo ispustiti iz vida činjenicu da procesi remodelacije kosti (klinički i radiografski), nastavljaju i nakon završenog procesa zarastanja (33). Zamena vlaknaste kosti sa zreloom lamelarnom traje mnogo duže, nekoliko meseci, pa čak i nekoliko godina nakon ekstrakcije (21, 34).

Periodoncijum je važna struktura koja podržava zub i pogođa ga bilo koja promena vezana za zub, kao na primer njegova erupcija ili ekstrakcija (23). Gingivalno tkivo takođe podleže promenama u toku erupcije i ekstrakcije zuba. Nakon uklanjanja zuba, periodoncijum podleže atrofiji, sa kompletnim gubitkom pripojnog aparata koji su činili cement korena, periodontalna vlakna i prava alveolarna kost (35).

Oblik, veličina i položaj rane, najopštije su odrednice njenog zarastanja. Snabdevenost rana krvlju od presudnog je značaja za njihovo zarastanje (3). Prisustvo patogenih mikroorganizama u predelu rane može kompromitovati normalan proces njenog zarastanja (1). Poznato je da se u usnoj šupljini ne može sprovesti potpuna zaštita rane od infekcije, i sve operativne rane, u izvesnom stepenu, kontaminirane su. Na zarastanje rana usne šupljine, uticaj imaju mnogi opšti činioci: godine starosti, opšte zdravstveno stanje, malnutricija, šećerna bolest, hormonalni poremećaji, vitaminski deficit, dekompenzacija kardiovaskularnog sistema, oboljenja sa krvnim diskrazijama, sistemske infekcije, osteoporoza itd (3). Faktori koji najčešće ometaju proces stvaranja novog koštanog tkiva su: nemogućnost krvnih sudova da proliferišu u ranu, neadekvatna stabilizacija koaguluma i granulacionog tkiva u defektu, urastanje nekoštanog tkiva sa visokom proliferativnom aktivnošću, bakterijska kontaminacija rane i sl (22).

1.3. KOMPLIKACIJE ZARASTANJA EKSTRAKCIONE RANE

Zarastanje rane koja je nastala kao posledica traume ili hirurške intervencije, i dalje je veliki izazov u oblasti maksilofacijalne rekonstrukcije. Proces zarastanja je uređen, ali je kompleksan proces koji podrazumeva kaskadu događaja koji imaju za cilj ponovno uspostavljanje integriteta oštećenog tkiva. Ako je rezultat tih procesa stvaranje tkiva koje je strukturno i funkcionalno istovetno originalnom tkivu, kažemo da je došlo do regeneracije tkiva. Međutim, ukoliko je tkivni integritet uspostavljen stvaranjem vezivnog tkiva u vidu ožiljka, govorimo o reparaciji. Zarastanje fibrozim ožiljkom normalna je i očekivana pojava u zarastanju mekih tkiva, ali se smatra suboptimalnim rezultatom u slučaju koštanog zarastanja (7). Tokom normalnog procesa zarastanja postekstrakcione rane, ćelije mekog tkiva se mnogo brže mobilisu na deobu i migraciju u područje defekta, nego što to rade koštane ćelije, tako da defekt ima tendenciju da se ispuni mekim tkivom (36), što za posledicu može imati fibrozno zarastanje. Sa ovom komplikacijom retko se srećemo, npr. kada alveola ima očuvane sve koštane zidove i uglavnom je posledica nedostatka bukalnog zida alveole, ili kod većih defekata kada je patološki proces dodatno razorio kost.

Poremećeno zarastanje rane, pa i ekstrakcione rane u usnoj duplji, može se manifestovati klinički na različite načine, odnosno, problem se može pojaviti u svakoj fazi zarastanja. Kliničke manifestacije variraju od pojačanog i produženog krvarenja, do potpunog odsustva krvnog ugruška u predelu ekstrakcione alveole. Takođe, u predelu alveole možemo uočiti prekomerno stvaranje granulacionog tkiva, polipe, fistule, gnojni sadržaj, hronične infekcije (37).

Problemi u zarastanju rane mogu biti uzrokovni kako lokalnim, tako i sistemskim faktorima. U lokalne uzroke spadaju: veličina rane, njena lokalizacija, produženo postekstrakciono krvarenje, hipoksija u predelu rane, ishemija tkiva, termalna oštećenja, prisustvo oroantralne komunikacije, oštre koštane ivice, lokalni anestetik, infekcija, prisustvo stranog tela, pušenje, dok u opšte uzroke ubrajamo: nasledne poremećaje u zarastanju rana, pothranjenost, HIV infekciju, onkološka oboljenja, starost, dijabetes, alkoholizam, uremia, imunosupresivnu terapiju, kortikosteroide, terapije antiresorptivnim lekovima, deficijencije vitamina A i D, hipotireoidizam, anemiju, radioterapiju (2).

Ipak, u svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešće komplikacije procesa ekstrakcije zuba su infekcija ekstrakcione alveole i alveolitis. Jedno od mogućih objašnjenja za ovu pojavu je činjenica da je usna duplja rezervoar bakterija, i da se u njoj ne mogu obavljati hirurške intervencije u aseptičnim uslovima. I dalje se vodi debata o tome da li je primena antibiotika zaista dovoljno

efikasna u profilaktičkim protokolima u borbi protiv patogene oralne flore. Iako antibiotici nepobitno predstavljaju moćno sredstvo u borbi protiv infekcije, ne smemo ispustiti iz vida njihove neželjene efekte, kao ni mogućnost razvoja bakterijske rezistencije (38). Bakterijska rezistencija je realna opasnost koju niko ne može ni da predvidi, niti da kontroliše. Praktičari moraju biti sigurni da benefit od prevencije nefrekventnih komplikacija prevazilazi rizik od neželjenih posledica zloupotrebe antibiotika (39).

Veliki problem predstavlja činjenica da ne postoje standardizovani protokoli vezani za upotrebu antibiotika nakon ekstrakcije zuba. Istraživanje iz 2016. ukazuje da samo u SAD, u slučaju ekstrakcije zuba, postoje 42 različite sheme (u pogledu vrste, doza, frekvencije, dužine trajanja terapije), po kojima se vrši administracija antibiotika u perioperativnom periodu (40).

Jedna od najznačajnijih komplikacija koja se može javiti u postekstrakcionoj rani je alveolitis, u literaturi prisutan pod različitim nazivima, kao što su suva alveola, lokalizovani osteitis, fibrinolitički alveolitis. Bez obzira na naziv, u osnovi ovog poremećaja je razgradnja krvnog ugruška u alveoli, što za posledicu ima pojavu ogoljene, nezaštićene kosti zubne alveole i nemogućnost odvijanja normalnog procesa zarastanja rane. Prema literaturi ova komplikacija se javlja u 1,2-2% svih ekstrakcionih rana. Najveći broj alveolitisa vezuje se za ekstrakciju donjeg trećeg molara, gde je prijavljena prevalenca ove komplikacije od 5% do čak 30% (16, 22, 41). Manifestuje se prvog dana ili do tri dana nakon intervencije, odnosno tokom prve nedelje, izrazito jakim, oštrim bolom u predelu ekstrakcione alveole koji iradira u okolinu, regionalnim limfadenitisom, praznom alveolom sa ekspaniranim koštanim tkivom ili raspadnutim koagulumom u alveoli, neprijatnim zadahom iz usta i poremećajem čula ukusa. Ovo je komplikacija koja može spontano da se izleči, u proseku za pet do deset dana i bez ikakve intervencije. U literaturi postoje podaci da to stanje, ako je nelečeno, može da potraje i do 28 dana. Zbog izrazite bolnosti, ova komplikacija zahteva hitan tretman kako bi se pacijentu smanjile tegobe i poboljšao kvalitet života (42).

Iako je ta pojava nepoznate etiologije, kao mogući predisponirajući faktori identifikovani pušenje, godine, pol, oralni kontraceptivi, menstrualni ciklus kod žena, preoperativna infekcija, trauma tokom ekstrakcije, težina intervencije i obilnost irigacije alveole nakon ekstrakcije (43).

Pojačana fibrinolitička aktivnost u alveoli je evidentna u slučaju razvoja alveolita, međutim, ne zna se tačan uzrok ni mehanizam njenog nastanka. Postoji više teorija za objašnjenje ove pojave, ali nijedna nije u potpunosti zadovoljila. Najčešće se spominje supresija cirkulacije pod dejstvom lokalnog anestetika, odnosno vazokonstriktora – adrenalina koji mu se dodaje kao jedan od potencijalnih uzroka, te se smatra da je pojačan rizik od razvoja alveolitisa

ukoliko pacijent dobije više od dve ampule lokalnog anestetika. Druga teorija ističe pojavu lokalne infekcije kao razlog za pojavu alveolita. Shodno tome, neki autori smatraju da intenzivna irigacija alveole fiziološkim rastvorom nakon ekstrakcije uklanja sav strani materijal, enzime, prisutne bakterije, i time preventivno deluje na mogućnost pojave suve alveole. Pokušano je i sa preoperativnim davanjem antibiotika, ali ni jedna od predloženih metoda nije u potpunosti eliminisala ovu neprijatnu komplikaciju (43). Da bi se inhibirala njena pojava, pokušano je i sa upotrebom antifibrinolitika, sredstava koji stabilizuju krvni ugrušak, lokalnom primenom antibiotika, steroidnim antiinflamatornim lekovima, ispiranje usta hlorheksidinom, upotreba hlorheksidin gela i aplikacija trombocitnih preparata u alveolu (44).

Najčešće primenjivan protokol u terapiji alvelitisa, u celom svetu, podrazumeva kiretažu, irigaciju alveole fiziološkim rastvorom i aplikaciju Alvogyła, sistemska primenu antibiotika i analgetika. Alvogyl je u upotrebi još od 60-ih godina prošlog veka, a aktivni sastojci su mu eugenol, jodoform i butambem. Koristi se kratkotrajno (do devet dana), i smanjuje bol u tim stanjima. Međutim, u tome nije u potpunosti uspešan, a često ispoljava i neželjene efekte, jer izaziva reakciju po principu stranog tela, produženo zarastanje i prolongiran bol i do 14 dana (42).

Inflamatorne komplikacije, kao što su alveolitis i infekcija rane nakon ekstrakcije zuba, suslovno rečeno, retke su pojave. Kada se jave, te komplikacije su, uglavnom, blagog kliničkog toka, i relativno brzo mogu da se saniraju, bez trajnih posledica. Međutim, sama činjenica da je ekstrakcija zuba jedna od najčešće izvođenih stomatoloških intervencija, a da je hirurška ekstrakcija trećeg molara praktično najčešća hirurška intervencija u oralnoj regiji (učestalost tog stanja je čak 73% u populaciji mladih u Evropi (41)), za pojava inflamatornih komplikacija koje mogu da se dese nakon ovih intervencija postoji značajan rizik u opštoj populaciji, i zbog toga je u interesu struke da se iznađe efikasan i opšte prihvaćen protokol za eliminaciju potencijalnih komplikacija u zarastanju ekstrakcione rane. U literaturi postoje oprečni podaci o uspehu profilaktičke upotrebe antibiotika nakon ekstrakcija, nekomplikovanih i hirurških (45, 46).

Nakon komplikovanijih vađenja koja su praćena opsežnijim gubitkom koštanog tkiva, prilikom zarastanja često nastaje problem i u vidu pojave parodontalnih džepova na susednim zubima. I ovo je komplikacija koja se, u najvećem procentu, javlja nakon ekstrakcija trećeg molara, a podrazumeva pojavu distalnog parodontalnog džepa na drugom stalnom molaru (21, 22, 31). Koštani defekt i gubitak pripoja gingive u predelu distalne površine drugog molara, može ostati dugo nakon intervencije, naročito kod starijih pacijenata. U najtežim slučajevima, posebno ako je parodontalni status ovih zuba bio kompromitovan pre ekstrakcije susednog zuba, ovo može značajno pogoršati dugoročnu prognozu drugog molara. Zbog toga se mnogi kliničari

odlučuju za intervencije graftovanja alveole trećeg molara, ili za neku od intervencija GBRA (36).

1.4. POSLEDICE GUBITKA ZUBA

Ekstrakcija zuba najčešće protiče bez dramatičnih događaja. Međutim, gubitak zuba prouzrokuje određene promene na kosti alveolarnog grebena, i kvantitativne, i kvalitativne, kao i promene na pripadajućim mekim tkivima (31, 32).

Atrofija alveolarnog grebena nakon ekstrakcije zuba, već dugo je svima dobro poznat fiziološki fenomen (31, 32, 35, 47-55).

U literaturi je prikazano da ove promene mogu da dovedu do gubitka dimenzija rezidualnog grebena od 40 do 60% njegove visine i širine (56, 57), sužavanja pojasa keratinizovane gingive, kao i do redukcije debljine mekih tkiva (58).

Stepen resorpcije alveolarnog grebena je najveći u prvoj godini, pogotovu u prva tri meseca. Oko 60% dimenzija grebena se resorbuje u prve dve do tri godine nakon ekstrakcije, a zatim se ta resorpcija nastavlja tempom od 0,25 do 0,5% godišnje, i traje doživotno (59, 60).

Varijacije u količini izgubljene kosti zavise od mnogih faktora, kao što su starost pacijenta, regija vilica, sistemska oboljenja i lokalni patološki procesi u kosti. Gubitak vertikalne dimenzije kosti je izraženiji vestibularno, što rezultira pomeranjem grebena prema palatinalno/lingvalno tokom vremena (36).

Oblik vilica se vraća na onaj koji je postojao pre nicanja zuba i razvoja alveolarnog nastavka simultano sa erupcijom zuba. Nedostatak funkcionalne stimulacije kosti, kao i genetski faktori mogu biti zaslužni za ovakvu modifikaciju (35). U pogledu širine rezidualnog grebena, promene su veoma izražene i mogu rezultirati gubikom i do 50 % dimenzije u prvoj godini (21). Sve te promene su jače izražene u slučaju da su neki od zidova alveole već narušeni patološkim procesom koji je uzrokovao ekstrakciju zuba, kao što su parodontopatija, periapikalni procesi, trauma ili samom ekstrakcijom (36).

Intenzitet grebenske resorpcije dovodi se u vezu za više činilaca, kao što su hirurška trauma, nedostatak funkcionalne stimulacije, nedostatak prave alveolarne kosti i periodontalnog ligamenta, kao i genetske informacije (21).

Istraživanja su pokazala da se dimenzije vestibularne i oralne lamele alveolarne kosti uveliko razlikuju, ne samo kod različitih ljudi, već i u različitim regijama maksile i mandibule.

Na primer, u frontalnoj regiji maksile izmerena je prosečna debljina vestibularne lamele od 0,5 mm, dok na nekim mestima u ovoj regiji bukalna lamela i ne postoji (61). Ovo je verovatno objašnjenje za činjenicu da se u toj regiji bukalna lamela, nakon ekstrakcije zuba, u velikoj meri izgubi. Dokazano je, takođe, da se nakon ekstrakcije visina bukalnog zida alveole značajno smanjuje i da rezultira gubitkom prave alveolarne kosti u ovoj regiji (18, 31).

Zubi pružaju podršku i veoma tankim koštanim zidovima, čak i onima koji imaju fenestracije i dehiscencije. Na koji način je to moguće, i dalje ostaje nejasno. Verovatno je za to zaslužna prava alveolarna kost i periodontalni ligament. Prava alveolarna kost može da bude normalno funkcionalna i kada je mnogo tanja od alveolarne kosti, jer joj periodontalni ligament pruža funkcionalnu stimulaciju i predstavlja izvor ishrane i ćelija neophodnih za njen integritet. Ovakvo objašnjenje za resorpciju bukalne lamele polazi od pretpostavke da je prava alveolarna kost deo periodoncijuma i da vađenjem zuba ona postaje bespotrebna, te je njena resorpcija logična posledica (35).

U potrazi za apsolutnim vrednostima koje izražavaju promene dimenzija koštanog tkiva alveole nakon ekstrakcije, u dostupnoj literaturi pronašli smo veoma heterogene podatke. Schropp je izvestio da, nakon godinu dana, gubitak vertikalne dimenzije grebena iznosi oko 0,5-0,9 mm u predelu susednih zuba, a oko 1,2 mm u središnjem delu ekstrakcione rane. Time se dobija zaobljena kontura grebena (31). Drugi autori izveštavaju o intenzivnijoj resorpciji: 3,6-4,2 mm bukalno, i 1,4-1,7 mm oralno, ali posle četiri meseca od ekstrakcije (62). Barone izveštava o redukciji visine od 2,5-7mm u visini i 3 mm u širini alveole posle ekstrakcije zuba, i napominje da su najače izražene promene u prvih mesec dana (49).

U svom preglednom članku (koji je obuhvatio 20 kliničkih studija), Tan je izveo zaključak da je promena horizontalne dimenzije kosti (29-63%, odnosno 2,46-4,56mm, u prvih 6 meseci od ekstrakcije) daleko izraženija od vertikalne resorpcije (11-22%, odnosno 0,8-1,5 mm u istom period praćenja) (63).

Chappuis je naglasio značaj debljine vestibularne lamele kosti, pre ekstrakcije, u stepenu postekstrakcionih regresivnih promena u estetskoj zoni. On je determinisao 1mm kao kritičnu debljinu bukalne lamele: ukoliko je debljina manja od 1 mm, treba pretpostaviti da će resorpcija biti izražena nekoliko puta više, do 7,5mm u vertikalnoj dimenziji, u periodu od osam nedelja po ekstrakciji, nego ako je debljina veća od 1mm. U svom istraživanju izdvojio je, takođe, središnji deo vestibularne strane grebena, kao mesto gde su resorptivne promene daleko izraženije nego u proksimalnim zonama (64).

Resorptivne promene izražene su više u mandibuli, nego u maksili. Vertikalni gubitak kosti biće bukhalno izraženiji u anteriornim regijama, nego u posteriornim, jer je količina krestalne resorpcije u obrnutoj srazmeri sa debljinom koštanog zida, odnosno, što je zid tanji pre ekstrakcije, za očekivati je da će njegova resorpcija biti veća (65, 66).

Osim promena spoljašnjih dimenzija grebena, promene su intenzivne i pri remodelovanju tkiva i nakon, naizgled završenog, zarastanja ekstrakcione rane. U stvari, tokom prve godine od ekstrakcije zuba, sa gubitkom koštanog tkiva alveole, simultano se odigrava i proces formiranja nove kosti. I proces izgradnje, i proces resorpcije kosti, podjednako su zastupljeni u prvom trimestru. Nakon toga sledi period od tri meseca kada je intenzivniji proces formiranja nove kosti. Nasuprot ova dva procesa, remodelovanje lamine dure (i septuma kod višekorenih zuba) najizraženije je u periodu 6-12 meseci posle gubitka zuba (31).

Sa mekim tkivima situacija je, donekle drugačija. Iako i kod njih ima promene u periodu ekstrakcije, istraživanja su pokazala da se debljina mekog tkiva u ovoj regiji povećava, od 0,4-0,5 mm u regijama sa bukhalne i lingvalne strane alveole, do 2,1mm u krestalnom delu grebena (67). Ova debljina mekog tkiva može da zamaskira resorpciju tvrdih tkiva, što može imati reperkusije na rekonstruktivne zahvate kasnije, posebno u estetskom domenu (63).

Iako meko tkivo i njegova morfologija u estetskoj zoni vilica imaju izuzetno važnu ulogu za uspeh rehabilitacije pacijenata koji su u njoj, iz nekog razloga, ostali bez zuba, dimenzionim promenama mekih tkiva nije poklonjeno dovoljno pažnje u kliničkim istraživanjima (68, 69).

Godine 2015, Chappuis je sa saradnicima objavio studiju o promenama nakon ekstrakcije zuba u estetskoj zoni maksile. Autori su zaključili da kod pacijenata sa tankim koštanim fenotipom (vestibularna lamele debljine manje od 1mm), prilikom zarastanja ekstrakcione rane, dolazi do povećanja debljine gingive. Zbog ovog zadebljanja mekog tkiva, kod ovih pacijenata nije primećena značajna promena u konturama alveolarnog grebena, u periodu posmatranja od osam nedelja. Jedno od mogućih objašnjenja za tu pojavu je da kod pacijenata sa tankim fenotipom kosti, ubrzo nakon ekstrakcije, dolazi do resorpcije vestibularne lamele, što pogoduje urastanju mekih tkiva u prostor alveole. Kod pacijenata sa debelim koštanim fenotipom do ovoga ne dolazi, jer koštani zidovi okružuju alveolu sa svih strana i otežavaju prodor mekih tkiva (69). Slični rezultati dobijeni su u još nekim kliničkim studijama (57).

1.4.1. FAKTORI KOJI UTIČU NA ATROFIJU TKIVA NAKON EKSTRAKCIJE

Ekstrakcija zuba je traumatska procedura tokom koje se prekida kontinuitet mekih tkiva i vaskularnih struktura, a periodontalni ligament je oštećen ili uništen (18).

Da li podizanje mukoperiostalnog režnja, prilikom ekstrakcije, izaziva pojačanu resorpciju kosti, i dalje je jedna od dilema oko koje naučnici i kliničari još nisu postigli konsenzus. Postoje radovi koji izveštavaju da vađenje zuba, bez odizanja mukoperiostalnog režnja, skraćuje vreme potrebno za zarastanje rane, smanjuje neprijatnost za pacijenta nakon intervencije i inflamaciju u tkivu. *Flapless* ekstrakcija omogućava očuvanje pripoja periosta i time zadržava neometan dotok krvi u bukalnu kost ove regije, što može biti uzrok smanjene resorpcije kosti (62, 70). Postoje, takođe, i studije na životinjskim modelima, kao i kliničke studije koje nisu potvrdile hipotezu da će ekstrakcija bez odizanja režnja pune debljine prevenirati kasniju resorpciju kosti, jer su utvrdili da su razlike između ove dve metode zanemarljive nakon šest meseci od ekstrakcije, odnosno da odizanje flapa, samo u kratkom period, može uticati na dimeziona promene alveolarnog grebena. Autori ovih studija smatraju da sama hirurška trauma koja dovodi do gubitka zuba, ima više uticaja na kasniju resorpciju (71, 72).

U svojoj studiji, Barone ukazuje na manju horizontalnu resorpciju kod *flapless* ekstrakcije zuba, ali i na veću vertikalnu resorpciju bukalne lamele kod ovih pacijenata, dok se debljina keratinizovane gingive povećava (73). Takođe, on nije pronašao statistički značajnu razliku u resorpciji grabena nakon *flapless* ili sa odizanjem režnja izvedenih augmentacionih procedura (54).

Hirurška trauma koju izaziva ekstrakcija može se smanjiti minimalno invazivnim ekstrakcionim tehnikama (74). Zbog toga nije preporučljiva upotreba klešta koja se aplikuju u predelu tanke bukalne lamele. Razvijeni su novi instrumenti za ekstrakcije, kao što su periotomi i vertikalni ekstraktori zuba. Svrha upotrebe ovih instrumenata je da se ekstrakcija izvrši sa što manje pritiska na bukalnu lamelu, ali oni imaju ozbiljna ograničenja, jer se mogu primeniti samo na zube sa koničnim i ravnim korenovima (21).

Fenomen atrofije rezidualnog alveolarnog grebena je progresivan i ireverzibilan, te rezultira brojnim estetskim i funkcionalnim promenama. Te promene imaju reperkusije na postupke koji imaju za cilj da nadoknade pacijentu izgubljeni zub (75). Sa željom da se prevenira neželjeni gubitak kosti, rađene su mnoge studije u kojima su aplikovani različiti materijali za graftovanje u alveolu, često u kombinaciji sa postavljanjem mehaničkih barijera-membrana. Njihova efikasnost pokazana u ovim studijama je različita, jer su izuzetno heterogene, i metodologije i korišćeni materijali. U pokušaju da sumiramo rezultate, može se

reći da, za sada, nema pouzdanog načina da se potpuno spreči resorpcija alveolarnog grebena i da je ona nešto sa čim moramo računati (21).

1.4.2. PREVENCIJA ATROFIJE ALVEOLARNOG GREBENA

U literaturi se mogu naći različiti termini, poput „prezervacija grebena, prezervacija alveole ili graftovanje ekstrakcione alveole”, koji se odnose na postupke aplikacije različitih biomaterijala u ekstrakcionu alveolu, odmah nakon ekstrakciji zuba, samostalno ili u kombinaciji sa postavkom barijernih membrana i/ili rotacionog reznja vezivnog tkiva ili slobodnog gingivalnog transplantata (75).

Procedure za prezervaciju grebena definišu se kao postupci koji se preduzimaju neposredno nakon ekstrakcije zuba, da bi se minimalizovala eksterna resorpcija grebena, i maksimalizovalo stvaranje nove kosti unutar alveole (49).

Ove metode su predložene da bi se olakšala naknadna protetska rehabilitacija krezubih i bezubih pacijenata. Većina tih metoda poboljšaće, donekle, stanje koštanih i mekih tkiva, što nam odgovara ukoliko odlučimo da pacijenta zbrinemo konvencionalnim mobilnim ili fiksnim radovima, ili planiramo zbrinjavanje pacijenta implantno podržanim radovima (36). Iako su te metode dale rezultate u pogledu očuvanja kontura rezidualnog grebena, stepen očuvanja gingivalnog i koštanog tkiva veoma varira (76). Zapažene su značajne razlike u kvantitetu i kvalitetu regenerisanog tkiva, uz činjenicu da je u nekim istraživanjima zaključeno da prisustvo grafta negativno utiče na normalan proces zarastanja rane (60, 77, 78). Analizirajući sve pozitivne i negativne osobine materijala i metoda koje se trenutno primenjuju, moramo primetiti da se ipak nijedna, do sada opisana metoda nije izdvojila po efikasnosti od drugih (79).

Sa željom da se redukuje gubitak alveolarne kosti nakon ekstrakcije zuba, predloženo je nekoliko tehnika njene prezervacije (78, 80, 81): minimalno invazivna ekstrakcija zuba, imedijatno graftovanje alveola različitim materijalima stranog porekla (82, 83) ili sa autolognom kosti, GBR (*guided bone regeneration*) tehnike (84), upotreba različitih preparata koji imaju stimulatívno dejstvo na kost, kao što su „derivativi gleđnog matriksa” (85), rekombinantni faktori rasta i diferencijacije, humani preparati koncentrata trombocita, stem ćelije (75, 86), kao i tehnike primarnog zatvaranja alveole, uz pomoć različitih veštačkih materijala ili mekotkivnih graftova (62). Upotreba materijala za graftovanje, kao i postavljanje različitih resorptivnih i neresorptivnih barijernih membrane, zasnovano je na pretpostavci da oni mogu biti od koristi tako što će onemogućiti da meka tkiva kolabiraju u alveolu, ali i da imaju osteoindiktívni i

osteokonduktivni potencijal, čime stimulišu produkciju nove kosti (76). Kao potencijalni materijali za graftovanje predlagani su autologna kost (87), alograft demineralizovane zamrznute kosti (88), alograft mineralizovane zamrznute kosti (89), deproteinizovana bovina kost (77, 90), koštani graftovi svinjskog ili konjskog porekla (75, 91, 92), aloplastični polimeri (93).

Za opis materijala koji imaju potencijalnu primenu u graftovanju alveole, koristimo sledeće termine: osteokonduktivnost, osteoinduktivnost i osteogenost, sa ciljem da klasifikujemo njihove biološke karakteristike i kliničke efekte. Osteokonduktivni materijali stimulišu regrutovanje i migraciju potencijalno osteogenih ćelija i predstavljaju osnov oko koga će se stvarati nova kost (polimeri, bioaktivna stakla, hidroksiapatit). Osteoindukcija se odnosi na sposobnost materijala da inicira diferencijaciju nediferentovanih ćelija u pravcu osteoblasta (rhBMP2, DFDHB). Autologna kost je trenutno jedini materijal za koji možemo očekivati da ima osteogeno dejstvo, koje podrazumeva sposobnost materijala da formira novu kost; autologni graft to može zbog živih ćelija koje se nalaze u njegovom sastavu (osteoblasta, perivaskularnih ćelija i nediferentovanih stem ćelija) (36).

Idealan graft trebalo bi da omogući osteoprogenitornim ćelijama domaćina da proizvede novo koštano tkivo, dok on održava željene dimenzije grebena, pre nego što bude resorbovan (88).

Sintetski materijali ne mogu da učestvuju u normalnom metabolizmu koštanog tkiva, i imaju veću primenu u produkciji trajnih implantata, što ih često ne čini pogodnima za prezervaciju alveole. Danas je za očekivati da nanomaterijali u budućnosti prevaziđu manjkavosti postojećih materijala (94).

Postavljanje bilo kog materijala za graftovanje će izazvati nekakav odgovor organizma, npr. pojačanu inflamaciju, porast broja makrofaga i osteoklastnu aktivnost. Postavljanje biomaterijala može dovesti do odloženog zarastanja. Ovakva dešavanja u direktnoj su vezi sa morfologijom, hemijskim sastavom, poroznošću i veličinom čestica materijala. Postavka bioaktivnih materijala može stoga ubrzati ili usporiti proces zarastanja, u zavisnosti da li sadrži biomimetičke ili bioaktivne komponente (36). U nekim istraživanjima, prisustvo granula koštanog zamenika primećeno je kao strano telo, a u nekoliko studija je čak i dokazana fibrozna inkapsulacija ovih partikula (77, 95, 96).

Autologni koštani graftovi koji trenutno predstavljaju „zlatni standard” u koštanom regenerativnim i augmentacionim procedurama, sadrže osteoblaste, stem ćelije i bioaktivne faktore, te se stoga smatra da imaju superiorna osteoinduktivna svojstva, u odnosu na druge materijale. Uobičajeno se uzimaju iz retromolarne, mentalne regije, iz predela maksilarnog

tubera, egzostoza, ili iz neke ekstraoralne regije- npr. *spina iliaca*. Njena količina je limitirana, i njeno sakupljanje podrazumeva dodatnu hiruršku intervenciju, intra ili ekstraoralno, što nosi rizik od komorbiditeta . Proces kolekcije ovih graftova može biti povezan sa komplikacijama koje vode u gubitak osteogene aktivnosti grafta, čime se ograničava mogućnost njihove primene u regenerativnim procedurama. U literaturi postoje izveštaji o upotrebi mladog tkiva iz ekstrakcione alveole koja zarasta (*extraction socket-derived early healing tissue- ESEHT*), jer se smatra da je ono posebno bogato stem-ćelijama, osteoblastima i potrebnim faktorima rasta i da je, kao takvo, daleko potentnijeg osteogenog potencijala nego zrelo koštano tkivo. Ti pokušaji su imali različite uspehe, u zavisnosti od toga u kom periodu zarastanja je uzimano tkivo iz zarastajuće alveole (97). Ipak, s obzirom na to da su ta ispitivanja još uvek u *in vitro* stadijumu, vreme i buduća istraživanja potvrdiće efikasnost tog tkiva u augmentacionim procedurama. Čak i da se ova efikasnost dokaže, ostaje veliki problem količine raspoloživog tkiva iz ekstrakcionih alveola, tako da se opravdano postavlja pitanje rutinske primeljivosti te metode u svakodnevnoj kliničkoj praksi.

Ksenograftovi i alograftovi mogu se okarakterisati kao osteokonduktivni materijali. Njihova upotreba nosi rizik od imunoloških reakcija i transmisionih bolesti. Ksenograftovi su preparati životinjskog porekla, hemijski obrađeni da bi im se uklonila organska komponenta i sterilisani da ne bi izazivali neželjene imunološke reakcije, odnosno prenosili bolesti. Trenutno je ova vrsta koštanih supstituenata verovatno najčešće korišćena u svakodnevnoj kliničkoj praksi (75, 90).

Alograftovi su preparati humanog kadaveričnog porekla i, po sadržaju tkiva, mogu biti kortikalni ili spongiozni. Iako nema dokaza da su jedni efikasniji od drugih, kada su u pitanju procedure graftovanja ili augmentacije alveolarnog grebena, kortikalni graftovi se sporije resorbuju nego spongiozni (89).

Prema sastavu, ova vrsta materijala se deli u dve grupe: FDBA (*freeze-dried bone allograft*) i DFDBA (*demineralized freeze-dried allograft*). Alograftovi se, uglavnom, koriste u SAD i to češće FDBA, jer u mnogim zemljama izvan SAD nisu ni dostupni. Međutim, mogući razlog za njihovu ređu upotrebu treba tražiti i u kulturološkim, socijalnim, religioznim i političkim razlozima koji ne stimulišu upotrebu kadaveričnih preparata. Ovi preparati pokazuju različit osteoinduktivni i osteokonduktivni potencijal, u zavisnosti od uzrasta i još nekih individualnih karakteristika donora (75).

Isto tako pokušalo se i sa postavljanjem različitih koštanih zamenika samostalno, ili u kombinaciji sa koštanim autolognim graftovima alveolu, i neke od ovih metoda pokazale su određeni uspeh (98, 99, 100).

Postavljanje kolagenih sunđerica u alveolu predloženo je kao još jedna od metoda prezervacije alveole (86). Ovi sunđerici se mogu koristiti samostalno, ili kao nosač za neki drugi material koji stimuliše regeneraciju tkiva, kao što su faktori rasta (101) ili derivativi glednog matriksa (EMD) (102, 103). EMD je bioaktivna materija koja se više od 20 godina koristi u zbrinjavanju periodontalnih defekata. Dokazano je da on stimuliše proliferaciju endotelnih ćelija i ubrzava angiogenezu, kao i diferencijaciju progenitornih ćelija u pravcu osteoblasta. Istraživanja *in vitro*, kao i studije na glodarima, pokazale su da EMD u obliku gela ili tečnosti, u kombinaciji sa drugim materijalom za graftovanje (bovinog porekla, DFDBA, kalcijum fosfatom,...), promoviše stvaranje kosti u ranim fazama zarastanja, a da je efikasnost ovakvih kombinacija veća nego kada se koristi samo koštani zamenik. Dalja ispitivanjima na životinjama i na ljudima, tek treba da potvrde ove rezultate (104).

Razvoj tkivnog inženjeringa u toku poslednjih godina, otvara vrata i za razvoj novih materijala, ali i procedura za tretman tkivnih defekata koji ostaju i nastaju nakon gubitka zuba, kao i defekata druge etiologije, npr. trauma, tumora i sl (94). U okviru toga, nanomaterijali trenutno doživljavaju veoma intenzivan razvoj i nalaze se u fokusu interesovanja mnogih istraživača. Značajno manja veličina njihovih čestica, u poređenju sa klasičnim materijalima, omogućava daleko viši stepen njihove efikasnosti, pa se intenzivno radi na njihovoj upotrebi kao nosača za dostavu različitih faktora rasta, lekova i drugih supstanci. Takođe, oni mogu biti u sastavu kompozitnih graftova radi poboljšanja biodegradibilnosti, otpornosti prema koroziji, mehaničkih karakteristika, pojačanja adhezivnosti ćelija za graft i njihove diferencijacije unutar njega, kao i radi omogućavanja stabilnog delovanja faktora rasta, neophodnih za regeneraciju kosti (105).

Predstavnik ovih materijala je nHA-nanohidroksiapatit, i on predstavlja osnovnu neorgansku komponentu kosti. Ima odlične karakteristike u pogledu apsorptivnosti, osteokondukcije, biokompatibilnosti i bezbednosti, ali dosta loše mehaničke karakteristike i nedovoljnu čvrstoću. Da bi se prevazišle njegove slabosti pokušano je sa izradom kompozitnih materijala koji podrazumevaju dodatak polilaktične kiseline-PLA (106), polilaktideglikolične kiseline-PLGA, poliamida, koralina, kitosana, polikaprolaktona –PCL. Međutim, svaki od ovih materijala pokazuje, takođe, i određene negativne osobine (94). Najnovija istraživanja mnogo

polazu u nove materijale, kao što su kompozitni materijal od svilenih fibroinskih nanovlakana i PCL mikrovlakana, karbonskih nanotubula i nanočestica magnetita (107).

Još jedna od opasnosti vezana je za upotrebu nanomaterijala. Zbog svojih dimenzija, oni mogu da prođu sve zaštitne barijere u organizmu, pa i hematoencefalnu barijeru. Mogu, takođe, da se kreću svuda po organizmu, da ostanu u mitohondrijama ćelija, prave depozite u organima i tkivima i da izazovu štetne posledice po opšte stanje organizma. Za neke od njih već je dokazano da se mogu akumulirati u srcu, plućima, jetri, slezini kod životinja. Iako je evidentno da se od ovih materijala mnogo očekuje u budućnosti, još ima mnogo otvorenih pitanja koja moraju dobiti odgovore u budućim istraživanjima, pre nego što budu spremni za kliničku upotrebu i svakodnevnu praksu (94).

Može se reći da prezervacija alveole sa nekim od biomaterijala može dovesti do smanjene horizontalne i vertikalne resorpcije kosti nakon ekstrakcije, ali još uvek ne postoje jasno definisani klinički vodiči, utemeljeni u nauci, koji bi tačno definisali biomaterijal koji treba koristiti u određenoj kliničkoj situaciji, da bi se postigli najbolji rezultati (76).

Preporuka većine istraživača je primena neke od raspoloživih metoda za prezervaciju alveole nakon ekstrakcije zuba, da bi se smanjila resorpcija tkiva (49).

Iako je izvesno da se resorpcija grebena ne može u potpunosti izbeći, graftovanjem alveole postizemo da materijal za graftovanje ipak ograničava prodor mekih tkiva u prostor alveole, i istovremeno pomaže formiranju nove kosti. Na taj način se, donekle, postiže kompenzacija gubitka bukalne lamele (21).

U traženju alternative augmentacionim procedurama koje nisu u potpunosti rešile pitanje neželjene resorpcije tkiva nakon ekstrakcije zuba, pokušano je sa aplikacijom preparata rekombinantnih koštanih morfogenih proteina (rhBMP) u koštane defekte različite etiologije (108). Međutim, primena rhBMP2 ima određene neželjene efekte: izaziva edem mekog tkiva, osteolizu, ektopično stvaranje kosti, akumulaciju seruma i inflamaciju tkiva. Ovi efekti direktno su zavisni od doze primenjenog rhBMP2. Smanjenje doze ovog faktora, smanjuje se mogućnost pojave neželjenih efekata. Na osnovu eksperimenata na životinjama, pretpostavlja se da bi kombinacija rhBMPa sa drugim faktorima rasta, kao što su FGF, IGF, EGF ili PDGF, mogla biti rešenje ovog problema; time bi se smanjila doza primenjenog rhBMPa, a očuvao bi se pozitivan efekat na rane faze formiranja kosti, u kojima su oni posebno značajni (109). Nakon ohrabrujućih rezultata eksperimenata na životinjama, ove kombinacije preparata, kao i svi njihovi efekti, trebalo bi još da se ispituju, pre nego što budu spremni za svakodnevnu kliničku praksu.

Jedna od ideja je da se gubitak kosti pokuša sprečiti imedijatnom ugradnja implantata (110), ali ni ova metoda nije dala željene rezultate. Osim što ne anulira u potpunosti postekstrakcionu resorpciju koštanog tkiva, postoje brojni dokazi da imedijatna implantacija nosi rizik od značajnih gingivalnih recesija ukoliko se strogo ne vodi računa o pravilnom postavljanju indikacija za takvo zbrinjavanje pacijenata (111).

Uopšteno govoreći intervencije prezervacije alveole smanjuju promenu dimenzija koštanog tkiva nakon ekstrakcije zuba, ali nisu u stanju da spreče njegovu resorpciju. Histološka ispitivanja su, u toku dužeg perioda, pokazala veliku prisutnost nekih materijala za graftovanje, što verovatno utiče na dimenzije rezidualnog grebena. Kliničke studije su dokazale da čestice DFDBA i bioaktivnog stakla mogu da se nađu u alveoli i šest do devet meseci nakon graftovanja, okružene vezivnim tkivom ili nezrelom vlaknastom kosti (60). Sa stanovišta postavke implanta u ovakvo tkivo, važno nam je da znamo koliko zaostalog materijala imamo u kosti, jer nam to direktno utiče na primarnu stabilnost i na oseointegraciju implanta. Odluku o primenu bilo kog materijala za graftovanje moramo pažljivo doneti, i pri tome biti sigurni da je odnos *cost-benefit* uvek na strani pacijenta (36).

Prezervacija i regeneracija gingivalnog tkiva takođe je važna, jer omogućava da se stvori idealna funkcionalna i estetska osnova za protetsko zbrinjavanje pacijenta (112, 113).

Biotip mekog tkiva dovodi se u vezu sa uspehom regenerativnih procedura u usnoj duplji. Pretpostavlja se da tkiva sa različitim biotipom gingive, različito reaguju na promene u dotoku krvi, imaju različit inflamatorni odgovor i sposobnost da pravaziđu tranzitornu ishemiju uzrokovanu samom hirurškom intervencijom, što su sve krucijalni momenti u optimalnom zarastanju rane. Hirurška trauma, (ne)odizanje mukoperiostalnog režnja, vertikalne incizije i suturiranje, mogu ugroziti cirkulaciju krvi na mestu ekstrakcije. Postavka koštanih zamenika i membrane ispod periosta, takođe imaju uticaj na prokrvljenost mekih i koštanih tkiva u predelu ekstrakcione rane (33, 75).

Iako se većina istraživača slaže da ove tehnike za prezervaciju grebena mogu da se koriste da bi se očuvala i regenerisala kost i gingiva u ekstrakcionoj rani (36, 63, 78, 96, 100, 112, 114-120), heterogenost podataka u literaturi je dovela do toga da se još uvek ne mogu izvesti zaključci o pravim efektima tih metoda, niti koji je materijal najpogodniji za upotrebu, kao ni koji bi klinički protokol bio najefektivniji (78, 112, 114, 121-123). Opšti konsenzus o tome je da su potrebna dodatna istraživanja u ovoj oblasti, kako bi se jasnije razumelo delovanje i kliničke karakteristike svake od ovih metoda, jer su zabeležene značajne razlike u pogledu količine i kvaliteta tkiva koja se dobija njihovom primenom (96, 124-126).

Bez obzira na razlog zbog kog nastaje, atrofija alveolarnog grebena uvek otežava protetsko zbrinjavanje pacijenata, što u krajnjem slučaju vodi u problem funkcionalne i estetske rehabilitacije njihovog stomatognatog sistema (113, 127).

Moramo dobro biti upoznati sa promenama nakon ekstrakcije zuba, posebno s tim koliko tkiva možemo izgubiti, sa čim ćemo raspolagati posle perioda zarastanja i kakve potencijalne komplikacije možemo da predvidimo. Sve to moramo blagovremeno da predočimo pacijentu, odnosno da ga kvalitetno informišemo, kako bi se aktivno uključio u izradu plana terapije (63). Samo tako možemo postići zadovoljavajuće, dugoročno, protetsko zbrinjavanje krezubih i bezubih pacijenata (21).

Mnoga saznanja koja imamo o procesu zarastanja nakon ekstrakcije zuba, jesu rezultati *in vitro* i *in vivo* studija na životinjama. Ispitivanja na ljudima su prilično limitirana, pre svega iz etičkih razloga. Alternativne metode ispitivanja nameću se kao neophodnost (64). Informacije o dinamici produkcije koštanog tkiva u ekstrakcionoj rani, možemo dobiti uz korišćenje radiografskih metoda snimanja. Pregledom dostupne literature, našli smo više studija koje su se bavile problemom zarastanja ekstrakcione rane, te uticajem preparata koncentrovanih faktora rasta i/ili nekog drugog materijala za graftovanje aplikovanih u ekstrakcionu ranu, koje su koristile klasične dvodimezionalne radiografske metode (retroalveolarne snimke) (128). Problem interpretacije ovako dobijenih podataka (koji trodimenzionalne strukture predstavljaju u dve dimenzije), dobro je poznat, te se nametnula potreba za korišćenjem trodimenzionalne radiografske metode i evaluacijom, na ovaj način dobijenih, podataka. U novije vreme, studije koriste CBCT snimke za vizualizaciju zbivanja u kosti nakon ekstrakcije zuba (62, 129-131). Poslednjih godina CBCT je postao rutinski korišćeno dijagnostičko sredstvo u oralnoj hirurgiji i implantologiji. Nove tehnologije nam omogućavaju veoma preciznu 3D vizualizaciju, uz korišćenje malog polja (FOV), dobrog kvaliteta slike i niske doze zračenja (64). Američka akademija za oralnu i maksilofacijalnu radiologiju preporučila je ovu metodu kao metodu izbora u sklopu preoperativne pripreme u dentalnoj implantologiji (132). Iz tog razloga, i mi smo se odlučili za upotrebu CBCT snimaka koji nam omogućavaju dovoljno precizna merenja gustine, visine i bukolingvalne širine alveolarne kosti, uz mnogo manje zračenje nego kod drugih trodimenzionalnih radiografskih metoda (CT) (133-136).

1.5. KRVNI PREPARATI

Trombociti su uobličeni ćelijski elementi krvi i njihov broj kod ljudi je oko $200000 \pm 75000/\mu\text{l}$ krvi, a njihov poluživot je 7-10 dana. Trombociti su male (2-4 μm) anuklearne ćelije, nepravilnog oblika, stvorene od prekursora megakariocita. Sadrže mitohondrije i mnoštvo granula, te gusto raspoređene tubularne strukture. Aktivacija trombocita je okidač za degranulaciju jedne od tri vrste granula koje se nalaze u njihovom sastavu: α granule (koje su najbrojnije), guste granule i lizozomi. Pri kontaktu sa povređenim endotelnim ćelijama, trombociti se aktiviraju i oslobađaju mnoštvo ključnih bioaktivnih medijatora – faktora rasta, kao što su PDGF, VEGF, TGF, EGF. Deset minuta nakon stvaranju krvnog ugruška, trombociti počinju da otpuštaju ove proteine, i to tako da ih se 95% izluči u prvi sat. Imajući u vidu dužinu života trombocita (do 10 dana), oni će u tom periodu naknadno sintetisati i otpuštati dodatne količine proteina. Kako direktan uticaj trombocita u funkciji vremena počinje da opada, makrofagi koji su došli u prostor rane privučeni trombocitima, preuzimaju odgovornost za regulaciju procesa zarastanja, sekrecijom svojih medijatora (137).

Mnoštvo preparata trombocitnih koncentrata koji se nalaze u kliničkoj upotrebi, imaju svoje mesto u mnogim oblastima medicine, naročito u oralnoj i maksilofacijalnoj hirurgiji, plastičnoj hirurgiji (137), ortopediji i sportskoj medicini (138).

Osnovna ideja koja spaja ovu izuzetno heterogenu grupu preparata jeste u tome da se centrifugiranjem krvi, ekstrahuju svi elementi koji će pospešiti proces zarastanja i tkivne regeneracije, naročito trombociti (kao izvor faktora rasta), fibrin (kao matriks), i u nekim slučajevima, leukociti. Normalan, prosečan krvni ugrušak sadrži blizu 95% eritrocita, oko 5% trombocita i manje od 1% leukocita, i mnoštvo fibrinskih niti (137). U literaturi se mogu naći prilično konfuzni i kontroverzni podaci o tome kakav je sastav različitih preparata trombocitnih koncentrata (139, 140).

Oralna implantologija, maksilofacijalna rekonstrukcija, regenerativne periodontalne procedure - sve one su direktno zavisne od uspešnosti procesa koštane regeneracije. Mnoge studije pokazale su efikasnost faktora rasta u promociji ćelijske proliferacije, diferencijacije, hemotakse i sinteze ekstracelularnog matriksa tokom zaceljivanja tkiva (141, 142).

Razvoj ovih preparata počeo je mnogo ranije nego što se to danas uobičajeno misli.

U oblasti transfuziologije, koncentрати trombocita koristili su se, u početku, kod prevencije i terapije krvarenja izazvanih ozbiljnim trombocitopenijama koje su često uzrokovane

medularnom aplazijom, akutnom leukemijom ili značajnim gubitkom krvi tokom dugotrajnih hirurških zahvata. Standardni koncentrat trombocita za transfuziju je nazvan *plazma bogata trombocitima* (PRP) i sadrži $0,5 \times 10^{11}$ trombocita po jedinici (139). Upotreba krvnih preparata za zatvaranje rana i stimulaciju zarastanja je počela sa fibrinskim lepkovima, pre više od 40 godina, koji su se sastojali od koncentrovanog fibrinogena (uz upotrebu trombina i kalcijuma za polimerizaciju) (143).

Izraz „plazma bogata trombocitima” (*platelet-rich plasma* – PRP) prvi je koristio Kingsly (144) 1954. godine u svojim eksperimentima koji su se bavili koagulacijom krvi. Klinička, lokalna upotreba ovih preparata počinje u godinama koje slede nakon prve Matrasove publikacije o fibrinskim lepkovima, pod nazivom „trombocitno-fibrinogen-trombinske mešavine”, i bivaju testirani u oblasti oftalmologije, opšte hirurgije i neurohirurgije. Danas fibrinski lepkovi, porekla humane plazme, imaju široku primenu. Autologni fibrinski lepkovi su najbolji izbor sa stanovišta izbegavanja rizika transmisije krvno prenosivih bolesti, ali je njihova upotreba krajnje limitirana zbog veoma kompleksnog i skupog procesa proizvodnje (145).

Trombocitni preparati korišćeni su početku samo kao tkivni adhezivi: trebalo je da trombociti samo da pružaju potporu polimerizaciji fibrina, i na taj način potpomognu efikasnije zatvaranje rane. Prvi kliničar koji je pokazao da koncentrat trombocita promovisu zarastanje rane je Knighton, 1986. godine. On je koristio naziv „faktori zarastanja rana izvedeni iz trombocita” (*platelet-derived wound healing factors* – PDWHF) za preparat koji se dobijao postupkom dvostrukog centrifugiranja (146).

Upotrebu koncentrata trombocita sa ciljem stimulacije zarastanja i zamene fibrinskog lepka, u oblasti oralne i maksilofacijalne hirurgije, prvi je opisao Whitman, sa saradnicima (147).

Do 1998. godine, razvoj trombocitnih preparata išao je prilično sporo, ali tada Marx sa saradnicima objavljuje svoj rad na temu preparata koji naziva „plazma bogata trombocitima – PRP” (*platelet rich plasma*) (148), i od tada kreće eksplozija radova u literaturi, te razvoja potpuno različitih metodologija i preparata, koji se svi označavaju tim istim imenom (mada to nije uvek bio slučaj). Isto tako, isključivo iz komercijalnih razloga, neke kompanije daju drugačija imena svojim preparatima, mada su ona, po sastavu i biološkim karakteristikama, sva odgovarala već postojećim imenima, kao što su PRP i sl. (137). Došlo je do potpune konfuzije u literaturi koja otežava rad, kliničku primenu, evaluaciju efekata i dalji razvoj ovih preparata, a taj trend traje još i danas.

Kompanija Endoret, Victoria, Biotechnology Institute iz Španije, po metodologiji Anitue i saradnika, 1999. godine izbacuje protokol za izradu plazma bogata faktorima rasta – PRGF-a (*plasma/preparation rich in growth factors*) koji se, uz manje izmene, i danas koristi. Iste godine firma Alleroed iz Danske, pod komercijalnim imenom Vivostat PRF, promovise tehniku za izradu preparata koji je po sastavu, u stvari PRP (137).

Godine 2000, Choukroun sa saradnicima razvija protokol za izradu trombocitnih preparata koji su poznati pod imenom fibrin bogat trombocitima – PRF (*platelet rich fibrin*).

Novi koncept izrade preparata CGF (*concentrated growth factors*), predstavio je Sacco, 2006. godine, sa nešto drugačijim brojem obrtaja centrifuge u odnosu na Choukrounov protokol, navodeći da se tako dobijaju preparati većih dimenzija, mehanički boljih karakteristika i sa većim sadržajem faktora rasta (137).

Prvu klasifikaciju ovih preparata predlaže Dohan Ehrenfest sa saradnicima, 2009. godine, i to u četiri osnovne grupe, vodeći se pri tome sa dva osnovna kriterijuma: celularnim sadržajem preparata i arhitekturom fibrinskih vlakana (139).

Godine 2013, Tunali sa saradnicima predstavlja svoj preparat T-PRF (*titanium prepared PRF*), koji se priprema u titanijumskim epruvetama, jer su autori smatrali da titanijum u većoj meri aktivira trombocite nego staklo ili plastika, te da su ovako dobijeni preparata efikasniji u kliničkoj primeni (149).

Choukroun sa saradnicima, 2014. godine, uvodi modifikaciju svog originalnog protokola za izradu PRF-a i preparat naziva A-PRF (*advanced PRF*), u smislu smanjenja broja obrtaja centrifuge (150). Naknadno je skraćivanjem vremena centrifugiranja razvijen i preparat A-PRF + (151).

Godine 2015, Mourao objavljuje procedure za izradu i-PRF-a, tečne forme PRF preparata (152). Pozitivni efekti preparata i-PRF-a su do sada potvrđeni samo na *in-vitro* studijama (153, 154). Oni tek treba da budu potvrđeni studijama na životinjama i ljudima.

Ove godine (2018), Choukroun ponovo uvodi novine u protokole izrade, sada i-PRF, i ovaj put sa smanjenjem broja obrtaja centrifuge, a produžavanjem vremena centrifugiranja (155).

U literaturi koja je objavljena u ovoj oblasti, postoji izražena nedoslednost. Različiti preparati se često obeležavaju istim imenom, i obrnuto, isti preparat se obeležava različitim nazivom (156). Na primer, većina ovih produkata se u literaturi naziva PRP, što nam ne dozvoljava da na pravi način razlikujemo mnogobrojne sisteme i protokole za njihovu pripremu

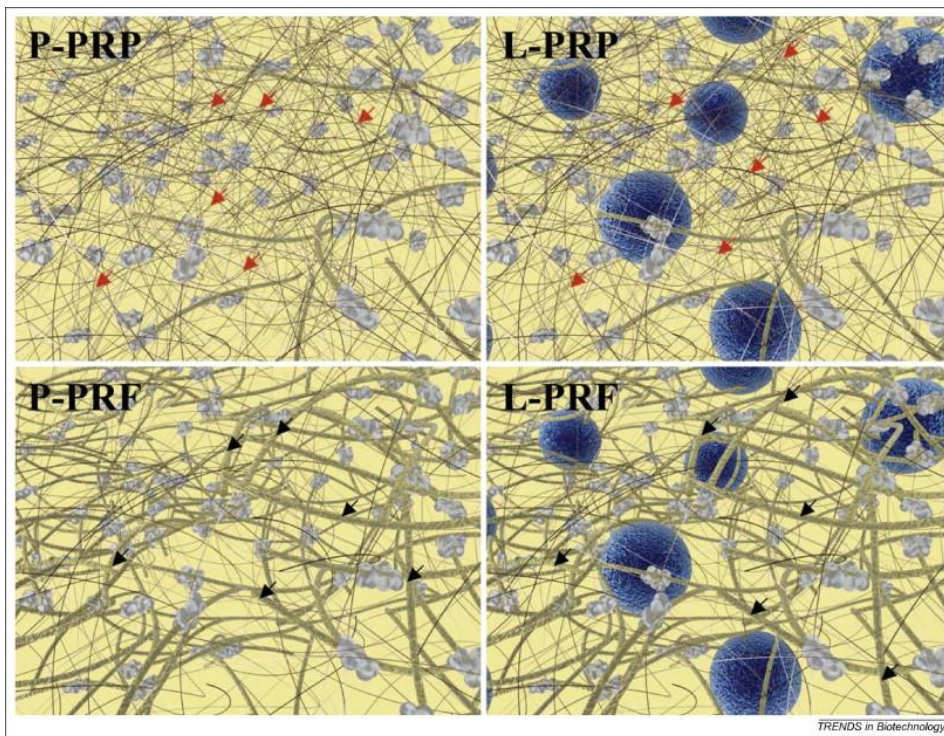
(139), pa zbog toga imamo mnoštvo literature koju je teško pregledati i uporediti na pravi način, i kontradiktorne objavljene rezultate. Konfuziji u vezi sa preparatima trombocita doprinosi i neadekvatna metodologija analize njihovog sastava, koja se može uočiti u dostupnoj literaturi (156).

1.5.1. KLASIFIKACIJA KRVNIH PREPARATA

Dohan je prepoznao potrebu za uvođenjem jedinstvene klasifikacije i terminologije ovih preparata sa stanovišta nauke, te je predložio podelu ovih preparata u četiri osnovne kategorije, na osnovu ćelijskog sadržaja i arhitekture fibrinskih vlakana (Slika 1) (139):

1. P-PRP: trombocitima bogata plazma (*pure platelet –rich plasma*)
2. L-PRP: leukocitima i trombocitima bogata plazma (*leukocyte and platelet-rich plasma*)
3. P-PRF: trombocitima bogat fibrin (*pure platelet-rich fibrin*)
4. L-PRF: leukocitima i trombocitima bogat fibrin (*leukocyte and platelet rich fibrin*)

Prilikom izrade ove klasifikacije, autori su se vodili idejom da terminologija mora biti jednostavna, precizna i pragmatična i da trebalo da se izbegnu komercijalni interesi, te da ostane naučno homogena. Ova klasifikacija je široko prihvaćena u naučnoj javnosti, citirana i valorizovana kroz multidisciplinarni konsenzus, otkada je objavljena 2012. godine (156). POSEIDO (Periodontology, Oral Surgery, Esthetic and Implant Dentistry Organization) je koristi u svim svojim publikacijama o ovoj temi od 2013. (157).



Slika 1. Shematska ilustracija matriksa i ćelijske arhitekture sve četiri kategorije trombotičnih koncentrata (plavi krugovi su leukociti, žute braon linije su fibrinska vlakna, trombociti su sivi) (139)

Sve raspoložive tehnike za izradu PRP preparata imaju neke zajedničke osobine: krv se prikuplja u epruvete koje sadrže antikoagulans, neposredno pre ili tokom operacije, i odmah se centrifugira. Prvi korak centrifugiranja služi da razdvoji krv u tri sloja: na dnu je sloj eritrocita (RBC), acelularna plazma je gornji sloj (PPP, *platelet-poor plasma*) i u sredini je *buffy coat* koji sadrži koncentrovane trombocite. Sledeći korak se razlikuje u brojnim protokolima, koji svi imaju za cilj da izdvoje srednji *buffy coat*. Najzad, ovaj sloj bogat trombocitima, aplikuje se špricom i iglom na mesto delovanja u tkivu, zajedno sa trombinom i/ili kalcijum-hloridom (ili nekom sličnom supstancom) koji služe da aktiviraju trombocite i indukuju polimerizaciju fibrina (139).

Kod grupa PRF preparata, krv se prikuplja u epruvete bez antikoagulansa i odmah se centrifugira. Odigrava se prirodan proces koagulacije koji omogućava lako odvajanje trombocitima (i leukocitima) bogatog fibrinskog ugruška, bez potrebe za dodavanjem bilo kojih biohemijskih modifikatora krvi. Međutim, mnogi proizvođači koriste iste ili slične nazive za preparate koji su biološki potpuno različiti, te im je i klinička efikasnost u značajnoj meri drugačija.

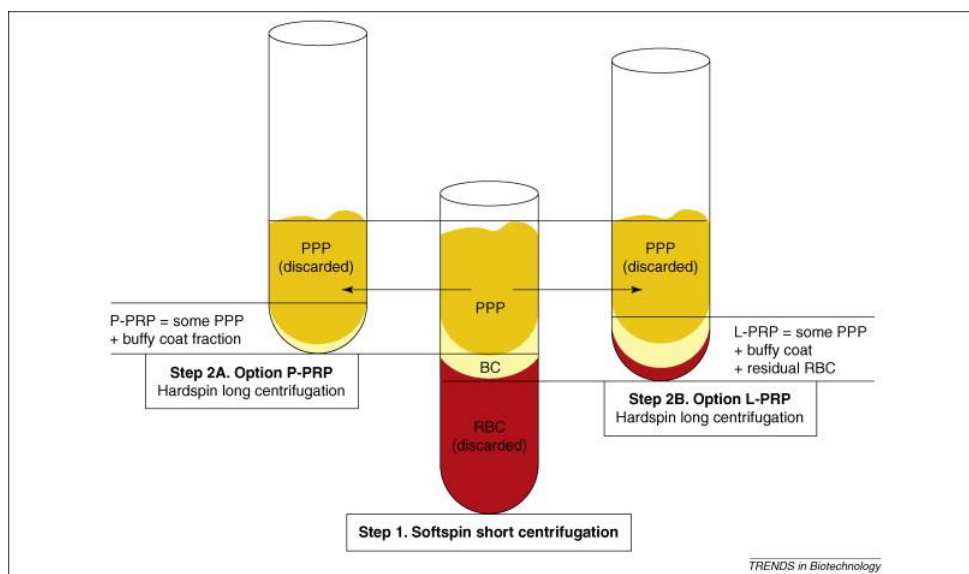
Sama tehnologija izrade je veoma raznovrsna u različitim radovima za preparate, koji se nazivaju istim imenom. Na primer, za izradu PRF preparata možemo naći preporučen broj obrtaja centrifuge od 460- 3200/min. Moramo imati na umu da ne smemo posmatrati izolovano podatak broja obrtaja, već moramo da ga posmatramo zajedno sa karakteristikama centrifuge koja se koristi. Naime, ono što određuje karakteristike dobijenog preparata je intenzitet centrifugalne sile kojoj je krv u epruveti izložena, a ne samo broj obrtaja. To znači da kod različitih uređaja, isti intenzitet sile postizemo sa različitim brojem obrtaja. Stoga bi bilo svrsishodnije da se prilikom opisa protokola izražava intenzitet centrifugalne sile, ali to najčešće nije slučaj; ako je i navedena sila, ona veoma varira u različitim radovima (npr. za PRF 300-460 g) (139).

1.5.1.1. P-PRP

Ovi preparati su prvi počeli da se primenjuju kao dopuna klasičnim trombocitnim preparatima u transfuziologiji i prvi su se primenjivali u oblasti maksilofacijalne hirurgije (148, 158).

Prva metoda njihove proizvodnje podrazumevala je proizvodnju putem plazmafereze koja se odigrava u ćelijskom separatoru na koji pacijent može biti direktno priključen, ili se na aparat priključuje kesa sa krvlju pacijenta, kojoj je dodat antikoagulans. Ovi uređaji koriste metodu diferencijalnog ultracentrifugiranja (oko 3000g). Komponente krvi, kao što su trombociti, leukociti i eritrociti, odvajaju se od plazme i mogu se, u zavisnosti od sistema, ponovo vratiti pacijentu. U pitanju je skupa i komplikovana procedura koja zahteva velike prostorne kapacitete, a neretko i prisustvo hematologa. Primena ove metoda u svakodnevnoj oralno hirurškoj kliničkoj praksi, ostaje veoma retka (139).

Bazični princip pripreme P-PRP-a (slika 2) podrazumeva centrifugiranje trombocita tako da padnu na dno epruvete, i na taj način se odvoje od gornjih slojeva. Povećavanjem centrifugalne sile (broja obrtaja, prečnik centrifuge, nagib epruvete u aparatu) i dužim centrifugiranjem, u dobijenom sloju nalazi se veći broj leukocita, što nije povoljno za sve kliničke aplikacije. Iako ne postoji konsenzus po pitanju optimalnog sastava PRP-a za zarastanje, neki autori zagovaraju teoriju da različitim vrstama tkiva odgovara koncentrat faktora rasta različitog sastava. Danas je rasprostranjena upotreba PRP preparata u oblasti terapije koštanih defekata, osteohondralnih defekata i artritisa (159).

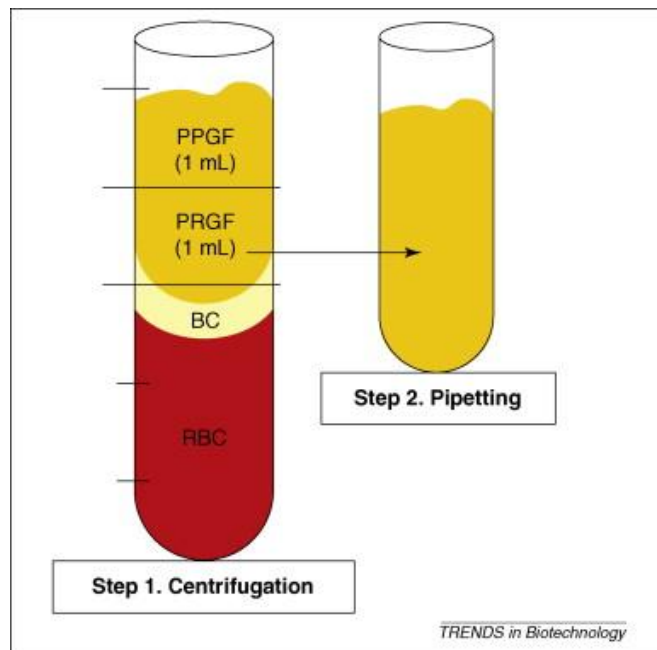


Slika 2. Klasičan protokol za izradu PRP preparata
podrazumeva centrifugiranje u dve faze (139)

Godine 1999, istraživač Anitua opisao je protokol za izradu PRGF-a - plazme bogate faktorima rasta, ali kasnije, istom preparatu menja naziv u „preparat bogat faktorima rasta” (141). Prema ovom protokolu, krv pacijenta, nakon centrifugiranja (slika 3), karakteriše stvaranje tri sloja u epruveti: donji sloj eritrocita, središnji *buffy coat* i gornji sloj acelularne plazme. Gornji sloj acelularne plazme se naziva „plazma siromašna faktorima rasta” –PPGF (*plasma poor in growth factors*) i ona se uklanja pažljivim pipetiranjem, dok se donji sloj naziva „plazma bogata faktorima rasta” – PRGF (*plasma rich in growth factors*). Sloj PRGF-a se prikuplja i zatim se u njega dodaje 10 % rastvor kalcijum-hlorida, da bi se indukovala polimerizacija fibrina; nakon 15-20 min se formira nestabilan gel PRGF-a koji odmah mora da se upotrebi. Jedna od najvećih zamerki ovoj metodi je, svakako, nepreciznost prilikom odvajanje sloja PPGF-a i PRGF-a koja se odvija samo pod kontrolom oka (139). Postoje određene nedoslednosti u Anituinom protokolu; naime, prema njegovoj prvoj verziji upotrebljavao se i središnji *buffy coat* koji sadrži trombocite i leukocite, dok se kasnije izbacuje upotreba *buffy coata* u ovom preparatu (141). Upravo u tom sloju nalazi se najveći broj leukocita, i određen broj trombocita, tako da ovaj protokol za rezultat ima preparat bez prisustva leukocita i sa manjom koncentracijom trombocita od ostalih PRP preparata (160).

Anituin PRGF je jeftin protokol, ali ergonomski nekomforan i sa vrlo varijabilnim rezultatima sadržaja očuvanih leukocita i trombocita (139).

Pošto je dobijeni preparat u tečnom obliku, našao je svoju primenu u oblasti sportske medicine, ili u aplikaciji na površinu implantata pre njegove ugradnje (iako je efekat ove procedure pod znakom pitanja); uz dodatak kalcijum-hlorida, može se dobiti forma fibrinskog gela koji je delikatan i nestabilan, i može se koristiti za prekrivanje rane, slično fibrinskom lepku (160).



Slika 3. Protokol za izradu PRGF preparata (139)

Uopšteno govoreći, koncentri trombocita iz ove grupe preparata sadrže nekoliko fundamentalnih proteina–faktora rasta koji se oslobađaju iz trombocita da bi inicirali zarastanje rane. Tu spadaju izomeri PDGF, TGF β 1 i TGF β 2, vaskularni endotelijalni faktor rasta i epitelijalni faktor rasta, interleukin, trombocitni faktor angiogeneze, *insulin-like* faktor rasta.

PRP preparati pomažu u stimulaciji angiogeneze u ranim fazama. Privlačenje ostalih faktora rasta predstavlja odskočnu dasku za regeneraciju tkiva i brzi oporavak mesta sa nedovoljnim dotokom kiseonika (161).

Ovo je „prva generacija” trombocitnih koncentrata koja se široko upotrebljava u različitim oblastima regenerativne medicine, iako sadržaj antikoagulantnih materija povlači sa sobom negativne efekte u pogledu sprečavanja normalnog procesa aktivacije koagulativne kaskade, koja je veoma važna za tkivno zarastanje (162).

1.5.1.2. L-PRP

Preparatima iz ove grupe se pripisuje sposobnost stimulacije angiogeneze, hemostaze, osteogeneze i uloga u sprečavanju razvoja infekcije na mestu aplikacije (163, 164).

Ovo je takođe prilično heterogena grupa preparata, i u literaturi se može naći više metoda koje rezultiraju njihovom pripremom. Većina ovih protokola podrazumeva postupak dvostrukog centrifugiranja, uz dodatak sredstava koja treba da indukuju polimerizaciju fibrina (139). Nakon prvog centrifugiranja, odvajaju se gornja dva sloja od donjeg sloja, u kome su eritrociti i prenose u drugu epruvetu u kojoj se ponovo centrifugiraju. Nakon drugog centrifugiranja, odbacuje se gornji sloj pipetiranjem pod kontrolom oka, a središnji sloj koji sadrži leukocite, trombocite i fibrinogen, sa dodatkom bovinog trombina i kalcijum-hlorida ili kalcijum-glukonata i liofiliziranog pročišćenog batroksobina, aplikuje se u formi gela. Koncentracija faktora rasta je 6-8 puta veća u ovim preparatima nego u krvi pacijenta (165). Zamerka ovoj grupi metoda je što se dobija mala količina preparata u odnosu na uzetu krv, i u velikoj meri sastav preparata zavisi od osobe koja ga pravi, te zapravo nikada nismo sigurni u pravi sastav finalnog produkta (139).

Sa željom da se prevaziđu ovi problem, razvijeni su automatizovani sistemi za izradu ovih preparata, koji koriste optičke čitače i ćelijske separatore za razdvajanje slojeva unutar epruvete. Ovi protokoli omogućavaju dobijanje većih količina gotovog preparata, sa daleko bolje definisanim sastavom, ali zahtevaju skupu i robusnu opremu, i ostaje nejasno u kojoj meri su ćelije očuvane. S obzirom na to da se u proizvodnji ovih preparata može koristiti trombin bovinog porekla, prisutna je opasnost od imunoloških reakcija (166).

Mnoge studije potvrdile su, generalno, sposobnost PRP preparata da stimulišu proliferaciju ćelija i to osteoblasta, fibroblasta, ćelija periodontalnog ligamenta, hondrocita i koštanih mezenhimalnih stem ćelija. Istovremeno, postoje studije koje imaju suprotne rezultate (167). Ovo je verovatno zbog toga što različiti protokoli za rezultat imaju preparate sa značajnim razlikama u broju trombocita (139). Takođe, manjkavost ove metode je što su preparati PRP-a efikasni samo kratak period nakon primene. Kliničke studije su pokazale da trombocitni preparati mogu da skraćuju vreme postoperativnog oporavka, smanjuju postoperativni edem i bol, ubrzavaju zarastanje mekih tkiva i kratkoročno podstiču koštanu regeneraciju (168). Mnogi preparati iz porodice PRP preparata nisu pogodni (komplikovana priprema, skupa oprema) za svakodnevnu primenu u stomatološkim ordinacijama, ali su interesantna zamena za fibrinske lepkove u mnogim oblastima hirurgije, pogotovu ako se koriste sa ciljem unapređenja zarastanja kožnih rana (169).

Velika prednost PRP rastvora je što su u tečnom obliku pre aktivacije, te se mogu injektovati u brojnim kliničkim aplikacijama u sportskoj medicini i ortopediji (138).

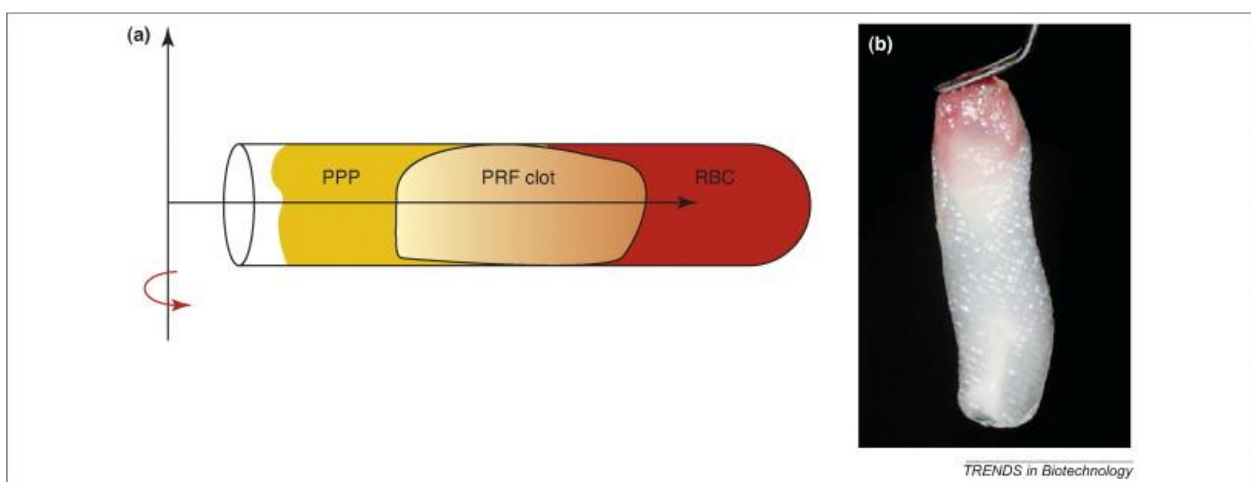
1.5.1.3. P-PRF

Preparati iz ove kategorije se takođe dobijaju dvostrukim centrifugiranjem. Za prvo centrifugiranje koriste se epruvete sa dodatim antikoagulansom i gelom za separaciju. Gornja dva sloja se nakon prvog ciklusa centrifuge odvajaju pipetiranjem i prebacuju u epruvete sa kalcijum-hloridom, u čijem prisustvu se obavlja drugo centrifugiranje. Nakon završetka drugog ciklusa, lako se odvajaju stabilni PRF ugrušak.

Protokol je sličan Anituinom PRGF protokolu, ali je finalni produkt gušći i stabilniji. Visoka cena ga čini neprivlačnim za svakodnevnu kliničku primenu (139).

1.5.1.4. L-PRF

Najpoznatiji predstavnik ove grupe je svakako Choukrounov PRF protokol, prvi put opisan 2001. godine. Prema ovom protokolu, dobijaju se trombocitni koncentracije bez dodataka ikakvih materija za sprečavanje koagulacije ili želifikaciju. Od njegove pojave do danas, ovi preparati su našli široku primenu u gotovo svim oblastima stomatologije, i postoji veoma mnogo dokaza u literaturi koji govore u prilog njihove efikasnosti u menadžmentu ekstrakcionih alveola, gingivalnih recesija, infrakoštanih parodontalnih džepova, procedurama elevacije poda maksilarnog sinusa (162).



Slika 4. PRF preparat (139)

Venska krv pacijenta prikuplja se u suve staklene epruvete, bez dodataka bilo kakve hemikalije, i centrifugira se malim brojem obrtaja. Nakon centrifugiranja, formiraju se tri sloja: donji sloj eritrocita, gornji sloj acelularne plazme i srednji sloj čini PRF ugrušak (Slika 4). PRF se sastoji od jakog fibrinskog matriksa kompleksne trodimenzionalne arhitekture, u kojoj je koncentrisan najveći broj leukocita i trombocita iz uzete krvi (170).

Ovako dobijen preparat može se direktno aplikovati u predeo rane, i može se mešati sa nekim od materijala za graftovanje ili komprimovati u membranu ili cilindar koji se postavlja u ekstrakcionu alveolu (151).

L-PRF ugrušak sadrži većinu trombocita i polovinu leukocita koji su bili u uzetoj krvi. Trombociti su u velikoj meri očuvani, aktivirani i služe kao cement koji ojačava polimerizovani fibrinski matriks (171). Leukociti (većina od njih su limfociti) se nalaze unutar fibrinske mreže, kao i trombocitni faktori rasta. Ovakva struktura omogućava ovim preparatima da postepeno otpuštaju faktore rasta i duže od sedam dana. *In vitro*, ovi preparati stimulisali su proliferaciju ćelija, kao što su fibroblasti, keratinociti, preadipociti, osteoblasti, koštanih mezenhimalnih stem ćelija, kao i diferencijaciju koštanih ćelija (12, 160), čak i nervnih ćelija (172). Zbog svoje specifične arhitekture i sadržaja ćelija, velike količine medijatora unutar snažnog prirodnog fibrin, L-PRF preparat se smatra za optimizovan prirodan krvni ugrušak (171).

Za razliku od PRP-a, PRF se ne razgrađuje brzo nakon aplikacije, nego se njegov jak fibrinski matriks lagano remodeluje, kao i prirodni krvni ugrušak. Broj trombocita i leukocita u ovim preparatima je visok, a važno je napomenuti i da oni ostaju očuvani tokom pripreme preparata. Trombociti bivaju aktivirani u toku procesa, što dovodi do značajnog oslobađanja faktora rasta iz njih i iz leukocita. Takav njegov sastav omogućava da se iz njega, polako i kontinuirano, oslobađaju faktori rasta (PDGF, TGF, VEGF, IGF) kroz period od 7-14 dana (170, 173).

Prilikom izrade membrane od ovih preparata, ne treba zapostaviti eksudat koji zaostane nakon presovanja preparata; u njemu se nalaze određene količine faktora rasta i proteini kao što su vitronektin, fibronektin i ovaj eksudat se može iskoristiti da se hidrira material za graftovanje, ispere operativno polje ili kao medijum u kome se čuvaju autologni graftovi. L-PRF predstavlja i barijeru između ekstrakcione rane i oralne duplje, te sprečava da osmotske promene u ustima utiču na proces zarastanja rane u najranijoj fazi, te stimulišu formiranje granulacionog tkiva (174).

Fibrinski L-PRF ugrušak često se opisuje kao „optimizovan” krvni ugrušak. Ovo zapravo važi, manje-više, za sve „kvalitetne” preparate koncentrovanih trombocita (138).

L-PRF preparati su pravi odgovor na zahteve oralne i maksilofacijalne hirurgije, jer se ovi ugrušci i/ili membrane koje se od njih prave, po volumenu i obliku, lako kombinuju sa najvećim brojem hirurških tehnika (kao materijal za augmentaciju, kao kombinacija sa nekim drugim biomaterijalom ili kao zaštitna membrana za zarastanje). Te membrane su dovoljno čvrste, a i polako otpuštaju faktore rasta kroz duže vreme (169).

Struktura fibrinske mreže i sadržaj leukocita od presudnog su značaja u oslobađanja faktora rasta iz trombocitnih koncentrata (160, 171, 173). U PRP-ju se formira nestabilan matriks koji se razgrađuje za manje od pet dana, i to rezultira brzim oslobađanjem faktora rasta. PRF preparati imaju jaču strukturu fibrinske mreže koja ostaje intaktna i duže od sedam dana, što rezultira oslobađanjem faktora rasta kroz duži period, jer ta struktura pruža zaštitu ovih faktora od proteolize (172).

CGF je razvio Sacco 2006. godine, i on pripada familiji PRF preparata. Njegovi tvorci su tvrdili da se njihovom metodologijom, koja se razlikuje od Choukrunovog protokola po broju obrtaja centrifuge (aparatus Medifuge je patentiran za pripremu ovih preparata), dobija preparat koji je superiorniji od Choukrunovog u veličini, gustini i količini faktora rasta u njemu (175).

Imajući u vidu sve prethodno rečeno, upotreba preparata trombocitnih koncentrata se čini kao interesantna mogućnost u optimizaciji zarastanja koštanih i mekih tkiva nakon ekstrakcije zuba (175). Krvni preparati koji sadrže koncentrovane faktore rasta, danas se koriste u velikoj meri, sa ciljem da se skрати interval između ekstrakcije zuba i/ili procedure augmentacije alveolarnog grebena i implantacije, kao i da se poboljša uspeh implantološke terapije. Pretpostavlja se da bi njihova upotreba mogla biti uspešna u zarastanju autotransplantiranih zuba (176). Postoje brojne kliničke studije koje izveštavaju o povoljnom uticaju ovih preparata u postekstrakcionom period, u smislu brže epitelizacije mekih tkiva, smanjenja bolova, otoka i trizmusa, bržeg formiranja koštanog tkiva (177). Ali, nasuprot ovome, postoje i studije koje nisu pronašle nikakav benefit od samostalne upotrebe ovih preparata (59, 178).

1.5.2. BIOLOŠKE KARAKTERISTIKE KRVNIH PREPARATA

Postoji mnoštvo opisanih tehnika za pripremu autolognih krvnih preparata; ipak, njihova upotreba i efikasnost su nejasni, jer svaka od ovih metoda dovodi do izrade različitog produkta, sa različitom biologijom i potencijalnim indikacijama za upotrebu (139). Još uvek nema dovoljno kliničkih studija koje bi pokazale koji je od ovih mnogobrojnih preparata na tržištu, najefikasniji za određenu kliničku aplikaciju (179).

Za pripremu nekih vrsta trombocitnih koncentrata, potrebna je dodavati antikoagulanse i aktivator (PRP, PRGF), ali postoje i oni u koji su u potpunosti autologni, odnosno, bez dodataka bilo koje strane materije (PRF, CGF). Kao u načinu pripreme, preparati se razlikuju i u svojim biološkim karakteristikama. PRP i PRGF su preparati sa relativno kratkim delovanjem, jer aktivator koji im se dodaje prilikom pripreme, indukuje brzu degranulaciju trombocita, i većina njihovih faktora rasta se oslobađa u prvom danu primene. Za razliku od njih, preparati koji se prave bez dodatka aktivatora, otpuštaju faktore rasta mnogo sporije, degranulacija trombocita se daleko duže odvija, pa se oslobođeni faktori rasta ugrađuju u fibrinski matriks i odatle se oslobađaju i ostvaruju svoje delovanje u dužem vremenskom periodu, do 14 dana- PRF (najveće količine TGF β 1 se oslobađaju sedmog dana, a PDGF-AB tek četrnaestog (59).

PRP ima najviše vrednosti u oslobađanju VEGF i TGF β 1 osam sati od pripreme, PRF najviše oslobađa ove faktore tek sedmi dan, dok ih IGF1 oslobodi skoro u potpunosti u prvih osam sati, a zatim još po malo, u sledeća tri dana (173). Razvoj materijala, kao pomoćnih sredstva u hirurgiji za lokalnu stimulaciju zarastanja rane, predstavlja važnu oblast u istraživanjima biomaterijala i modernoj farmakologiji. U početnoj fazi zarastanja učestvuju mnogi činioci, pre svega, trombociti, leukociti, fibrinski matriks i mnogi faktori rasta. Svi oni deluju sinergički u fazi koagulacije krvi, i logično je što su proizvedeni mnogi preparati koji su pokušali da imitiraju ove prirodne mehanizme, sa ciljem da poboljšaju zarastanje hirurške rane (156).

Ipak, princip delovanja „preparata koncentrovanih trombocita” često je pogrešno interpretiran u svetlu jednog jedinog magičnog faktora - faktora rasta. Faktori rasta su proteini koji imaju ulogu u regulaciji kompleksnih procesa zarastanja rana (24). Imaju uticaj na ćelijsku migraciju, diferencijaciju i ćelijsku proliferaciju i angiogenezu u procesu regeneracije tkiva, utičući jedni na druge u strogo određenom i regulisanom vremenski i prostorno određenom redosledu. Imaju, takođe, ulogu mitogenih i angiogenih signala u veoma ranoj fazi koštanog zarastanja. Ove supstance se nalaze, uglavnom, u krvnoj plazmi i u trombocitima (32, 177, 180).

Oduševljenje faktorima rasta često dovodi do toga da se zaboravi ključna uloga drugih aktera, prisutnih u ovim krvnim produktima; za mnoge istraživače bilo je potrebno da prođu godine dok nisu prihvatili važnu ulogu fibrina i leukocita u ovim preparatima, iako postoje studije koje ističu kao važnu ulogu leukocita u PRP-u, zbog njihovog delovanja u sprečavanju infekcije i u imunološkoj regulaciji (181). Osim ovih dejstava, leukociti oslobađaju velike količine VEGF-a. (139).

Postoje određeni dokazi o ulozi monocita u angiogenezi i koštanoj regeneraciji; oni stimuliraju vaskularizaciju, regeneraciju koštanog tkiva i produkciju VEGF-a. U novije vreme potvrđeno je i da produkuju BMP-2 (137). Vodeći se tom idejom Choukroun izbacuje novi protokol za proizvodnju PRF-a, tzv. A-PRF (advanced PRF), koji treba da sadrži veći broj monocita; takođe bi trebalo da ima jače dejstvo na regeneraciju mekih tkiva, veće oslobađanje BMP-a, jaču stimulaciju vaskularizacije i pojačano oslobađanje citokina nego kod L-PRF-a (150). Ovi zaključci su rezultat *in vitro* studija, koje čak nisu jedinstvene ni u protokolu izrade i-PRF-a, tako da njihova valorizacija na životinjskim modelima i u kliničkim studijama tek predstoji.

Kada govorimo o koštanoj regeneraciji, u oblasti oralne i maksilofacijalne hirurgije, preparati sa većim sadržajem leukocita nametnuli su se gotovo kao neprikosnoveni; PRP je, uglavnom, marginalizovan zbog visoke cene, komplikovanijeg procesa izrade, upotrebe materijala stranog porekla i slabijeg efekta u koštanom zarastanju. Međutim, u drugim oblastima medicine, situacija je nešto komplikovanija, pogotovu u oblasti sportske medicine i ortopedije, kada je poželjno da preparat bude u tečnom stanju da bi mogao da se aplikuje na željeno mesto. Postoje zagovornici teorije da je prisustvo leukocita u ovim preparatima štetno i da ima negativno dejstvo na terapijski efekat, zbog stimulacije procesa inflamacije. Sa druge strane, čuju se i stavovi da je prisustvo leukocita neophodno u ovim preparatima, kako bi se osigurao dovoljan nivo faktora rasta u njima, kao i antidoloroznih efekata, i njihova sposobnost u borbi protiv mikroorganizama. Za sada nema objavljenih podataka koji bi jasno dokazali njihov uticaj u ovim preparatima. Ali, njihov efekat verovatno zavisi od toga koja od leukocitnih populacija je u njihovom sastavu (limfociti, monociti, granulociti), u kom broju i u kakvom stanju (proces centrifugiranja može da ih ošteti ili čak potpuno uništi, kada je realno očekivati da nema od njih nikakvog benefita, već naprotiv da će samo intenzivirati inflamatorne procese na mestu aplikacije). U svakom slučaju, stručna i naučna javnost i dalje nije postigla konsenzus u vezi sa tim pitanjem(138).

Gustina fibrinskog matriksa i njegova arhitektonika, takođe su ključni parametri kada govorimo o jednom trombocitnom koncentratu. Gustina fibrinske mreže je determinisana koncentracijom fibrinogena tokom preparacije. Koncentracija fibrinogena značajno varira kod različitih protokola. Mnogi protokoli dovode do stvaranja ređeg fibrinskog gela koji je pogodan za lakšu aplikaciju preparata na mesto primene, ali ne daje pravu podršku rani koja zarasta. S druge strane, gusta fibrinska mreža znači da se trombocitni koncentrat može smatrati biomaterijalom, a da fibrinski matriks, sam po sebi, može imati potencijal za stimulisanje

procesa zarastanja rane. Trombin aktivira fibrinogen, što dovodi do polimerizacije u fibrin. Ali, vlakna fibrina se mogu grupisati u dve različite biomehaničke strukture: u kondenzovanu tetramolekularnu strukturu, ili u trimolekularnu strukturu. Tetramolekularna struktura je rezultat drastične aktivacije i polimerizacije (npr. zbog visokih doza trombina), koja vodi do stvaranja guste fibrinske mreže, slične fibrinskom lepku, što nije povoljno sa stanovišta delovanja citokina i celularne migracije. U suprotnom, lagana fiziološka polimerizacija fibrina vodi većem postotku trimolekularne strukture, koja dovodi do stvaranja fleksibilne fibrinske mreže koja će pružiti potporu ćelijskoj migraciji i omogućiti delovanje citokina. U P-PRP protokolima, fibrinogen uglavnom potiče od aktivacije α granula i konačna koncentracija fibrina je mala, dok se prema drugim protokolima dobijaju preparati u čijem je sastavu i fibrinogen iz cirkulišuće krvi, te mu je koncentracija veća, što dovodi do stvaranja mnogo snažnije fibrinske mreže (139).

Koncentrati trombocita daleko su kompleksniji produkti od klasičnih farmaceutskih preparata, jer njihovi klinički efekti zavise od razlika u sastavu krvi svakog pojedinačnog pacijenta i prisustva brojnih sastojaka od kojih mnogi nisu još ni ispitani. Preparati koncentrata trombocita su, u suštini krv, te je njihova biologija kompleksna, kao i sama krv. Ovi produkti su živi biomaterijali, i njima je teže rukovati i evaluirati rezultate njihove primene, nego u slučaju sintetičkih materijala (156).

Činjenica da L-PRF preparati sporije otpuštaju faktore rasta od PRP-a, prvobitno je objašnjavana sposobnošću fibrinskog matriksa da drži proteine unutar svoje mreže i odatle ih postepeno otpušta, kao i time da ovi preparati sadrže veći broj ćelija koje naknadno oslobađaju faktore rasta. Kasnije je ukazano i na veoma važnu ulogu leukocita u imunološkom odgovoru, odnosno, u njihovoj sposobnosti da regrutuju i usmeravaju različite tipove ćelija tokom procesa zarastanja (162). Prisustvo makrofaga je neophodno za proces remodelovanja kosti. Bez ovih ćelija, kost ima veoma limitiran potencijal za generisanje nove kosti (182). Makrofagi su, takođe, ključni faktor u integraciji biomaterijala u tkivo. Iz ovoga je jasno da je broj leukocita, kao i njihova distribucija kroz matriks PRF preparata u velikoj meri utiče na tkivno zarastanje i reakciju tkiva na materijale, kao što su kolagene membrane i različite vrste materijala za graftovanje, ali tačan mehanizam njihovog delovanja još uvek nije u potpunosti razjašnjen, pa su neophodna dalja istraživanja u ovom području (183).

Isobe i saradnici su 2017. godine, objavili rezultate studije u kojoj su se bavili mehaničkim svojstvima i degradacijom membrana napravljenih od A-PRF, CGF i P-PRP preparata. Oni su ukazali na manjkavost prethodno objavljenih *in vitro* istraživanja, koja su pojednostavljeno simulirali otpuštanje faktora rasta kao prostu difuziju, odnosno, kod kojih nije

uzeto u obzir otpuštanje faktora rasta u kasnijim fazama, kada je ono uslovljeno dinamikom razgradnje fibrinskih vlakana. Stoga je ova grupa istraživača izvršila *in vitro* ispitivanje, simulirajući upravo ovaj process, sa ciljem da se što tačnije prouči dinamika otpuštanja različitih faktora u preparatima trombocitnih koncentrata, spremljenih različitim metodologijama. Oni su utvrdili da između A-PRF-a i CGF-a, u pogledu strukture fibrinskih vlakana i njihove međusobne veze, gotovo da i nema razlike; nasuprot njima fibrinska mreža u P-PRP-u je daleko slabije razvijena, vlakna su tanja i mnogo su labavije međusobno povezana. I proces degradacije A-PRF-a i CGF je takođe gotovo isti, dok se P-PRP membrana razgradila mnogo brže. U svim praćenim mehaničkim parametrima (otpornost na kidanje, tenziona jačina, i sl.) P-PRP je pokazao najslabije karakteristike, dok su ostala dva preparata veoma približna po svojstvima (184).

Novija istraživanja pokazala su da velika centrifugalna sila potiskuje ćelijske populacije na dno epruvete, a tokom pripreme trombocitnih preparata, najčešće se koristi najčešće srednji sloj. Na bazi hipoteze da će redukcija G-sile dovesti do povećanja broja leukocita u PRF matriksu, razvijen je novi protokoli pripreme A-PRF i A-PRF + preparata (150). Neka istraživanja su potvrdila ovu hipotezu i pokazala da se smanjenjem intenziteta centrifugalne sile postiže povećanje u sadržaju leukocita, kao i da je oslobađanje faktora rasta (PDGF, TGF- β 1, VEGF, EGF, IGF) značajno veće u A-PRF-u, u poređenju sa PRP-em ili L-PRF-om. Ista grupa naučnika je utvrdila da se u A-PRF preparatima i veći broj neutrofila, u odnosu na preparate dobijene prethodno opisanim protokolima (162).

Tvorci novijih preparata poput A-PRF (*advanced PRF*) i i-PRF-a (*injectible PRF*) tvrde da oni imaju poboljšane performanse, ali njihov zaključci se zasnivaju samo na *in vitro* istraživanjima. Ovi navodi moraju biti u budućnosti potvrđeni studijama na životinjama i ljudima, koje će sprovesti nezavisni istraživači(185).

S obzirom na to da upotreba krvnih preparata konstantno raste u regenerativnoj dentalnoj medicini i parodontologiji, veoma je važno da se optimizuju protokoli centrifugiranja koji se koriste u svakodnevnoj kliničkoj praksi (162).

Svet trombocitnih koncentrata za hiruršku upotrebu, zapravo je džungla komercijalnih predloga i preparata nejasnog sastava. Pod istim imenom, imamo na raspolaganju po 10, pa čak i više od 10 suštinski različitih biomaterijala. Za PRP preparate se obično smatra da su naprednije forme fibrinskih lepkova, dok se PRF preparati mogu posmatrati kao gusti fibrinski biomaterijali sa biomehaničkim karakteristikama. Gusti fibrinski blokovi mogu služiti kao

biološki matriks za zarastanje, koji pruža potporu ćelijskoj migraciji i oslobađanju citokina (139).

Veći broj studija na životinjama, kao i kliničkih studija, pokazalo je da aplikacija ovih preparata u zubnu alveolu pozitivno deluje u snižavanju postoperativnih komplikacija i poboljšava zarastanje nakon zubne ekstrakcije (186).

Ekstrakcije mandibularnog trećeg molara spadaju u jednu od najčešćih intervencija sa kojom se u svom radu svakodnevno sreću oralni i maksilofacijalni hirurzi. Ova hirurška procedura je povezana za postoperativnim efektima koji u velikoj meri utiču na kvalitet života, pacijenta kao što su bol, trizmus, edem, infekcija i alveolitis. U literaturi postoje dokazi da aplikacija nekog od autolognih trombocitnih preparata, u određenoj meri, može da poboljša proces zarastanja tkiva i da umanja neželjene propratne pojave hirurške intervencije, nakon ekstrakcije mandibularnog trećeg molara (187).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ekstrakciona terapija je deo svakodnevne kliničke prakse svakog oralnog hirurga. Uzevši u obzir potencijalne komplikacije ove terapije koje treba efikasno prevenirati, kao i potrebe za očuvanjem što veće količine koštanog tkiva na mestu ekstrahovanog zuba, radi protetskog zbrinjavanja pacijenata, uočavamo izraženu potrebu za definisanjem efikasne metode za prezervaciju ekstrakcione alveole. Sagledavajući kontradiktorne podatke i mnoštvo nejasnih protokola koji se odnose na primenu krvnih preparata u ove svrhe, uviđamo potrebu za naučnom verifikacijom povoljnog uticaja preparata koncentrovanih faktora rasta aplikovanih u ekstrakcionu ranu, te su definisani sledeći ciljevi istraživanja:

- 1) Utvrditi u kojoj meri upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta, dobijenih iz venske krvi pacijenta, utiče na ubrzano stvaranje koštanog tkiva.
- 2) Utvrditi da li upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta utiče na učestalost pojave alveolitisa.
- 3) Utvrditi da li upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta utiče na učestalost pojave aproksimalnih parodontalnih džepova na susednim zubima, nakon ekstrakcije zuba.

U skladu sa definisanim ciljevima, postavljene su sledeće hipoteze:

- 1) Upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta, dobijenih iz venske krvi pacijenta, utiče na ubrzano stvaranje koštanog tkiva.
- 2) Upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta, smanjuje učestalost pojave alveolitisa.
- 3) Upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta, smanjuje učestalost pojave aproksimalnih parodontalnih džepova na susednim zubima, nakon ekstrakcije zuba.

3. MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno u Službi za oralnu hirurgiju sa operacionim blokom i stacionarom Klinike za stomatologiju Vojvodine u Novom Sadu; ova Klinika je nastavna baza Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Studija je sprovedena u periodu *od januara 2016. do maja 2018. godine.*

3.1. ODABIR PACIJENATA I RANDOMIZACIJA

U studiju je bilo uključeno 30 pacijenata starijih od 18 godina, kod kojih je indikovana ekstrakcija oba mandibularna treća molara, i kod kojih su ovi zubi bilateralno u približno istom položaju u odnosu na drugi donji molar. Indikacija za ekstrakciju zuba je postvaljana nakon anamneze, kliničkog pregleda i analize OPT snimka pacijenata.

Nakon informativnog razgovora sa lekarom koji je vodio studiju, pacijenti su potpisali obrazac informisane saglasnosti za učestvovanje u studiji. Kriterijumi za isključivanje su bili: postojanje lokalnih ili sistemskih oboljenja, trudnoća i laktacija, alergije.

Randomizacija je postignuta na taj način što je prvom pacijentu, uključenom u studiju, preparat koncentrovanih faktora rasta bio aplikovan i alveolu 48(alveola desnog donjeg trećeg molara), a zatim je naizmenično postavljan u regiji alveole 38(alveola levog donjeg trećeg molara) ili alveole 48 pacijentima, redom kako su uključivani u studiju; konačno smo dobili uzorak u kome je od 30 pacijenata kod kojih je aplikovan preparat koncentrovanih faktora rasta, 15 bilo u regiji 38 i 15 u regiji 48.

Kontrolnu grupu u istraživanju činilo je 30 zubnih alveola, u koje nije aplikovan preparat koncentrovanih faktora rasta.

Eksperimentalnu grupu činilo je 30 alveola, u koje su aplikovani preparati koncentrovanih faktora rasta nakon ekstrakcije zuba.

Metodologija ove studije je izrađena u skladu sa Helsinškom deklaracijom u pogledu medicinskih i etičkih protokola. Svoju saglasnost za sprovođenje studije dali su Etički odbor Klinike za stomatologiju Vojvodine, u okviru koje je studija sprovedena, kao i i Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Kriterijum za dijagnostiku infekcije postekstrakcione rane su bili: purulentan sekret u prostoru ekstrakcione rane i okolnih prostora, u bilo kojoj fazi nakon intervencije, neočekivani edem i/ili bolovi koji je doveo hirurga do odluke da produži ili izmeni antibiotsku terapiju.

Kriterijumi za dijagnozu alveolitisa su bili: pojava progresivnog, intenzivnog bola ili povećan intenzitet bola u periodu 36 sati nakon intervencije, izrazito neprijatan zadah iz usta, poremećaj čula ukusa regionalni limfadenitis i potpuno ili delimično razaranje krvnog ugruška u alveoli (ogoljena kost).

3.2. PRIPREMA PREPARATA KONCENTROVANIH FAKTORA RASTA

Priprema preparata koncentrovanih faktora rasta je tekla na sledeći način: neposredno pre pristupanja hirurškoj intervenciji ekstrakcije zuba, pacijentu je, u sterilnim uslovima, uzeta venska krv u dve epruvete, bez dodatog antikoagulansa, zapremine 10 cm³. Epruvete su odmah postavljane u centrifuge, gde su centrifugirane na 2400 o/min, u trajanju od 14 min.

Za centrifugiranje je korišćen model centrifuge C2, proizvođača Centurion Scientific Ltd, UK. (slika 5)



Slika 5. Uređaj za centrifugiranje korišćen u istraživanju

Nakon završetka ciklusa centrifugiranja epruvete, su izvađene iz centrifuge i postavljene u stalak, u kome su stajale najmanje 25 minuta (slika 6), a zatim su preparati izvađeni iz epruvete i stavljeni u sterilne staklene posude (slika 7) i odatle aplikovani u ekstrakcionu alveolu.



Slika 6. Epruvete sa gotovim preparatima izvađenim iz centrifuge



Slika 7. Preparati koncentrovanih faktora rasta izvađeni iz epruvete

3.3. HIRURŠKI PROTOKOL

Isti specijalista oralne hirurgije je izvodio sve intervencije ekstrakcije u ovoj studiji po sledećem protokolu:

- Pacijenti su ispirali usta preoperativno 1min sa 15ml 0,12% rastvorom hlorheksidin glukonata (Curasept ADS212®, CURADEN AG, Kriens, Švajcarska), a koža oko usta je očišćena rastvorom Octanisepta (Octanisept, Schülke&Mayr GmbH, Norderstedt, Nemačka.)
- Pacijentima se davala lokalna mandibularni blok anestezija sa 2% lidokainom sa adrenalinom (Lidokain 2%-adrenalin, Galenika AD, Beograd, Srbija)
- Trećem molaru se pristupalo odizanjem sulkusnog mukoperiostalnog režnja oko drugog i trećeg mandibularnog molara, sa relaksacionom incizijom u predelu mezijalne površine drugog mandibularnog molara; alveolarna kost oko zuba uklanjala se u potrebnoj meri, kao i eventualna separacija zuba rotirajućim nasadnim instrumentom, uz neprekidnu irigaciju fiziološkim rastvorom; nakon ekstrakcije zuba ručnom kiretom, uklonjeni su svi eventualno zaostali fragmenti kosti, zuba i mekog tkiva i zaravnjene su ivice alveole; alveola je, zatim, isprana fiziološkim rastvorom, i ukoliko je u pitanju bila kontrolna grupa, reponiran je mukoperiostalni režanj i zatim je urađeno suturiranje pojedinačnim šavovima sa silkom debljine 3-0; u alveole koje su u eksperimentalnoj grupi, pre suturiranja su aplikovana po dva preparata koncentrovanih faktora rasta, nakon irigacije alveole; preparati su izvađeni iz epruvete neposredno pred aplikaciju u alveolu, zatim je reponiran režanj, a potom je izvršeno suturiranje na isti način kao i u kontrolnoj grupi. (slika 8)



Slika 8. Hirurška intervencija u eksperimentalnoj grupi

3.4. POSTOPERATIVAN TOK I KONTROLNI PREGLEDI

Nakon intervencije, pacijentima je usmeno i pisano dato uputstvu o ponašanju u postoperativnom periodu, odnosno pouka o higijensko-dijetetskom režimu, i prepisivan im je antibiotik. Dizajnom studije bila je predviđena sledeća shema uzimanja antibiotika: Amoxicilin 500mg per os, na 8 sati u trajanju od 7 dana, a u slučaju alergije na penicilin bilo je predviđeno prepisivanje Hemomycina 500 mg, na 24 h u trajanju 3 dana. Međutim, pošto ni od jednog ispitanika koji su bili uključeni u istraživanje, anamnestički nije dobijen podatak o alergiji na penicilin, svim pacijentima je uključen Amoxicilin nakon ekstrakcije.

Pacijentima je zakazivan prvi obavezan kontrolni pregled za 7 dana nakon intervencije, ali im je dato jasno uputstvo da se obavezno jave i ranije, ukoliko uoče neočekivane promene u vidu intenziviranja bolova ili otoka.

Na prvoj postoperativnoj kontroli su uklanjane suture, rana je klinički pregledana i parodontološkom sondom je proveravana dubina parodontalnog džepa na distalnoj površini drugog molara. Dubina džepa je merena u tri pozicije: na bukodistalnoj ivici, na sredini distalne površine i na distolingvalnoj ivici distalne površine zuba (slika 9), i najveća izmerena vrednost je notirana.



Slika 9. Merenje dubine džepa na kontrolnom pregledu

Da bi studija bila *double blinded*, kontrolne pregled i merenje parodontalnih džepova obavljao je drugi hirurg, a informatičar koji je softverski obrađivao CBCT snimke, takođe nije imao informaciju o tome koje su alveole u kontrolnoj, a koje u eksperimentalnoj grupi.

Napravljena su tri CBCT snimka i to po sledećoj dinamici:

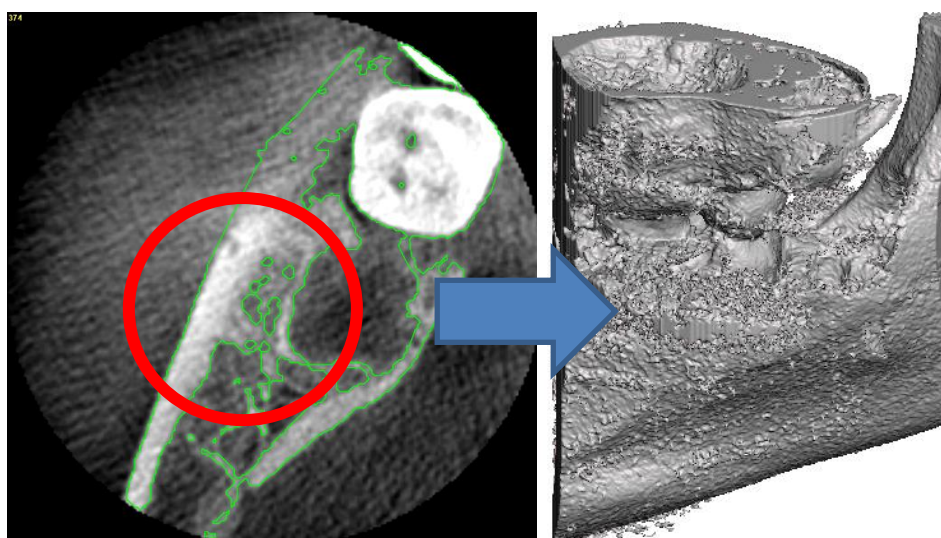
- Prvi snimak neposredno nakon ekstrakcije zuba
- Drugi snimak četiri nedelje po intervenciji
- Treći snimak osam nedelja od intervencije

Svaki snimak je bio načinjen na aparatu Cranex 3D (Soredex, Finland), a snimci su bili sledećih karakteristika: veličina polja - malo polje FOV 6 x4cm, veličine voksela 0,2mm -234 projekcije, siva skala - 16 bita, fokalne tačke 0,15x0,5mm (IEC 336/1982), 3D senzor/detektor – CMOS Flat Panel, akvizicija snimka - 1 rotacija, 360 stepeni.

3.5. ANALIZA I OBRADA CBCT SNIMAKA

Nakon navedenih postupaka, pristupilo analizi CBCT snimaka da bi se prikupili željeni podaci: zapremina šupljine alveole koja je ostala nakon ekstrakcije zuba i gustina novostvorenog koštanog tkiva, što su parametri na osnovu kojih procenjujemo proces zarastanja koštanog tkiva nakon intervencije. Da bi se pristupilo određivanju zapremine šupljine, bilo je neophodno prvo izvršiti segmentaciju zone gde je zub izvađen. Za ovu svrhu korišćen je softver 3D-DOCTOR (Able software corp.), odnosno, specijalizovan softver koji se koristi kod obrade i analize medicinskih snimaka.

Prilikom segmentacije CBCT snimaka, bilo je potrebno definisati dva parametra, a to su minimalni i maksimalni intenzitet piksela. Pošto je algoritam u okviru 3D-DOCTOR softvera baziran na Otsu metodi za segmentaciju, definisanjem ova dva parametra definisan je opseg intenziteta piksela na CBCT snimcima koji ulaze u segmentaciju. Na ovaj način, segmentirani su svi snimci u celosti, a nakon toga je izbrisani su nepotrebni podaci, kako bi se izolovale zone u kojoj je izvađen zub, i kao rezultat je dobijen poligonalni 3D model vilice (slika 10).

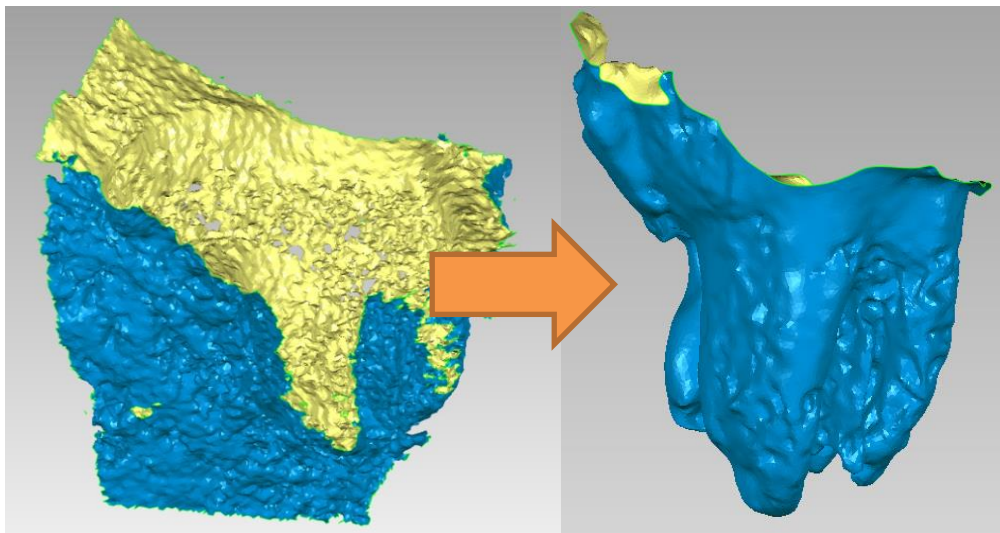


Slika 10. Postupak segmentacije na CBCT snimku (slika levo), kao i rezultat segmentacije tj. poligonalni 3D model vilice (slika desno)

Kako bi se segmentirala unutrašnjost šupljine i generisao odgovarajući 3D model, bilo je neophodno pojačati parametre segmentacije kako bi se uspešno segmentirala sva koštana struktura oko šupljine alveole izvađenog zuba. Ali, kao rezultat ovog pojačavanja parametara generisao se dodatni šum koji je bilo neophodno ukloniti. Nakon ovoga, generisani 3D model

vilice se izvozi iz softvera 3D-DOCTOR kao poligonalni 3D model u STL formatu zapisa koji predstavlja jednu vrstu standarda, kada je u pitanju razmena informacija između različitih softvera.

Softver koji je korišćen za obradu i naknadno procesiranje ovako generisanih poligonalnih 3D modela je MeshMixer (Autodesk Inc.), koji predstavlja jednostavan intuitivan softver za obradu, kako objekata jednostavnijeg oblika, tako i mnogo kompleksnijih objekata. Alati koji se koriste u okviru ovog softvera su alati za peglanje poligona, brisanje suvišnih poligona, popunjavanje i povezivanje otvora, itd. Upotrebom ovog softvera izolovana je šupljina alveole izvađenog zuba. (slika 11)



a) Izolovana šupljina zuba pre obrade

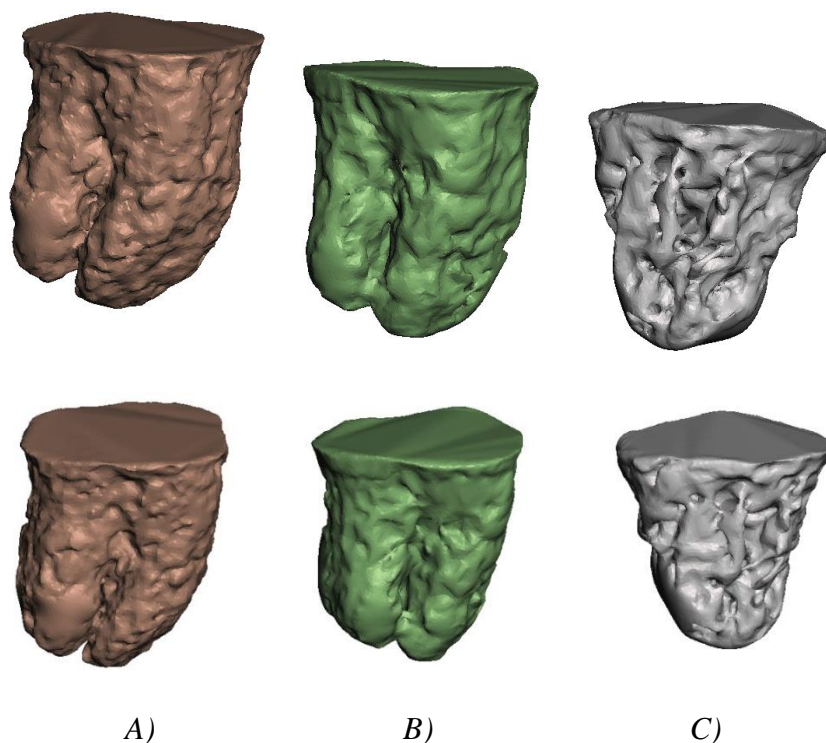
b) Izolovana šupljina zuba nakon obrade

Slika 11. Ekstrakovana zapremina šupljine alveole a) pre i b) nakon obrade

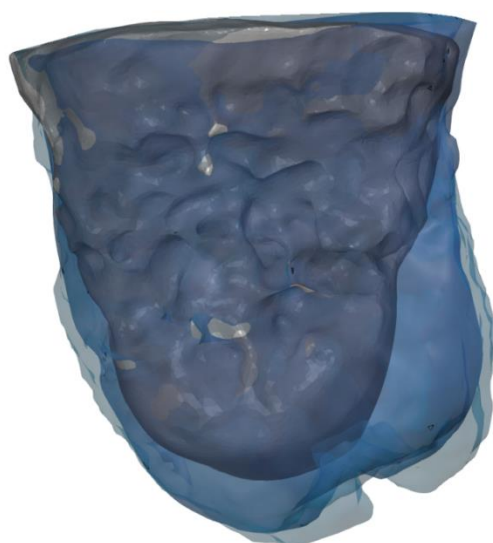
Da bi se generisao potpuno zatvoren 3D model i pritom izmerila njegova zapremina, neophodno je zatvoriti gornju stranu. Pošto taj gornji rub ima nepravilnu geometriju, korištena je metoda *flat fill* koja zatvara otvor, uz najmanji broj poligona koji, pritom, ne dodaje veliki broj poligona, a oni bi mogli imati uticaj na povećanje zapremine.

Nakon toga, isti postupak se ponavljao i za preostala dva merenja, a potom su i svi ostali uzorci obrađivani na istvetan način. Na slici 12. prikazana su generisana tri poligonalna 3D modela desne strane za jednog pacijenta, na osnovu kojih su uočljive razlike u njihovoj veličini i obliku. Zatim su merene zapremine sva tri objekta, kroz sve uzorke. Razlika u veličini i obliku šupljine posmatrane alveole, kroz 8 nedelja procesa zarastanja, takođe je vidljiva nakon

preklapanja sva tri modela (nakon prvog, drugog i trećeg merenja) – slika 13. Izmerene zapremine su izražene u mm³.

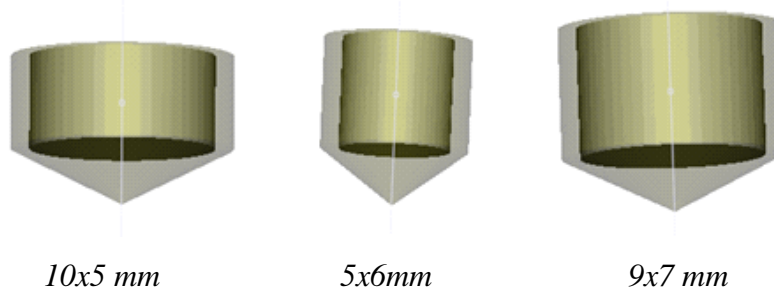


*Slika12. Konačno obrađeni poligonalni 3D modeli
A) prvog snimanja B) drugog snimanja C) trećeg snimanja*



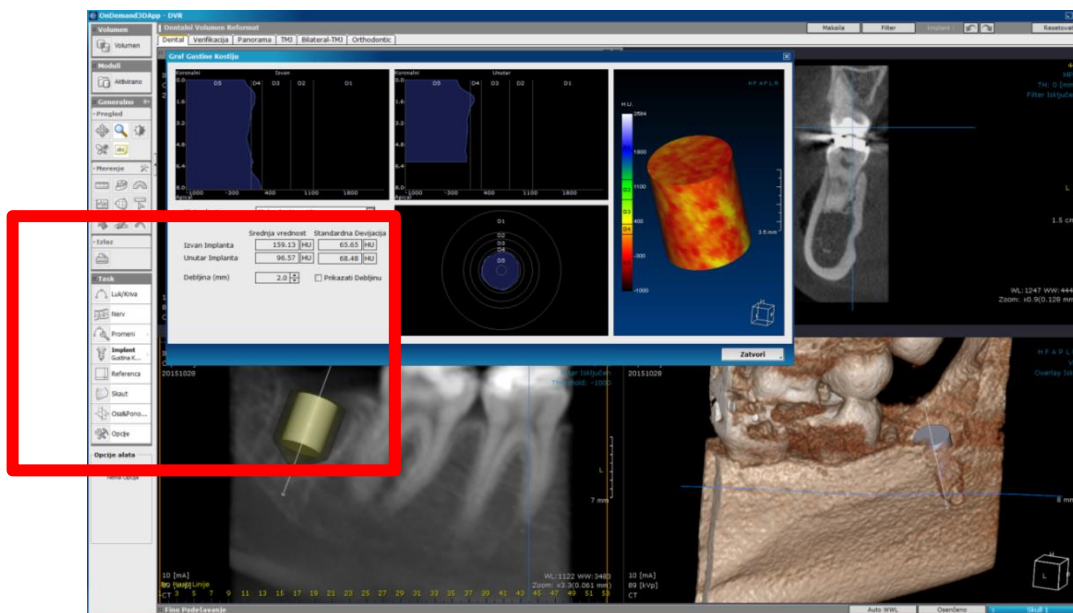
Slika 13. Preklopljeni poligonalni 3D modeli sva tri merenja istog pacijenta

Nakon što su generisani 3D modeli i izmerena njihova zapremina, želeli smo da odredimo još jedan parametar (radi praćanja procesa zarastanja koštanog tkiva): gustinu novonastale kosti unutar tih šupljina. Za tu svrhu korišćen je softver OnDemand3D (CYBERMED INC.), u okviru kojeg se nalazi modul za postavljanje implanata, a koji se ujedno koristio i za proveru gustine kosti. Metodologija merenja gustine kosti zasniva se na definisanju implantata određenih dimenzija i oblika, u zavisnosti od veličine šupljine, gde se zatim isti postavljan unutar te šupljine, i meri se gustina kosti unutar njega. Postoje različite veličine i oblici implantata koji su se koristili kroz svih 30 uzoraka (u zavisnosti od dimenzija o oblika alveole), a neki od najčešćih oblika, sa njihovim dimenzijama, prikazani su na slici 14.



Slika 14. Najčešće korišćeni oblici implantata sa ciljem provere gustine koštanog tkiva

Kada je u pitanju merenje gustine kosti, u OnDemand3D softveru, na mesto gde se želi izmeriti gustina kosti, bilo je potrebno pozicionirati odabrani implant – slika 15.



Slika 15. Merenje gustine kosti u softveru OnDemand 3D

U okviru modula u softveru OnDemand3D, postoje četiri parametra za definisanje gustinu kosti, a to su:

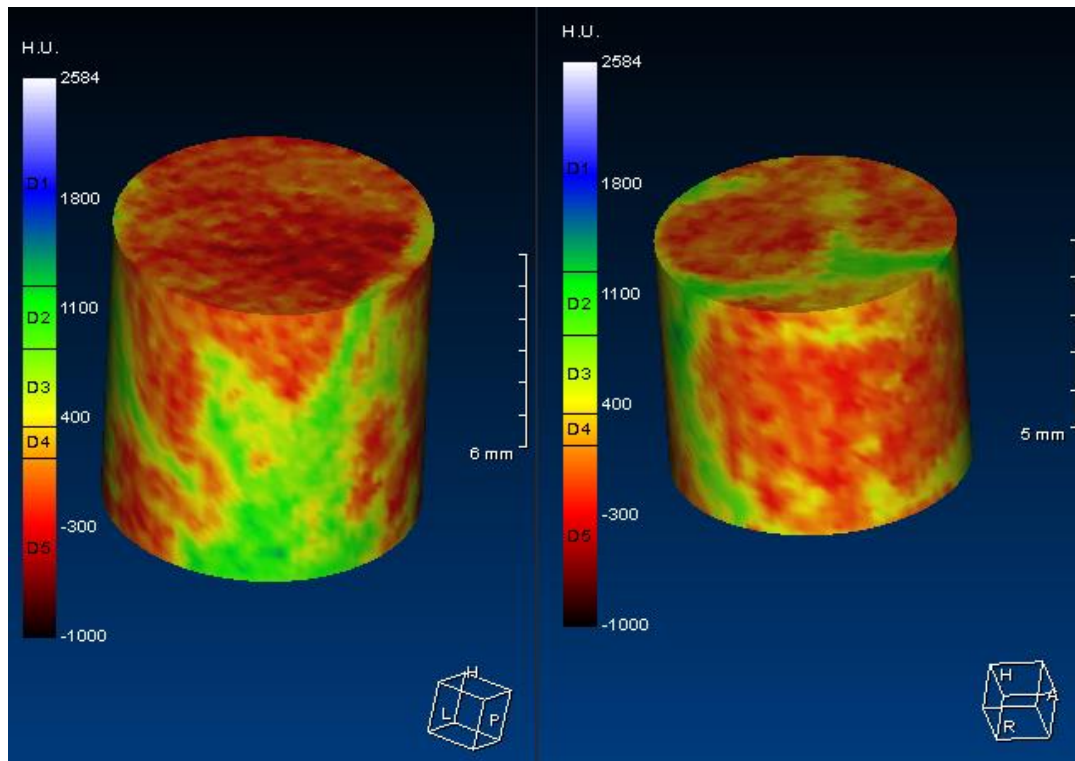
- Srednja vrednost gustine kosti izvan implanta
- Srednja vrednost gustine kosti unutar implanta
- Standardna devijacija gustine kosti izvan implanta
- Standardna devijacija gustine kosti unutar implanta – slika 16.

ID Implanta	ID Implanta - 46			
	Srednja vrednost		Standardna Devijacija	
Izvan Implanta	516.90	HU	75.59	HU
Unutar Implanta	229.30	HU	63.47	HU
Debljina (mm)	2.0		<input type="checkbox"/> Prikazati Debljinu	

Slika 16. Merenje vrednosti gustine koštanog tkiva u softveru OnDemand 3D

Za potrebe ove studije analize, korišćen je jedan parametar kao merodavan, a to je **srednja vrednost gustine kosti unutar implanta**. Na ovaj način, dimenzije implanta, unutar kojeg će da se meri gustina kosti, diktira veličina šupljine, pri čemu se posebno obratila pažnja kod pozicioniranja samog implanta.

Pored ovog parametra, uzeta je u obzir i standardna devijacija gustine kosti unutar implanta. Ovaj podatak je bio pokazatelj za pravilno pozicioniranje implanta unutar šupljine. Jer, ukoliko vrednost standardne devijacije počinje da naglo raste prilikom pozicioniranja implanta, to je indikator da se implant preklapa sa okolnim čvršćim koštanim tkivom, pored novonastalog tkiva, što zahteva njegovo dalje pozicioniranje. Ova transformacija takođe je prikazana i vizuelno, u okviru samog softvera, gde se sa određenim dijapazonom boja, prikazuje gustina kosti na implantu (slika 17). Izmerena gustina koštanog tkiva unutar alveole izražena je Hounsfieldovim jedinicama (HU).



Slika 17. Primeri merenja gustine tkiva unutar prostora definisanog implantatom

3.6. STATISTIČKA ANALIZA

Podaci o pacijentima (pol, godine, mesto aplikacije preparata koncentovanih faktora rasta), kao i dobijeni rezultati kliničkih merenja i analize CBCT snimaka (dubina džepa, volumen ekstrakcione alveole i gustina koštanog tkiva unutar nje), za svakog pacijenta su uneti u EXCEL tabelu (Microsoft, Redmond, WA).

Prilikom statističke obrade podataka, zubna alveola je posmatrana kao jedinica analize.

Analizirao se uzorak od 60 zubnih alveola, podeljen u dva subuzorka: kontrolnu i eksperimentalnu grupu, sa po 30 zubnih alveola u svakoj grupi.

Podaci su obrađeni odgovarajućim matematičko-statističkim postupcima. Analiza je sprovedena u tri koraka: testiranje hipoteza o sličnosti ili razlikama, određivanje razlika sa definisanjem karakteristika i grafičkim prikazom.

Parametrijska svojstva analiziraju se parametrijskim postupcima, dok se neparametrijske osobine analiziraju neparametrijskim postupcima po učestalosti modaliteta.

U ovom radu su korišćeni deskriptivni parametri, srednja vrednost, standardna devijacija (Sd), minimalne i maksimalne vrednosti, koeficijent varijacije (Cv) interval poverenja, mere asimetrije Skjunis, mere spoljoštenosti Kurtozis i vrednost testa Kolmogorov-Smirnov.

Korišćeni su i multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka upotrebljeni su ANOVA t-test i Roy-ev test.

Da bi se izbeglo gubljenje informacija, na neparametrijskim veličinama, izvršeno je skaliranje podataka na tabelama kontigencije. Ovim postupkom se, na osnovu učestalosti, svakoj klasi pridružuje realan broj. Na skaliranim podacima je moguća primena multivarijantne analize varijanse (MANOVA), diskriminativne analize i drugih parametrijskih postupaka i metoda. Roy-ev test, Pirsonov koeficijent kontingencije (χ), koeficijent multiple korelacije (R), primenjeni su iz grupe univarijantnih postupaka.

Izračunavanjem koeficijenta diskriminacije, izdvajaju se obeležja koja određuju specifičnost subuzoraka i obeležja koje je potrebno isključiti iz dalje obrade, odnosno, redukuje se posmatrani prostor. Takođe je načinjen prikaz procene homogenosti subuzoraka, distanca između njih i Klaster analiza.

Najznačajniji rezultati istraživanja prikazani su grafički. Grafici su crteži koji, po pravilu, jasnije i upečatljivije prikazuju pojavu, mada su često vrlo neprecizni. Realnost ispitivane pojave se dobija kombinacijom analitičkog postupka i garifičkog prikaza. Važno je istaći da se zaključci mogu donositi samo u saglasnosti sa analitičkim postupkom, nikako samo na osnovu grafikona.

U ovom radu, za grafičko prikazivanje korišćene su elipse. Veličina elipse upućuje na homogenost uzorka, pa tako uže elipse znače da je uzorak homogen. Dužina glavne ose pokazuje povezanost dva ispitivana parametra. Ugao koji zaklapa glavna osa elipse sa apscisom, predstavlja smer povezanosti (rastuća ili opadajuća). Centar elipse je srednja vredost uzorka, u odnosu na oba parametra.

U slučaju dva subuzoraka, koliko ih ima u ovom istraživanju, vizuelno se pokazuje postojanje sličnosti ili razlika između njih. Ako se dve elipse poklapaju razlika ne postoji. Kada su elipse razdvojene, odnosno, ukoliko nemaju zajedničkih tačaka, postoji značajna razlika između subuzoraka za posmatrane parametre, a kada se elipse delimično poklapaju, ne smemo izgubiti iz vida da se zaključivati može samo na osnovu izvedenih analiza.

Postupci koje koristimo za dokazivanje sličnosti ili razlika između subuzoraka, potvrđuju hipotezu o sličnosti ili je odbacuju, odnosno, ukazuju na postojanje razlika. Prilikom testiranja hipoteza, upotrebljavamo kritičnu vrednost p, koja predstavlja rizik zaključivanja. Ako je $p >$

0.100, nema razloga da se ne prihvati početna hipoteza (razlika je značajna). Za odbacivanje početne hipoteze, koristiće se dva praga značajnosti. U slučaju kada je $0.10 > p > 0.05$, zaključuje se da ne postoji značajna razlika, sa povećanim rizikom zaključivanja, a u slučaju da je $p < 0.05$, kaže se da ne postoje značajne (signifikantne) razlike.

4. REZULTATI

Posmatrane promenljive se nazivaju obeležja (ili varijable). Obeležja, u odnosu na koja se uzorak deli na subuzorke su - kriterijumska obeležja. Više obeležja koja su međusobno smisljeno povezana, čine logičnu celinu. Sve posmatrane tematske celine čine prostor istraživanja.

4.1 PROSTOR ISTRAŽIVANJA

Prostor ovog istraživanja sadrži devet tematskih celina. Celinu C₁ čine praćeni parametri, tj. volumen rane, gustina kosti i dubina parodontalnog džepa u I merenju (u odnosu na grupe); celinu C₂ čine praćeni parametri, tj. volumen rane, gustina kosti i dubina parodontalnog džepa u II merenju (u odnosu na grupe); u sastav celine C₃ ulaze parametri, tj. volumen rane, gustina kosti i dubina parodontalnog džepa u III merenju (u odnosu na grupe); u celini C₄ analiziran je volumen rane (I-III) u odnosu na grupe; celinu C₅ čine vrednosti gustine kosti (I-III) (u odnosu na grupe), gustina kosti (I), gustina (II), gustina (III); celinu C₆ čine vrednosti dubine parodontalnih džepova u odnosu na grupe, tj. džep (I), džep (II), džep (III). U ovim celinama analiziraju se parametrijska svojstva parametrijskim postupcima. U celini C₇ analizira se volumen rane (I-III) (u odnosu na grupe), tj. VOL (I), VOL (II), VOL (II); u celini C₈ gustina kosti (I-III) (u odnosu na grupe), tj. gustina kosti (I), gustina (II), gustina (III); u celini C₉ parodontalni džep (I-III) (u odnosu na grupe) su parodontalni džep (I), džep (II), džep (III). U ove tri celine analiziraće se razlika u između grupa, i to neparametrijskim postupcima po učestalosti modaliteta.

4.2. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U I MERENJU

4.2.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U I MERENJU U ODNOSU NA GRUPE

U ovom delu istraživanja analiziraće se praćeni parametri u ekstrakcionim alveolama u I merenju po grupama.

U prvom delu biće prikazani centralni disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti, u odnosu na praćene parametre. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, odnosno, dokazaće se ili odbaciti hipoteze, da bi se procenili dobijeni rezultati i svrshodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike i homogenost svake grupe I odrediti distanca između njih. Na kraju, dobijeni rezultati prikazaće se grafički.

Analiza će se sprovesti na 3 parametra - volumen rane (I), gustina kosti (I), parodontalni džep (I), na uzorku od 60 ekstrakcionih alveola, koji čine 2 subuzorka, odnosno, kontrolna i eksperimentalna grupa, sa po 30 alveola u svakoj.

Centralni i disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenih obeležja, reprezentuju grupe i usmeravaju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

Tabela 1. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u I merenju u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (I)	430.97	92.88	251.5	608.7	21.55	396.28	465.66	-.05	-.67	.823
gustina (I)	-89.23	71.86	-297.8	44.9	80.53	-116.07	-62.39	-.48	.87	.977
džep (I)	6.27	2.21	3.0	11.0	35.29	5.44	7.09	.49	-.88	.510

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti praćenih parametara u I merenju u alveolama kontrolne grupe ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe po: volumenu rane (I) (VOL (I)) (21.55), gustini kosti (I) (gustina (I)) (80.53), parodontalnom džepu (I) (džep (I)) (35.29). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: parodontalnog džepa (I) (džep (I)) (.49).

Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: volumena rane (I) (VOL (I)) (-.05) i gustine kosti (I) (gustina (I)) (-.48). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: gustine kosti (I) (gustina (I)) (.87). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod: volumena rane (I) (VOL (I)) (-.67) i parodontalnog džepa (I) (džep (I)) (-.88). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) sva tri parametra: volumen rane (I) (VOL (I)) (.82), gustina kosti (I) (gustina (I)) (.98) i parodontalni džep (I) (džep (I)) (.51).

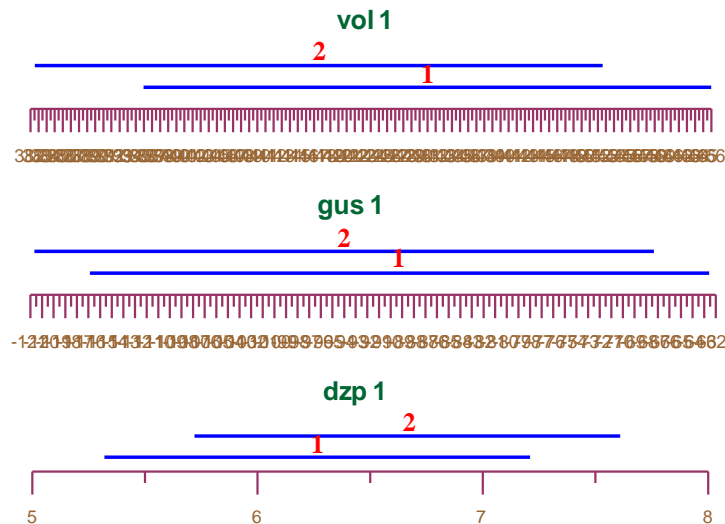
Tabela 2. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u I merenju u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.	sk	ku	p	
VOL (I)	417.57	93.77	197.8	574.5	22.45	382.55	452.59	-.38	-.43	1.000
gustina (I)	-94.00	71.36	-251.2	76.0	75.92	-120.65	-67.34	.25	-.10	.783
džep (I)	6.67	2.52	3.0	13.0	37.85	5.72	7.61	.58	-.32	.622

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti praćenih parametara u alveolama eksperimentalne grupe u I merenju, ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe u pogledu sva tri praćena parametra: volumen rane (I) (VOL (I)) (22.45), gustina kosti (I) (gustina (I)) (75.92), parodontalni džep (I) (džep (I)) (37.85). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu u slučaju gustine kosti (I) (gustina (I)) (.25) i parodontalnog džepa (I) (džep (I)) (.58). Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod volumena rane (I) (VOL (I)) (-.38). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod: volumena rane (I) (VOL (I)) (-.43), gustine kosti (I) (gustina (I)) (-.10) i parodontalnog džepa (I) (džep (I)) (-.32). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u

okviru normalne raspodele (p) kod: volumena rane (I) (VOL (I)) (1.00), gustine kosti (I) (gustina (I)) (.78) i parodontalnog džepa (I) (džep (I)) (.62).

Grafikon 1. Interval poverenja praćenih parametara u I merenju po grupama



Legenda: 1 - kontrolna i 2 - eksperimentalna.

4.2.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPE ISPITANIKA U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U I MERENJU

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa, u odnosu na praćene parametre u I merenju.

Tabela3. Analiza značajnosti razlike između grupa, u odnosu na praćene parametre u I merenju

analiza	n	F	p
MANOVA	3	.299	.826
diskriminativna	2	.346	.709

Na osnovu vrednosti $p = .826$ (analize MANOVA) i $p = .709$ (diskriminativne analize), možemo zaključiti da nije uočena značajna razlika i jasno definisana granica između grupa. Ni

posle redukcije polazne celine, odnosno sistema od 3 obeležja u sistem od 2 obeležja, ne postoji razlika niti egzistira granica između grupa.

Tabela 4. Značajnost razlike između grupa, u odnosu na praćene parametre u I merenju

analiza	n	F
VOL (I)	.309	.580
gustina (I)	.066	.798
p.džep (I)	.426	.516

Kako je $p > .1$, znači da nije uočena značajna razlika između grupa u pogledu volumena rane (I) (.580), gustine kosti (I) (.798) i parodontalnog džepa (I) (.516).

Tabela 5. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u I merenje

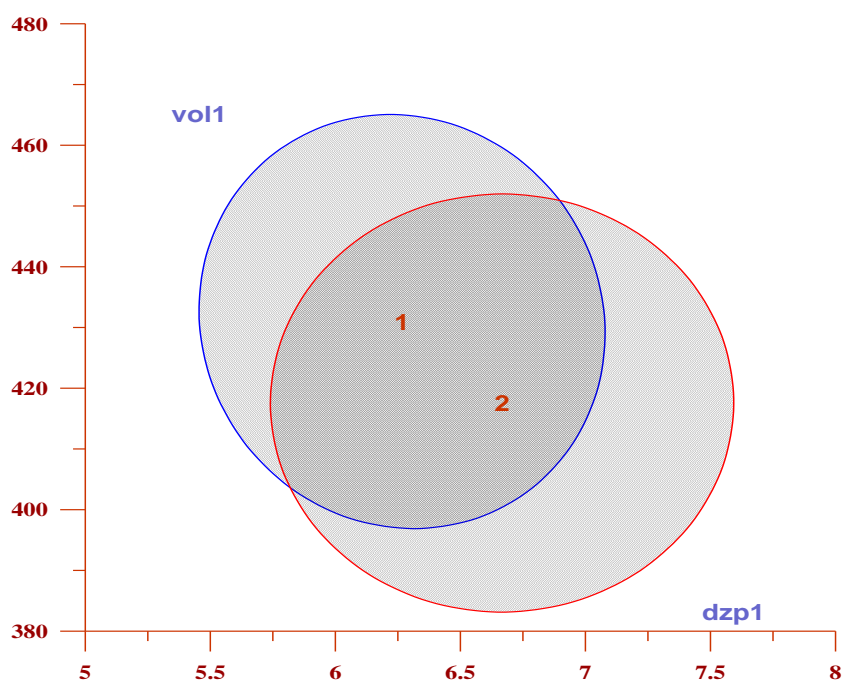
analiza	n	F
kont.	.00	.22
eksp.	.22	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa, dobija se pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distanca iz tabele ukazuju da je, između kontrolne i eksperimentalne grupa alveola, rastojanje manje.

4.4.2. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA, U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA U I MERENJU

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja), moguće je uočiti međusobni položaj i karakteristiku svake od 2 grupe ispitanika, u odnosu na dva najdiskriminativnija obeležja i to: parodontalni džep (I) (džp1) i volumen rane (I) (vol1).

Grafikon 2. Elipse (intervala poverenja), grupa ispitanika kod parodontalog džepa (I) i volumena rane (I)



Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); parodontalni džep (I) (džp1); volumen rane (I) (vol1)

Na grafikonu 2. apscisa (horizontalna osa) je parodontalni džep (I) (džp1), a ordinata (vertikalna osa) je volumen rane (I) (vol1).

Moguće je zapaziti da u odnosu na **parodontalni džep (I)**, kontrolna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost ima eksperimentalna grupa. U odnosu na **volumen rane (I)**, eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost kontrolna grupa.

4.5. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U II MERENJU

4.3.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U II MERENJU U ODNOSU NA GRUPE

Na isti način kao u prethodnom odeljku, i u ovom će se analizirati se tematska celina praćenih parametara izmerenih u II merenju u odnosu na grupe. U prvom delu biće prikazani centralni disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti, u odnosu na praćene parametre. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike i homogenost svake grupe i odrediti distanca između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na sledećim parametrima: volumen kosti VOL(II), gustina koštanog tkiva(II) i dubina parodontalnog džepa(II), na uzorku od 60 ekstrakcionih alveola, koji čine dva subuzorka, odnosno, kontrolna i eksperimentalna grupa, sa po 30 alveola.

Centralni i disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenih obeležja, reprezentuju grupe i usmeravaju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

Tabela 6. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u II merenju u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (II)	363.91	96.68	170.5	588.8	26.57	327.80	400.02	.28	-.43	.967
gustina (II)	2.32	95.97	-273.1	272.5	4145.42	-33.53	38.16	.00	2.17	.914
džep (II)	5.00	1.93	2.0	10.0	38.60	4.28	5.72	.62	-.04	.375

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti svih parametara u II merenju u kontrolnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe po: volumenu (VOL (II)) (26.57), gustini (gustina (II)) (4145.42) i dubini parodontalnog džepa (džep (II)) (38.60). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u

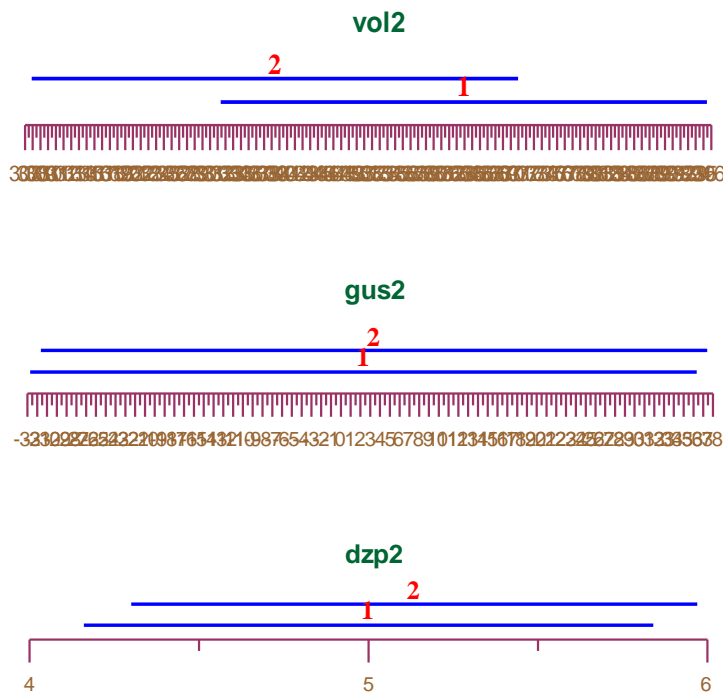
odnosu na normalnu raspodelu, kod: volumena (VOL (II)) (.28) i dubine parodontalnog džepa (II) (džep (II)) (.62). Vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da raspodela nije asimetrična kod: gustine (gustina (II)) (.00). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod: gustine (gustina (II)) (2.17). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod: volumena (VOL (II)) (-.43). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod: volumena (VOL (II)) (.97), gustinegustina (II) (.91) i parodontalnog džepa (džep (II)) (.38).

Tabela 7. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u II merenju u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (II)	339.41	84.44	181.2	504.4	24.88	307.87	370.95	.03	-.55	.999
gustina (II)	3.39	91.10	-204.3	216.3	2685.19	-30.63	37.42	.23	.38	.790
džep (II)	5.13	2.24	2.0	12.0	43.63	4.30	5.97	1.33	1.76	.099

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti praćenih parametara kod ispitanika u II merenju eksperimentalne grupe ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe u pogledu: volumena (VOL (II)) (24.88), gustine (gustina (II)) (2685.19) i dubine parodontalnog džepa (džep (II)) (43.63). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, to znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod: gustine (gustina (II)) (.23) i parodontalnog džepa (džep (II)) (1.33). Vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da raspodela nije asimetrična kod volumena rane (VOL (II)) (.03). Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: gustine (gustina (II)) (.38) i dubine parodontalnog džepa (džep (II)) (1.76). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena, kod volumena (VOL (II)) (-.55). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod: volumena (VOL (II)) (1.00) i gustine koštanog tkiva (gustina (II)) (.79). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod dubine parodontalnog džepa (II) (džep (II)) (.10).

Grafikon 3. Interval poverenja merenih obeležja u II merenju po grupama



Legenda 1 - kontrolna i 2 - eksperimentalna.

4.3.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA, U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U II MERENJU

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na izmerene vrednosti praćenih parametara u II merenju.

Tabela 8. Analiza značajnosti razlike između grupa ispitanika, u odnosu na praćene parametre u II merenju

analiza	n	F	p
MANOVA	3	.456	.714
diskriminativna	2	.670	.516

Na osnovu vrednosti $p = .714$ (analize MANOVA) i $p = .516$ (diskriminativne analize), možemo zaključiti da nije uočena značajna razlika i jasno definisana granica između grupa. Ni

posle redukcije polazne celine, odnosno, sistema od 3 obeležja u sistem od 2 obeležja, ne postoji razlika niti egzistira granica između grupa.

Tabela 9. Značajnost razlike između grupa ispitanika, u odnosu na praćene parametre u II merenju

analiza	F	p
VOL (II)	1.093	.300
gustina (II)	.002	.965
džep (II)	.061	.806

Kako je $p > .1$, znači da nije uočena značajna razlika između grupa kod sva tri posmatrana parametra.

Tabela 10. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u II merenje

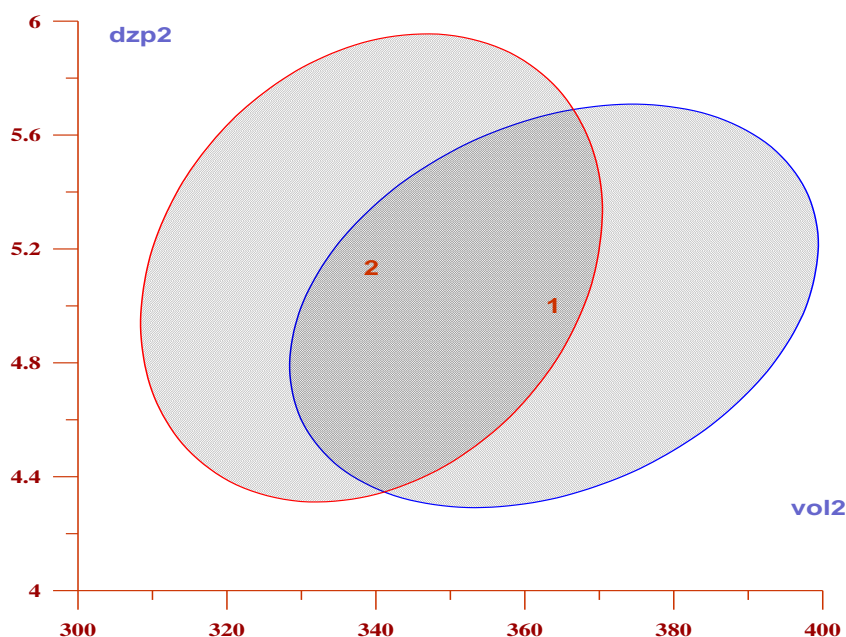
	kont.	eksp.
kont.	.00	.30
eksp.	.30	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance iz tabele ukazuju da je rastojanje između kontrolne i eksperimentalne grupe manje.

4.3.3.GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA 2 NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA U II MERENJU

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja) moguće je uočiti međusobni položaj i karakteristiku svake od dve grupe ekstrakcionih alveola, u odnosu na 2 najdiskriminativnija obeležja i to: volumen ekstrakcione rane (vol2) i dubina parodontalnog džepa (II) (džp2).

Grafikon 4 Elipse (intervala poverenja), grupa ispitanika kod VOL (II) i džep (II)



Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); volumen rane (vol2); dubina parodontalnog džepa džep (II) (džp2)

Na grafikonu 4, apscisa (horizontalna osa) je volumen ekstrakcione rane (vol2), a ordinata (vertikalna osa) predstavlja dubinu parodontalnog džepa (II) (džp2).

Moguće je zapaziti da u odnosu na obeležje **VOL (II)**, eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost ima kontrolna grupa. U odnosu na **džep (II)**, kontrolna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost ima eksperimentalna grupa.

4.6. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U III MERENJU U ODNOSU NA GRUPE

U ovom delu istraživanja, analiziraće se izmerene vrednosti praćenih parametara u III merenju, po grupama. Prvo će se prikazati centralni disperzioni i parametri, mere asimetrije i spljoštenosti, u odnosu na praćene parametre. Zatim će se analizirati razlika između grupa, odnosno, dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Potom će se definisati karakteristike i homogenost svake od grupa, te odrediti distanca između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na izmerenim vrednostima volumena ekstrakcione rane, gustine koštanog tkiva u predelu rane i dubine parodontalnog džepa na distalnoj površini susednog zuba, na uzorku od 60 ekstrakcionih alveola, koje su podeljena u 2 subuzorka, odnosno kontrolnu i eksperimentalnu grupu, sa po 30 alveola.

4.4.1. ANALIZA PRAĆENIH PARAMETARA U III MERENJU U ODNOSU NA GRUPE

Centralni i disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenih reprezentuju grupe i ukazuju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

Tabela 11 Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u III merenju u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (III)	296.02	115.73	112.2	538.7	39.09	252.80	339.24	.44	-.82	.574
gustina (III)	134.69	63.59	23.9	310.2	47.22	110.93	158.44	.67	.92	.565
džep (III)	4.32	1.76	1.0	9.0	40.87	3.66	4.98	.69	.48	.516

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) izmerene vrednosti parametara koje smo pratili u III merenju kontrolne grupe, ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe u pogledu:

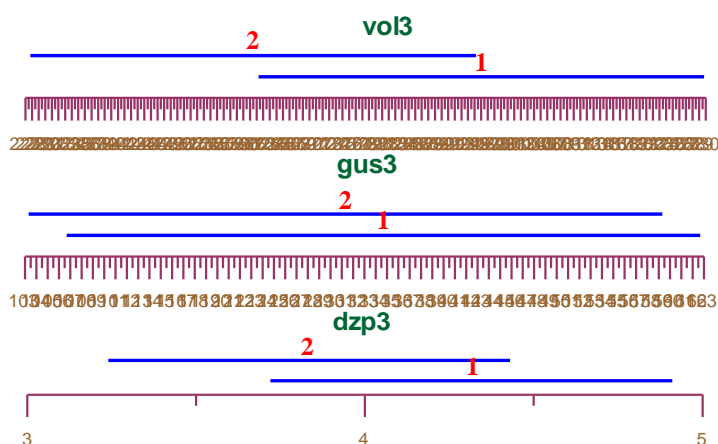
volumena ekstrakcione rane (VOL (III)) (39.09), gustine koštanog tkiva (gustina (III)) (47.22) i dubine parodontalnog džepa(džep (III)) (40.87). Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod sva tri posmatrana obeležja. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: gustine kosti (gustina (III)) (.92) i džepa (džep (III)) (.48). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena za vrednosti volumena (VOL (III)) (-.82). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) za sva tri posmatrana parametra.

Tabela 12. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti praćenih parametara u ekstrakcionim alveolama u III merenju u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	Maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (III)	261.47	90.31	120.8	460.4	34.54	227.74	295.20	.39	-.37	.641
gustina (III)	131.33	74.96	-55.2	319.5	57.08	103.33	159.33	.24	1.17	.778
džep (III)	3.83	1.60	1.0	8.0	41.72	3.24	4.43	.84	.51	.095

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti parametara koje pratimo u III merenju u n eksperimentalnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe u pogledu sva tri posmatrana parametra. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što nam sugerise da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod svih posmatranih obeležja. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena, kod: gustine (gustina (III)) (1.17) i parodontalnog džepa(džep (III)) (.51). Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena kod volumena (VOL (III)) (-.37). Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) u slučaju volumena (VOL (III)) (.64) i gustine (gustina (III)) (.78). Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) u slučaju parodontalnog džepa (džep (III)) (.09).

Grafikon 5. interval poverenja merenih obeležja u III merenju po grupama



Legenda: kontrolnai2-eksperimentalna.

4.4.2 ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA U ODNOSU NA PRAĆENE PARAMETRE U III MERENJU

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na izmerene vrednosti praćenih parametara u III merenju.

Tabela13. Analiza značajnosti razlike između grupa ispitanika u odnosu na praćene parametre u III merenju

analiza	n	F	p
MANOVA	3	.800	.499
diskriminativna	2	.612	.546

Na osnovu izračunatih vrednosti $p = .499$ (analize MANOVA) i $p = .546$ (diskriminativne analize), nije uočena značajna razlika i jasno definisana granica između kontrolne i eksperimentalne grupe.

Tabela 14. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na praćene parametre u III merenju

analiza	F	p
VOL (III)	1.662	.203
gustina (III)	.035	.852
džep (III)	1.236	.271

Kako je $p > .1$ možemo zaključiti da nije uočena značajna razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe u slučaju svih posmatranih parametara.

Tabela 15. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u III merenju

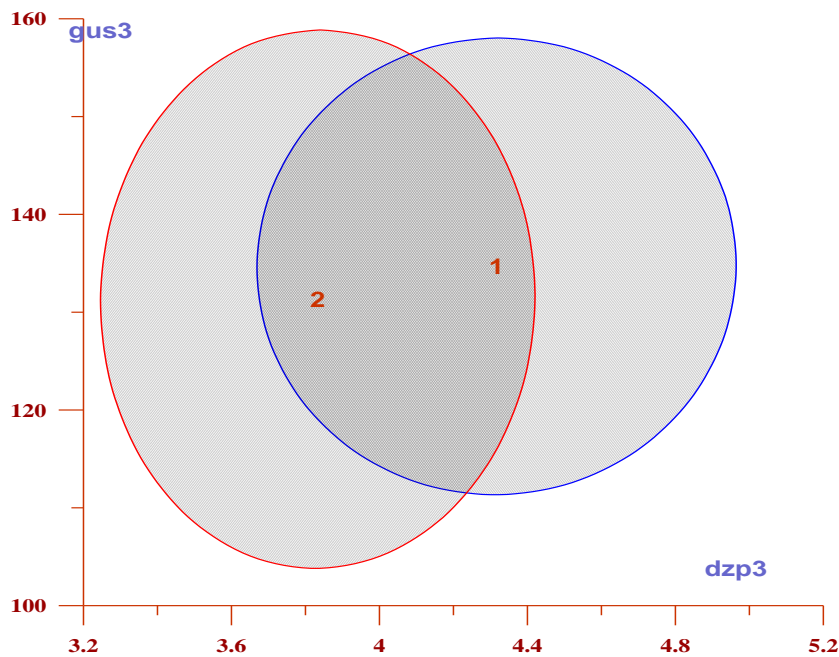
	kont.	eksp.
kont.	.00	.29
eksp.	.29	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između kontrolne i eksperimentalne grupe, dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Iz tabele vidimo da je distanca između kontrolne i eksperimentalne grupe manja.

4.4.3. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA PARAMETRA III MERENJU

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja), uočavamo međusobni položaj i karakteristike kontrolne (1) i eksperimentalne (2) grupe, u odnosu na dva najdiskriminativnija obeležja, i to: dubina parodontalnog džepa(dzp3) i gustine(gus3).

Grafikon 5. Elipse (intervala poverenja), grupa ispitanika kod džep (III) i gustina (III)



Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); džep (III) (džp3); gustina (III) (gus3)

Na grafikonu 6, na apscisi (horizontalna osa) je predstavljena dubina parodontalnog džepa (džp3), a na ordinati (vertikalna osa) je gustina koštanog tkiva(gus3).

Moguće je zapaziti da u odnosu na **džep (III)**, eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost kontrolna. I u odnosu na **gustinu (III)**, eksperimentalna ima najmanju vrednost, a najveću vrednost kontrolna grupa.

4.5. ANALIZA VOLUMENA EKSTRAKCIONE RANE

U ovom delu istraživanja analiziraće se parametar volumen rane (I-III) po grupama.

Uzorak od 60 ekstrakcionih alveola, podeljen je u dva subuzorka tj. u kontrolnu i eksperimentalnu grupu, sa po 30 ekstrakcionih alveola u svakoj. Cilj analize je da dokaže ili odbaci hipoteze, odnosno, da se utvrdi postoji li ili ne postoje razlike ili sličnost između tretmana.

4.5.1. OSNOVNI PARAMETRI OBELEŽJA VOLUMEN RANE (I-III) U ODNOSU NA GRUPE

Centralni i disperzioni parametri, mere asimetrije i spljoštenosti praćenog obeležja volumen rane (I-III), reprezentuju grupe i usmeravaju na mogućnost primene parametrijskih postupaka.

Tabela 16. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti volumena rane (I-III) u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (I)	430.97	92.88	251.5	608.7	21.55	396.28	465.66	-.05	-.67	.823
VOL (II)	363.91	96.68	170.5	588.8	26.57	327.80	400.02	.28	-.43	.967
VOL (III)	296.02	115.73	112.2	538.7	39.09	252.80	339.24	.44	-.82	.574

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti volumena rane (I-III) u kontrolnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe u pogledu izmerenog volumena rane u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod vrednosti volumena u drugom i trećem merenju. Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod volumena rane u prvom merenju. Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena kod volumena rane, u sva tri merenja. Distribucija vrednosti kreće se, uglavnom, u okviru normalne raspodele (p) kod volumena rane, u svim merenjima.

Tabela 17. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti volumena rane (I-III) u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
VOL (I)	417.57	93.77	197.8	574.5	22.45	382.55	452.59	-.38	-.43	1.000
VOL (II)	339.41	84.44	181.2	504.4	24.88	307.87	370.95	.03	-.55	.999
VOL (III)	261.47	90.31	120.8	460.4	34.54	227.74	295.20	.39	-.37	.641

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti volumena rane (I-III) u eksperimentalnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe u pogledu volumena rane, u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod izmerenih vrednosti u trećem merenju. Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod izmerenih vrednosti volumena rane u prvom merenju. Vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da raspodela nije asimetrična kod vrednosti volumena rane u drugom merenju. Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena kod volumena rane u sva tri merenja. Distribucija vrednosti kreće se, uglavnom, u okviru normalne raspodele (p) kod vrednosti volumena rane izmerenih u sva tri merenja.

4.5.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između dve grupe (kontrolna, eksperimentalna), u odnosu na parametar volumen rane (I-III).

Tabela 18. Značajnost razlike između grupa u odnosu na volumen rane (I-III)

	n	F	p
MANOVA	2	.796	.454

Kako je $p = .454$, zaključujemo da nije uočena značajna razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe u pogledu volumena ekstrakcione rane (I-III).

Tabela 19. Značajnosti razlike između grupa u odnosu na volumen rane (I-III)

ANOVA	F	p
vol2 (vol1)	1.175	.283
vol3 (vol1)	1.624	.208

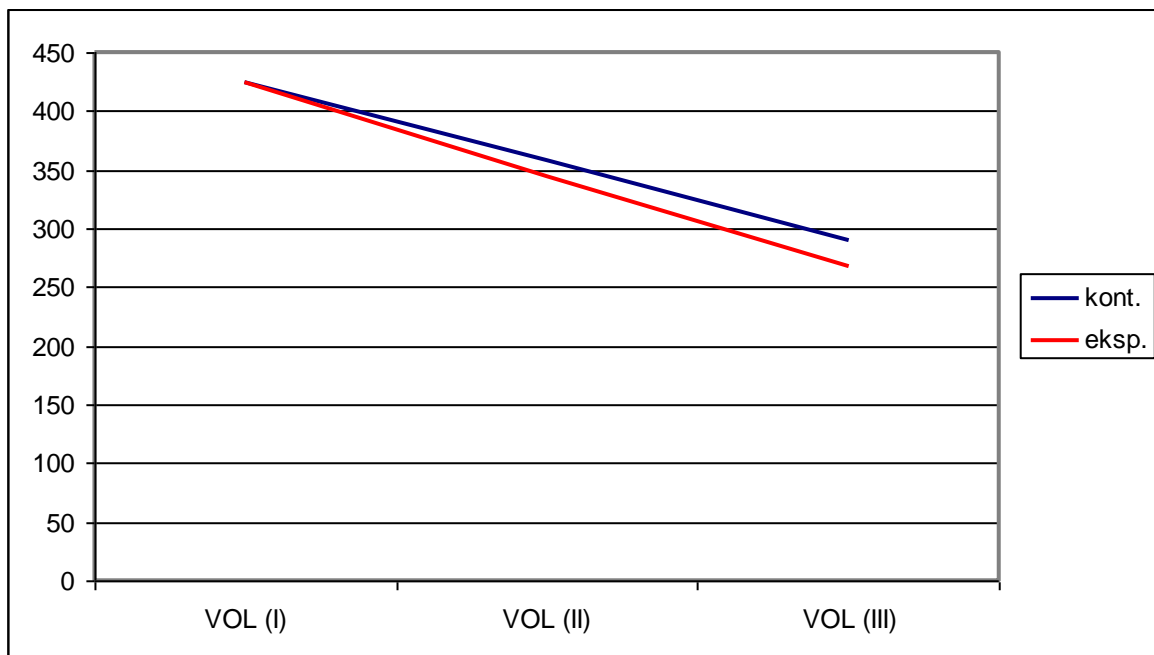
Budući da je $p > .1$ znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe.

Tabela 20. Značajnost razlike između grupa na osnovu intervala poverenja korigovanih sredina volumen rane (I-III)

grupe		obeležje	korigovane sredine		interval poverenja	
kont.	eksp.	VOL (II) (VOL (I))	358.35	344.97	-11.35	38.10
kont.	eksp.	VOL (III) (VOL (I))	290.60	266.89	-13.56	60.98

Kako interval poverenja sadrži nulu može se reći da ne postoji razlika između grupa.

Grafikon 6. Razlika volumena rane između grupa



4.5.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)

Na osnovu izloženog, moguće je pretpostaviti, u najširem smislu, neke karakteristike obe grupe.

Tabela 21. *Intervali poverenja po grupama u odnosu na volumen rane (I-III)*

	kont.	eksp.
VOL (I)	396.28; 465.66	382.55; 452.59
VOL (II)	327.80; 400.02	307.87; 370.95
VOL (III)	252.80; 339.24	227.74; 295.20

Tabela 22. *Karakteristike grupa u odnosu na volumen rane (I-III)*

	kont.	eksp.
VOL (I)	veće	manje
VOL (II)	veće	manje
VOL(III)	veće	manje

Na osnovu dobijenih podataka može se reći da:

- **kontrolna grupa** ima sledeća svojstva za volumen rane: VOL (I) vrednosti su *veće*, za VOL (II) vrednosti su *veće*, za VOL (III) vrednosti su *veće*
- **eksperimentalna grupa** ima sledeća svojstva za volumen rane: VOL(I) vrednosti su *manje*, za VOL (II) vrednosti su *manje*, za VOL(III) vrednosti su *manje*

Tabela 23. *Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na volumen rane*

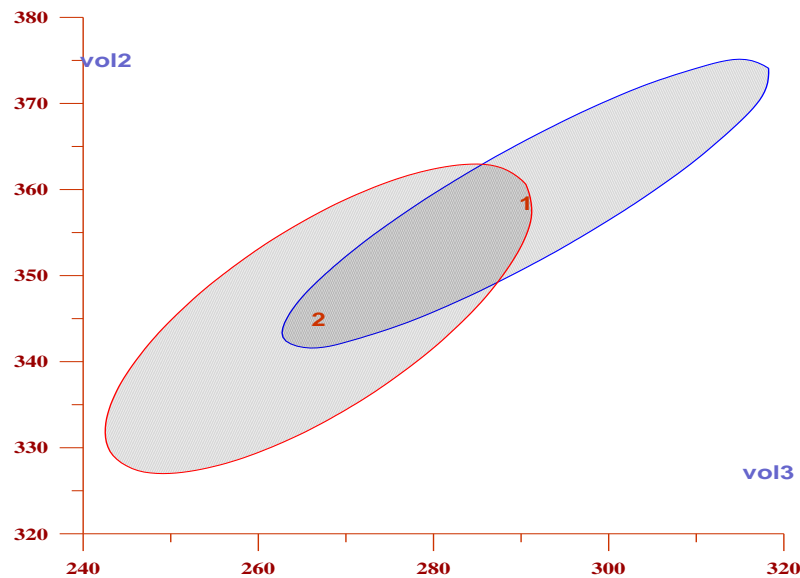
	kont.	eksp.
kont.	.00	.33
eksp.	.33	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa, dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. U ovom slučaju, vidimo da je distanca između volumena kontrolne i eksperimentalne grupe manja.

4.5.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA VOLUMENA RANE(I-III)

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja), moguće je uočiti međusobni položaj i karakteristiku svake od dve grupe u odnosu na dva najdiskriminativnija obeležja, odnosno vrednosti volumena rane (I-III) i to: dobijene vrednosti volumena rane u drugom i trećem merenju.

Grafikon7. Elipse (intervala poverenja) grupa kod VOL (II) i VOL (III)



Legenda: kontrolna grupa (1); eksperimentalna grupa (2);VOL (III) (vol3); VOL (II) (vol2)

Na grafikonu 8, na apscisi (horizontalna osa) predstavljene su vrednosti volumena rane dobijene u trećem merenju, a na ordinati (vertikalna osa), vrednosti volumena rane dobijene u drugom merenju.

Moguće je zapaziti da u odnosu na **VOL (II)**, eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost volumena rane, a najveću vrednost ima kontrolna grupa. U odnosu na **VOL (III)**, eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost volumena rane (I-III), a najveću vrednost ima kontrolna grupa.

4.6. ANALIZA PARAMETRA GUSTINE KOŠTANOG TKIVA (I-III) PITANIKA PO GRUPAMA

U ovom delu istraživanja analiziraće se vrednosti gustine kosti (I-III) po grupama.

4.6.1. OSNOVNI PARAMETRI OBELEŽJA GUSTINA KOSTI (I-III) ISPITANIKA U ODNOSU NA GRUPE

U tabelama 24. i 25. predstavljeni su respektivno osnovni parametri obeležja gustina koštanog tkiva u kontrolnoj i eksperimentalnoj grupi, u sva tri merenja.

Tabela 24. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti gustine kosti (I-III) u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
gustina (I)	-89.23	71.86	-297.8	44.9	80.53	-116.07	-62.39	-.48	.87	.977
gustina (II)	2.32	95.97	-273.1	272.5	4145.4 2	-33.53	38.16	.00	2.17	.914
gustina (III)	134.69	63.59	23.9	310.2	47.22	110.93	158.44	.67	.92	.565

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti gustina kosti (I-III) u kontrolnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod vrednosti gustine kosti u trećem merenju. Smanjene vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *pozitivno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka manjiim vrednostima, odnosno da ima više manjih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod vrednosti gustine kosti u prvom merenju. Vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da raspodela nije asimetrična kod izmerenih vrednosti gustina u drugom merenju. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena u slučaju sva tri merenja. Distribucija vrednosti kreće se, uglavnom, u okviru normalne raspodele (p) kod gustina kosti, u sva tri merenja

Tabela 25. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti gustine kosti (I-III) u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
gustina (I)	-94.00	71.36	-251.2	76.0	75.92	-120.65	-67.34	.25	-.10	.783
gustina (II)	3.39	91.10	-204.3	216.3	2685.1 9	-30.63	37.42	.23	.38	.790
gustina (III)	131.33	74.96	-55.2	319.5	57.08	103.33	159.33	.24	1.17	.778

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti gustina kosti (I-III) u eksperimentalnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod sva tri merenja. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod izmerenih vrednosti gustina kosti u drugom i trećem merenju. Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena u slučaju gustine kosti u prvom merenju. Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) u slučaju sva tri merenja.

4.6.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI (I-III)

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između dve grupe (kontrolne i eksperimentalne), u odnosu na obeležje gustina kosti.

Tabela 26. Značajnost razlike između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

	n	F	p
MANOVA	2	.117	.890

Kako je $p = .890$, znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe na osnovu izmerenih vrednosti gustine kosti.

Tabela 27. Značajnost razlike između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

ANOVA	F	p
gus2(gus1)	.102	.750
gus3(gus1)	.005	.944

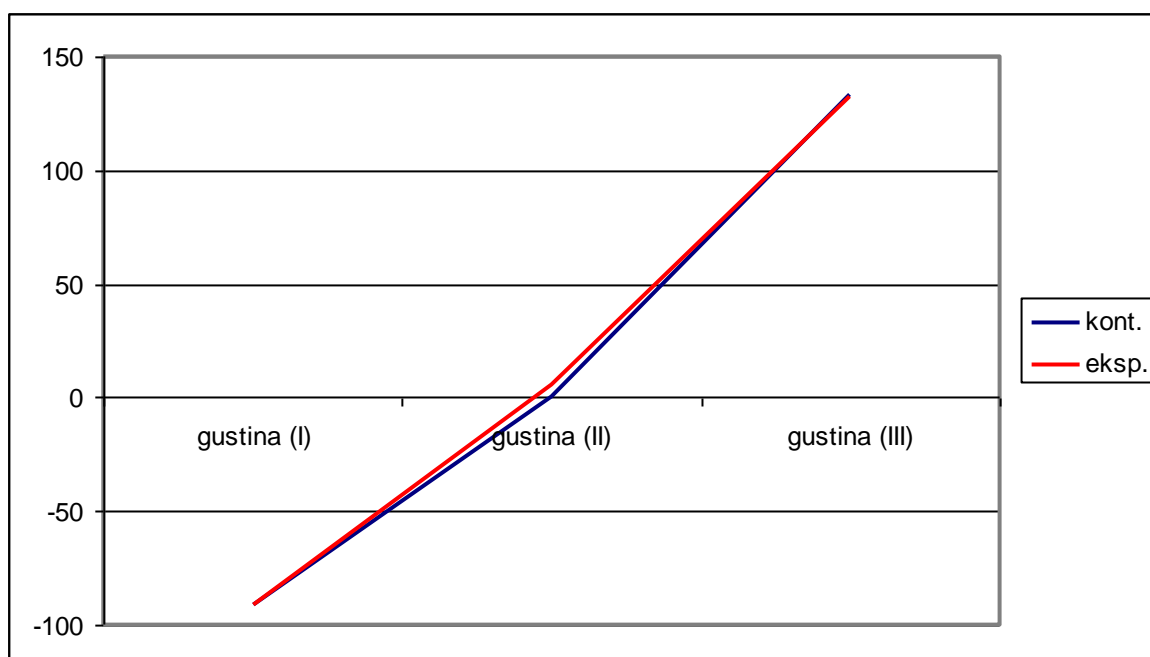
Budući da je $p > .1$ možemo reći da nije uočena značajna razlika između grupa u pogledu gustine kosti.

Tabela 28. Značajnost razlike između grupa na osnovu intervala poverenja korigovanih sredina vrednosti gustina kosti (I-III)

grupe		obeležje	korigovane sredine		interval poverenja	
kont.	eksp.	gustina (II)(gustina (I))	.11	5.60	-39.91	28.92
kont.	eksp.	gustina (III)(gustina (I))	133.57	132.44	-30.67	32.93

Kako interval poverenja sadrži nulu, može se reći da ne postoji značajna razlika između grupa.

Grafikon 8. Razlika između grupa kod: gustina kosti (I), gustina (II), gustina (III)



4.6.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI (I-III)

Na osnovu dobijenih rezultata, moguće je pretpostaviti neke karakteristike, u najširem smislu, svake od grupa alveola.

Tabela 29. Intervali poverenja po grupama u odnosu na gustinu kosti (I-III)

	kont.	eksp.
gustina (I)	-116.07; -62.39	-120.65; -67.34
gustina (II)	-33.53; 38.16	-30.63; 37.42
gustina (III)	110.94; 158.44	103.33; 159.33

Tabela 30. Karakteristike grupa u odnosu na vrednosti gustine kosti (I-III)

	kont.	eksp.
gustina (I)	manje	veće
gustina (II)	veće	manje
Gustina (III)	-	-

Na osnovu izmerenih vrednosti gustina kosti (I-III) može se reći da:

- **kontrolna grupa** ima sledeća svojstva: za obeležje gustina kosti (I) vrednosti su *manje*, za gustina (II) vrednosti su *veće*.
- **eksperimentalna grupa** ima sledeća svojstva: za gustina kosti (I) vrednosti su *veće*, za gustina (II) vrednosti su *manje*.

Tabela 31. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

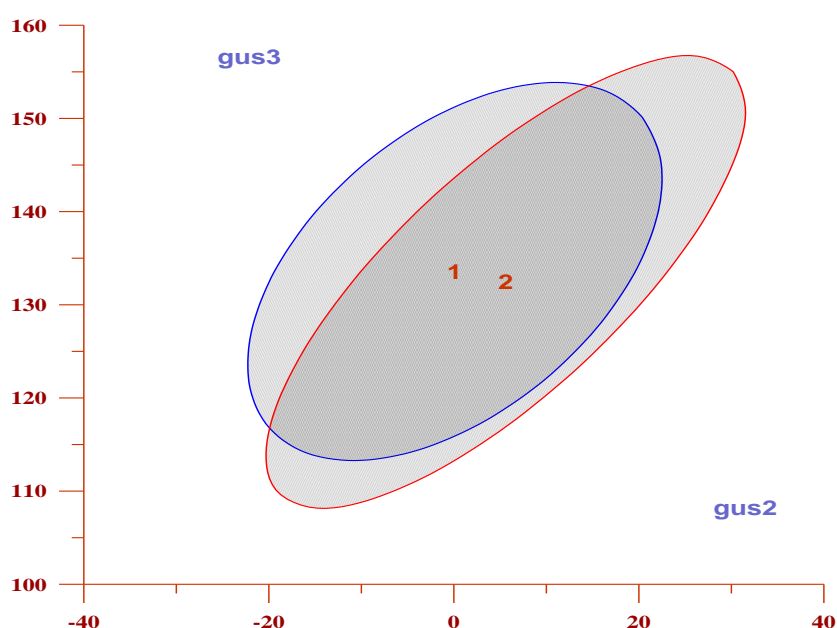
	kont.	eksp.
kont.	.00	.13
eksp.	.13	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa, dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance iz tabele ukazuju da rastojanje između tretmana kontrolne i eksperimentalne grupe manje.

4.6.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA DVE NAJDISKRIMINATIVNIJE VREDNOSTI GUSTINE KOSTI(I-III)

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja), moguće je uočiti međusobni položaj i karakteristiku svake od dve grupe ispitanika, u odnosu na dva najdiskriminativnija (obeležja) gustina kosti (I-III) i to: gustina kosti u drugom i trećem merenju.

Grafikon 9. Elipse (intervala poverenja) grupa kod gustina (II) i gustina (III)



Legenda: kontrolna grupa (1); eksperimentalna grupa (2); gustina (II) (gus2); gustina (III) (gus3)

Na grafikonu 10, apscisa (horizontalna osa) je gustina kosti izmerena u drugom merenju (gus2), a ordinata (vertikalna osa) je gustina kosti izmerena u trećem merenju (gus3).

Na grafikonu vidimo da kontrolna grupa ima najmanju vrednost gustina kosti, u odnosu na gustinu (II), a najveću vrednost ima eksperimentalna grupa. U odnosu na gustina (III), eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost gustine kosti, a najveću vrednost kontrolna grupa.

4.7. ANALIZA VREDNOSTI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA (I-III) PO GRUPAMA

U ovom delu istraživanja analiziraće se vrednosti dubine parodontalnog džepa (I-III) po grupama.

Svrha ove analize je da dokaže ili odbaci hipoteze, odnosno, da se utvrdi da li postoje razlike ili sličnosti između tretmana.

4.7.1. OSNOVNI PARAMETRI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA (I-III) U ODNOSU NA GRUPE

Tabela 32. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti dubine parodontalnog džepa (I-III) u kontrolnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
džep (I)	6.27	2.21	3.0	11.0	35.29	5.44	7.09	.49	-.88	.510
džep (II)	5.00	1.93	2.0	10.0	38.60	4.28	5.72	.62	-.04	.375
džep (III)	4.32	1.76	1.0	9.0	40.87	3.66	4.98	.69	.48	.516

Napomena: vrednosti asimetrije i spljoštenosti u intervalu od -.04 do .04 nisu diskutovane

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti dubine parodontalnog džepa(I-III) u kontrolnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost kontrolne grupe u pogledu vrednosti dubine parodontalnog džepa izmerenog u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu, kod dubine parodontalnih džepova u sva tri merenja. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod izmerenih vrednosti u trećem merenju. Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena kod parodontalnih džepova u prvom i drugom merenju. Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod parodontalnih džepova u slučaju sva tri merenja.

Tabela 33. Centralni i disperzioni parametri i mere asimetrije i spljoštenosti dubine parodontalnog džepa(I-III) u eksperimentalnoj grupi

	sr.vr	std.d	min	maks	k.var	interv.pov.		sk	ku	p
džep (I)	6.67	2.52	3.0	13.0	37.85	5.72	7.61	.58	-.32	.622
džep (II)	5.13	2.24	2.0	12.0	43.63	4.30	5.97	1.33	1.76	.099
džep (III)	3.83	1.60	1.0	8.0	41.72	3.24	4.43	.84	.51	.095

Minimalne (min) i **maksimalne** (maks) vrednosti dubine parodontalnog džepa(I-III) u eksperimentalnoj grupi ukazuju da se vrednosti nalaze u očekivanom rasponu. Veće vrednosti **koeficijenta varijacije** (k.var) ukazuju na heterogenost eksperimentalne grupe po vrednostima dubine parodontalnih džepova izmerenih u sva tri merenja. Povećane vrednosti **Skjunisa** (sk) ukazuju da je raspodela *negativno asimetrična*, što znači da kriva raspodele rezultata naginje ka većim vrednostima, odnosno da ima više većih vrednosti u odnosu na normalnu raspodelu kod vrednosti dubine parodontalnih džepova u sva tri merenja. Veće vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva izdužena kod drugog i trećeg merenja. Negativne vrednosti **Kurtozisa** (ku) ukazuju da je kriva spljoštena u slučaju prvog merenja. Distribucija vrednosti uglavnom se kreće u okviru normalne raspodele (p) kod vrednosti dubine parodontalnog džepa u prvom merenju. Distribucija vrednosti odstupa od normalne raspodele (p) kod vrednosti izmerenih u drugom i trećem merenju.

4.7.2. ANALIZA RAZLIKE IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA DUBINU PARODONTALNOG DŽEPA (I-III)

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između dve grupa ispitanika (kontrolna, eksperimentalna), u odnosu na vrednosti dubine parodontalnog džepa (I-III).

Tabela 34. Značajnost razlike između grupa u odnosu na dubinu parodontalnog džepa (I-III)

	n	F	p
MANOVA	2	1.031	.360

Kako je $p = .360$, znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe na osnovu praćenog parametra dubina parodontalnog džepa (I-III).

Tabela 35. Značajnost razlike između grupa u odnosu na dubinu parodontalnog džepa

ANOVA	F	p
džp2 (džp1)	.056	.814
džp3 (džp1)	2.105	.152

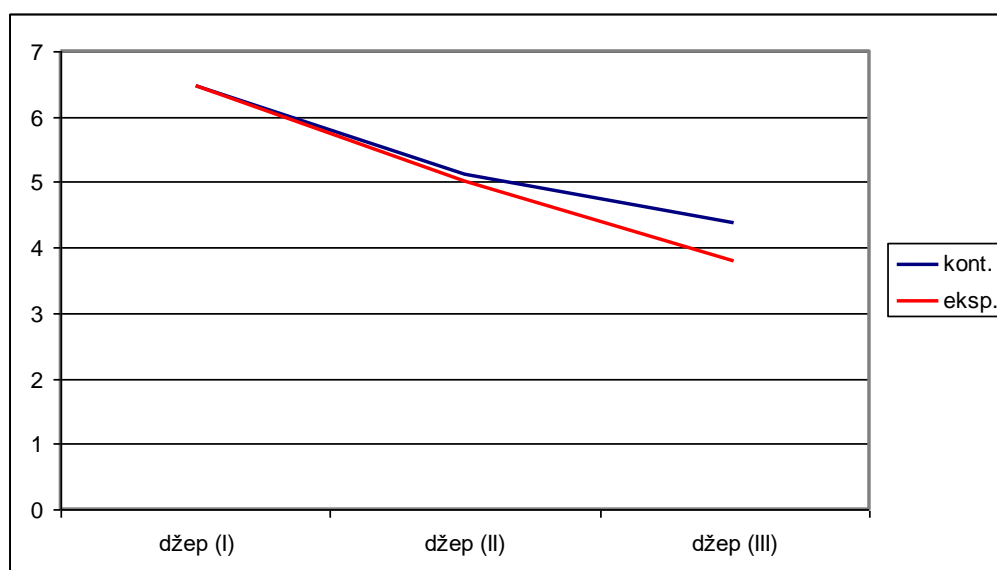
Pošto je $p > .1$, znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe ispitanika.

Tabela 36. Značajnost razlike između grupa na osnovu intervala poverenja korigovanih sredina dubine parodontalnog džepa (I-III)

grupe		obeležje	korigovane sredine		interval poverenja	
kont.	eksp.	džep (II) (džep (I))	5.12	5.02	-.73	.92
kont.	eksp.	džep (III) (džep (I))	4.37	3.78	-.22	1.41

Pošto interval poverenja sadrži nulu, može se reći da ne postoji razlika između grupa.

Grafikon 10. Razlika dubine džepa između grupa kod: parodontalni džep (I), džep (II), džep (III)



4.7.3. KARAKTERISTIKE GRUPA U ODNOSU NA DUBINU PARODONTALNOG DŽEPA (I-III)

Tabela 37. Intervali poverenja po grupama ispitanika u odnosu na dubinu parodontalnog džepa (I-III)

	kont.	eksp.
džep (I)	5.44; 7.09	5.72; 7.61
džep (II)	4.28; 5.72	4.30; 5.97
džep (III)	3.66; 4.98	3.24; 4.43

Tabela 38. Karakteristike grupa u odnosu na vrednosti dubine parodontalnog džepa(I-III)

	kont.	eksp.
džep (I)	veće	manje
džep (II)	veće	manje
džep(III)	-	-

Na osnovu vrednosti dubina parodontalnih džepova(I-III) može se reći da:

- **kontrolna grupa** ima sledeća svojstva: vrednosti dubine parodontalnog džepa su *veće* u sva tri merenja
- **eksperimentalna grupa** ima sledeća svojstva: vrednosti dubine parodontalnog džepa su *manje* u sva tri merenja

Tabela 39. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na dubinu parodontalnog džepa(I-III)

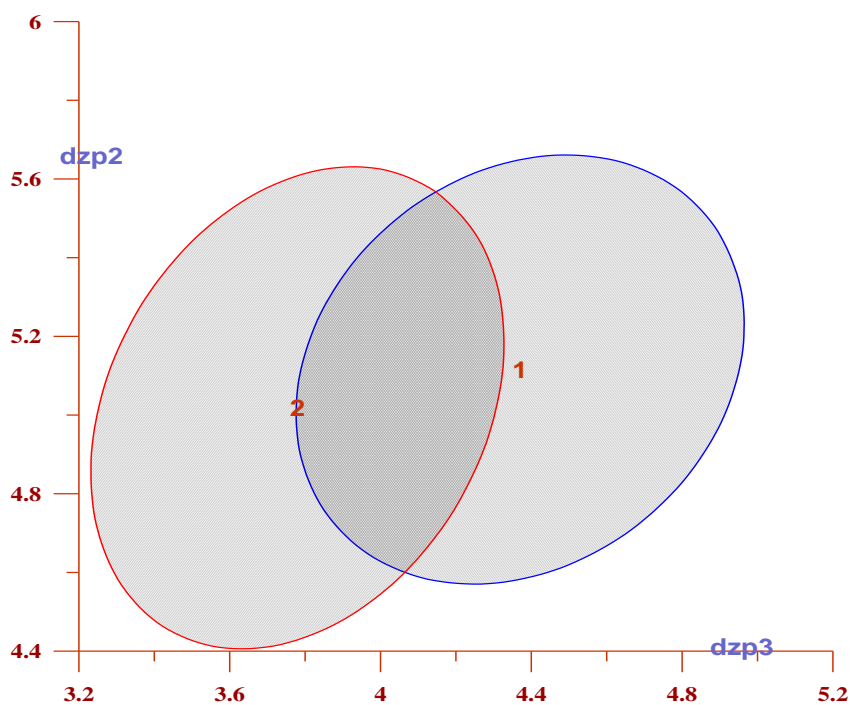
	kont.	eksp.
kont.	.00	.38
eksp.	.38	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa, dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance iz tabele ukazuju da je rastojanje između kontrolne i eksperimentalne grupe manje, za praćeni parametar (dubina parodontalnog džepa).

4.7.4. GRAFIČKI PRIKAZ RAZLIKA IZMEĐU GRUPE U ODNOSU NA DVE NAJDISKRIMINATIVNIJE VREDNOSTI DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA (I-III)

Na osnovu grafičkog prikaza elipsi (intervala poverenja), uočavamo međusobni položaj i karakteristiku svake od dve grupe, u odnosu na dva najdiskriminativnija (obeležja) vrednosti dubine parodontalnog džepa(I-III), i to: vrednosti dubine džepova dobijene u drugom i u trećem merenju.

Grafikon 11. Elipse (intervala poverenja) obe grupe kod vrednosti dubine parodontalnog džep (III) i džep (II)



Legenda: kontrolna grupa (1); eksperimentalna grupa(2); dubina parodontalno džepa u trećem merenju (džp3); dubina parodontalno džepa u drugom merenju (džp2)

Na grafikonu 12, apscisa (horizontalna osa) je dubina parodontalnog džepa u trećem merenju (džp3), a ordinata (vertikalna osa) je dubina parodontalno džepa u drugom merenju (džp2).

Moguće je zapaziti da u odnosu na džep (III), eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost ima kontrolna grupa. I u odnosu na džep (II), eksperimentalna grupa ima najmanju vrednost, a najveću vrednost ima kontrolna grupa.

4.8. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE

Postupak analize profila sprovede se na 3 merenja VOL (I), VOL (II) i VOL (III) između kontrolne i eksperimentalne grupe.

Tabela 40. Značajnost razlike profila između grupa u odnosu na VOL(I), VOL (II), VOL (III)

	F	p
MANOVA	.6366	.5946
paralelnost	.6121	.5440
pravac	.6859	.4111
jedn.rezult.	118.4321	.0000

Kako je $p = .595$ (MANOVA) znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe. Pošto je $p = .544$ (analiza paralelnosti), kažemo da su profili dve grupe paralelni. Kako je $p = .411$ (analize pravca rasta), pravci rasta dve grupe su slični. Pošto je $p = .000$ (analize jednakih rezultata), reći ćemo da postoji razlika između nekih rezultata dve grupe.

4.8.1. ANALIZA PONOVLJENIH MERENJA VOLUMENA RANE (I-III) ISPITANIKA
(vol1 vol2 vol3)

Tabela 41. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (vol1 vol2 vol3) u kontrolnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	55.365	.000

Kako je $p = .000$ za tri obeležja volumena rane (I-III) ispitanika (vol1 vol2 vol3), sa srednjim vrednostima (430.97 363.91 296.02), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (363.6).

Tabela 42. Značajnost razlike između pojedinih merenja volumena rane (I-III) u kontrolnoj grupi

srednja vrednost (obeležje)		t	p
430.97 (vol1)	363.91 (vol2)	2.74	.008
430.97 (vol1)	296.02 (vol3)	4.98	.000
363.91 (vol2)	296.02 (vol3)	2.47	.017

Iz predhodne tabele uočava se da postoji značajna razlika između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u prvom merenju i drugom merenju (430.97, 363.91, .008), između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u prvom merenju i trećem merenju (430.97, 296.02, .000), između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u drugom i trećem merenju (363.91, 296.02, .017).

Tabela 43. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (vol1 vol2 vol3) u eksperimentalnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	69.716	.000

Kako je $p = .000$ za 3 obeležja volumen rane (vol1 vol2 vol3) sa srednjim vrednostima (417.57 339.41 261.47), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (339.5).

Tabela 44. Značajnost razlike između pojedinih merenja volumen rane (I-III) u eksperimentalnoj grupi

srednja vrednost (obeležje)		t	p
417.57 (vol1)	339.41 (vol2)	3.39	.001
417.57 (vol1)	261.47 (vol3)	6.57	.000
339.41 (vol2)	261.47 (vol3)	3.45	.001

Iz predhodne tabele uočava se da postoji značajna razlika između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u prvom merenju i drugom merenju (417.57, 339.41, .001), između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u prvom merenju i trećem merenju (417.57, 261.47, .000) i između srednje vrednosti izmerenog volumena rane u drugom i trećem merenju (339.41, 261.47, .001).

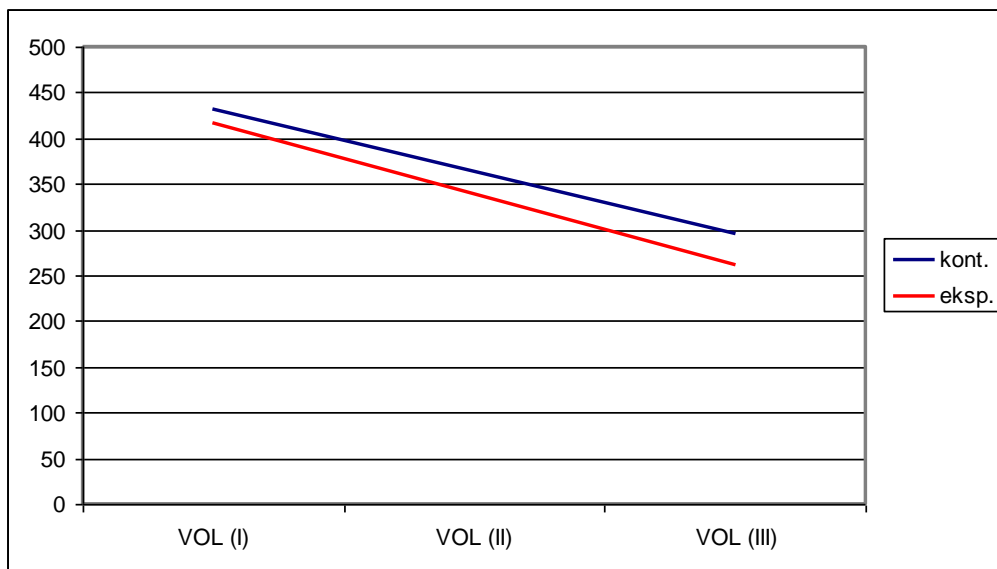
Tabela 45. Značajnost razlike po grupama između izmerenih vrednosti volumena rane

grupa			srednja vrednost		t	p
kont.	VOL (I)	VOL (II)	430.967	363.912	2.739	.008
kont.	VOL (I)	VOL (III)	430.967	296.019	4.981	.000
kont.	VOL (II)	VOL (III)	363.912	296.019	2.466	.017
eksp.	VOL (I)	VOL (II)	417.567	339.409	3.393	.001
eksp.	VOL (I)	VOL (III)	417.567	261.472	6.567	.000
eksp.	VOL (II)	VOL (III)	339.409	261.472	3.453	.001

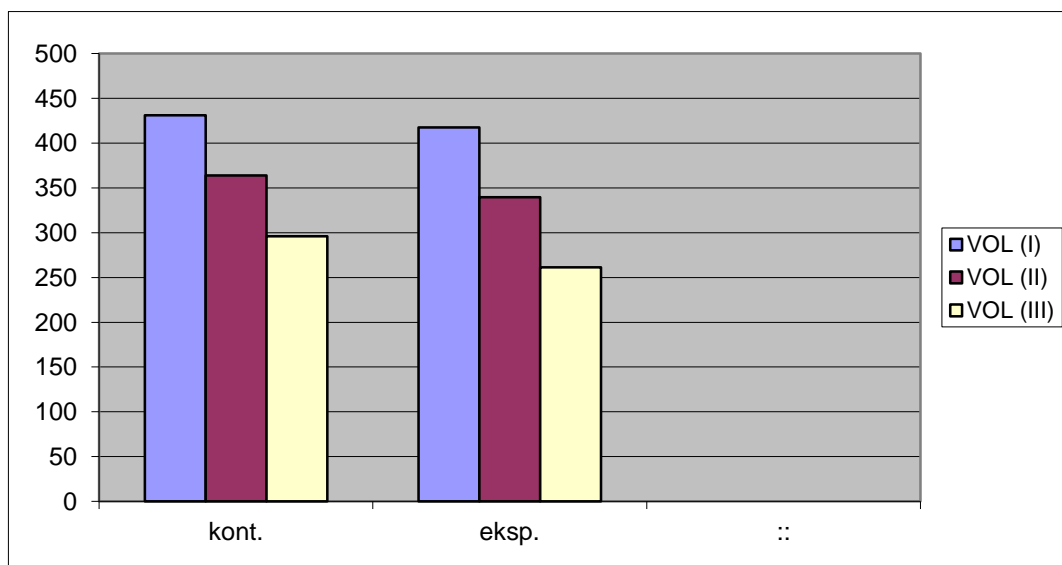
Kako je $p < .1$, postoji značajna razlika, između volumena rane izmerenih u prvom i drugom merenju u kontrolnoj grupi (.008); između volumena rane izmerenih u prvom i trećem merenju u kontrolnoj grupi (.000); između volumena rane izmerenih u drugom i trećem merenju u kontrolnoj grupi (.017); između volumena rane izmerenih u prvom i drugom merenju u eksperimentalnoj grupi (.001); između volumena rane izmerenih u prvom i trećem merenju u

eksperimentalnoj grupi (.000); između volumena rane izmerenih u drugom i trećem merenju u eksperimentalnoj grupi.

Grafikon 13. Razlike grupa po vrednostima volumena



Grafikon 14. Histogramski prikaz vrednosti volumena po grupama



4.9. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI

Postupak analize profila sprovedeće se na tri merenja gustina (I), gustina (II) i gustina (III) između kontrolna i eksperimentalne grupe.

Tabela 46. Značajnost razlike profila između grupa u odnosu na gustinu (I), gustinu (II) i gustinu (III)

	F	p
MANOVA	.0994	.9600
paralelnost	.0696	.9328
pravac	.1609	.6899
jedn.rezult.	296.1295	.0000

Kako je $p = .960$ (MANOVA), znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe. Pošto je $p = .933$ (analiza paralelnosti), znači da su profili dve grupe paralelni, a kako je $p = .690$ (analize pravca rasta), zaključićemo da su pravci rasta dve grupe slični. Pošto je $p = .000$ (analize jednakih rezultata), možemo reći da postoji razlika između nekih rezultata dve grupe.

4.9.1. ANALIZA PONOVLJENIH MERENJA GUSTINE KOSTI (I-III) (gus1 gus2 gus3)

Tabela 47. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (gus1,gus2,gus3)
u kontrolnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	160.274	.000

Kako je $p = .000$ za tri obeležja gustina kosti (I-III) (gus1 gus2 gus3) sa srednjim vrednostima (-89.23 2.31 134.69), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (15.9).

Tabela 48. Značajnost razlike između pojedinih merenja gustina kosti (I-III)
u kontrolnoj grupi

srednja vrdnost		t	p
-89.23 (gus1)	2.31 (gus2)	4.18	.000
-89.23 (gus1)	134.69 (gus3)	12.78	.000
2.31 (gus2)	134.69 (gus3)	6.30	.000

Iz predhodne tabele uočava se da postoji značajna razlika između srednje vrednosti gustine kosti u prvom i drugom merenju (-89.23, 2.31, .000), srednje vrednosti gustine kosti u prvom i trećem merenju (-89.23, 134.69, .000) i srednje vrednosti gustine kosti u drugom i trećem merenju (2.31, 134.69, .000).

Tabela 49. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (gus1,gus2,gus3)
u eksperimentalnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	160.159	.000

Kako je $p = .000$ za tri obeležja gustine kosti (I-III) (gus1 gus2 gus3) sa srednjim vrednostima (-94.00 3.39 131.33), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (13.6).

Tabela 50. Značajnost razlike između pojedinih merenja gustina kosti (I-III) u eksperimentalnoj grupi

srednja vrednost		t	p
-94.00 (gus1)	3.39 (gus2)	4.61	.000
-94.00 (gus1)	131.33 (gus3)	11.92	.000
3.39 (gus2)	131.33 (gus3)	5.94	.000

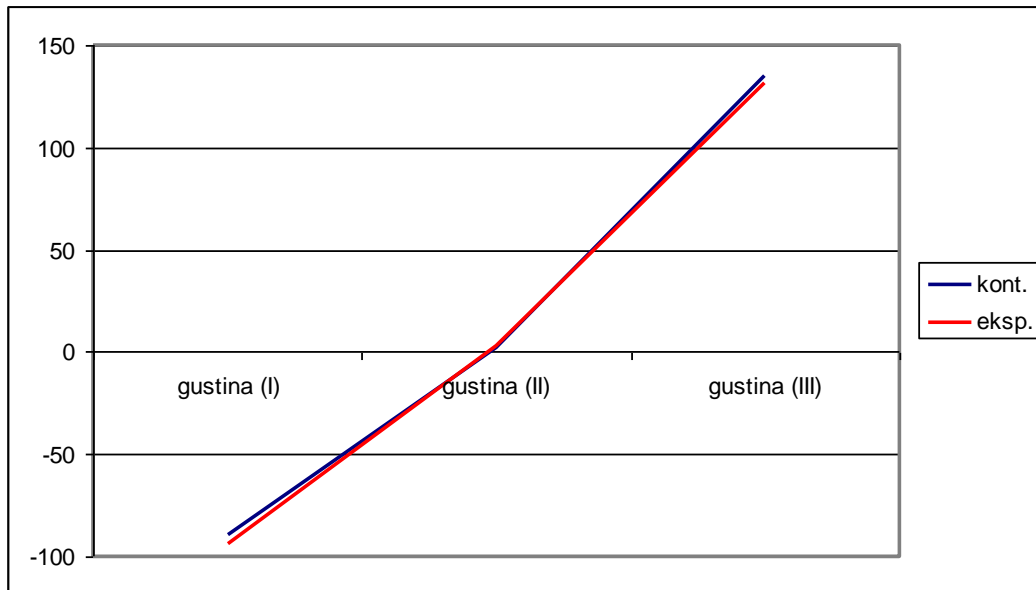
Iz predhodne tabele uočava se da postoji značajna razlika između srednje vrednosti gustina kosti u prvom i drugom merenju (-94.00, 3.39, .000), srednje vrednosti gustina kosti u prvom i trećem merenju (-94.00, 131.33, .000) i srednje vrednosti gustina kosti u drugom i trećem merenju (3.39, 131.33, .000).

Tabela 51. Značajnost razlike po grupama između gustina kosti (I), gustina (II), gustina (III)

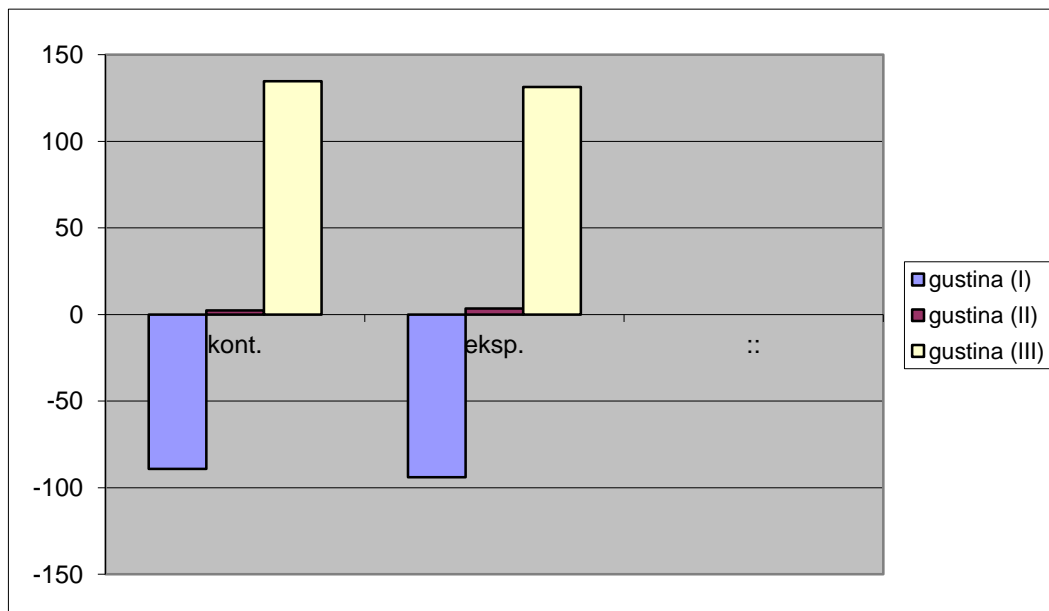
	srednja vrednost		t	p		
kontr.	gustina (I)	gustina (II)	-89.230	2.315	4.182	.000
kontr.	gustina (I)	gustina (III)	-89.230	134.687	12.781	.000
kontr.	gustina (II)	gustina (III)	2.315	134.687	6.298	.000
eksp.	gustina (I)	gustina (II)	-93.995	3.393	4.609	.000
eksp.	gustina (I)	gustina (III)	-93.995	131.330	11.925	.000
eksp.	gustina (II)	gustina (III)	3.393	131.330	5.940	.000

Kako je $p < .1$, postoji značajna razlika, između gustina kosti u prvom i drugom merenju u kontrolnoj grupi (.000); između gustina kosti u prvom i trećem merenju u kontrolnoj grupi (.000); između gustina kosti u drugom i trećem merenju u kontrolnoj grupi (.000); između gustina kosti u prvom i drugom merenju u eksperimentalnoj grupi (.000); između gustina kosti u prvom i trećem merenju u eksperimentalnoj grupi (.000); između gustina kosti u drugom i trećem merenju u eksperimentalnoj grupi (.000).

Grafikon 15. Razlike po grupama između gustina kosti (I), gustina (II), gustina (III)



Grafikon 16. Histogram vrednosti gustine kosti u tri merenja



4.10. ANALIZA RAZLIKA PROFILA IZMEĐU GRUPA PARODONTALNI DŽEP

Postupak analize profila sprovede se na tri merenja dubine parodontalnog džepa kontrolne i eksperimentalne grupe.

Tabela 52. Značajnost razlike profila između grupa u odnosu na džep (I), džep (II) i džep (III)

	F	p
MANOVA	.8358	.4799
paralelnost	1.0841	.3417
Pravac	.3436	.5601
jedn. rezult.	32.6764	.0000

Kako je $p = .480$ (MANOVA), znači da nije uočena značajna razlika između dve grupe. Pošto je $p = .342$ (analiza paralelnosti), znači da su profili dve grupe paralelni, a kako je $p = .560$ (analize pravca rasta), znači da su pravci rasta dve grupe slični. Pošto je $p = .000$ (analize jednakih rezultata), možemo reći da postoji razlika između nekih rezultata dve grupe.

Tabela 53. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (džp1, džp2, džp3) u kontrolnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	13.796	.000

Kako je $p = .000$ za tri obeležja parodontalni džep (I-III) (džp1, džp2, džp3) sa srednjim vrednostima (6.27 5.00 4.32), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (5.2).

Tabela 54. Značajnost razlike između pojedinih merenja parodontalni džep (I-III) u kontrolnoj grupi

srednja vrednost		t	p
6.27 (džp1)	5.00 (džp2)	2.36	.021
6.27 (džp1)	4.32 (džp3)	3.78	.000
5.00 (džp2)	4.32 (džp3)	1.43	.158

Iz tabele 54. se uočava da postoji značajna razlika između dubine parodontalnog džepa u prvom i drugom merenju (6.27, 5.00, .021), kao i srednje vrednosti dubine parodontalnog džepa u prvom i trećem merenju (6.27, 4.32, .000).

Tabela 55. Značajnost razlike između ponovljenih merenja (džp1,džp2,džp3) u eksperimentalnoj grupi

	n	F	p
pokušaji-merenja	3	24.889	.000

Kako je $p = .000$ za tri obeležja parodontalni džep (I-III) (džp1, džp2, džp3) sa srednjim vrednostima (6.67 5.13 3.83), može se reći da se neke vrednosti značajno razlikuju od procene (5.2).

Tabela 56. Značajnost razlike između pojedinih merenja parodontalni džep (I-III) u eksperimentalnoj grupi

srednja vrednost		t	p
6.67 (džp1)	5.13 (džp2)	2.49	.016
6.67 (džp1)	3.83 (džp3)	5.19	.000
5.13 (džp2)	3.83 (džp3)	2.59	.012

Iz tabele 56. uočava se da postoji značajna razlika između srednjih vrednosti dubine parodontalnog džepa u prvom i drugom merenju(6.67, 5.13, .016), između srednjih vrednosti

dubine parodontalnog džepa u prvom i trećem merenju (6.67, 3.83, .000), kao i između srednjih vrednosti dubine parodontalnog džepa u drugom i trećem merenju (5.13, 3.83, .012).

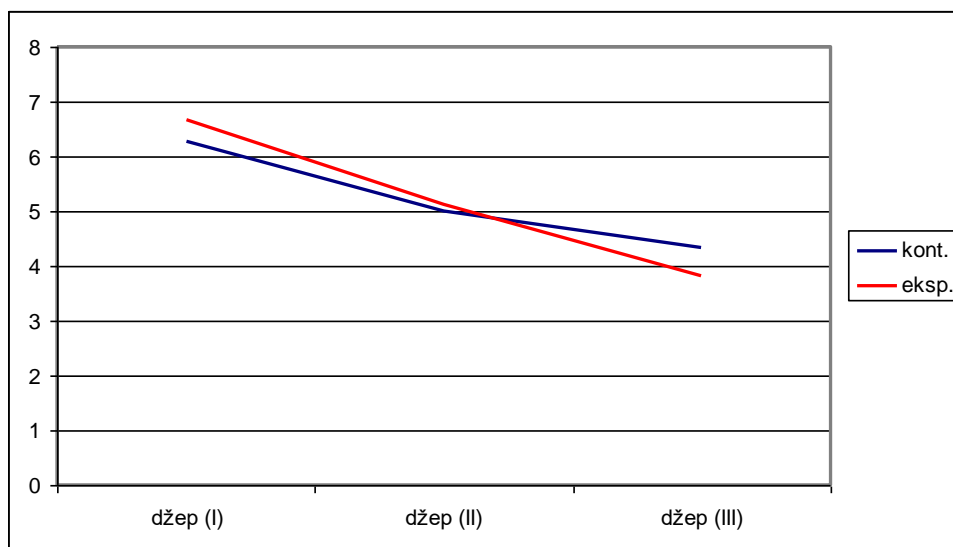
Tabela 57. Značajnost razlike po grupa između džep (I), džep (II), džep (III)

			srednja vrednost		t	p
kontr.	džep (I)	džep (II)	6.267	5.000	2.364	.021
kontr.	džep (I)	džep (III)	6.267	4.317	3.775	.000
kontr.	džep (II)	džep (III)	5.000	4.317	1.432	.158
eksp.	džep (I)	džep (II)	6.667	5.133	2.489	.016
eksp.	džep (I)	džep (III)	6.667	3.833	5.195	.000
eksp.	džep (II)	džep (III)	5.133	3.833	2.587	.012

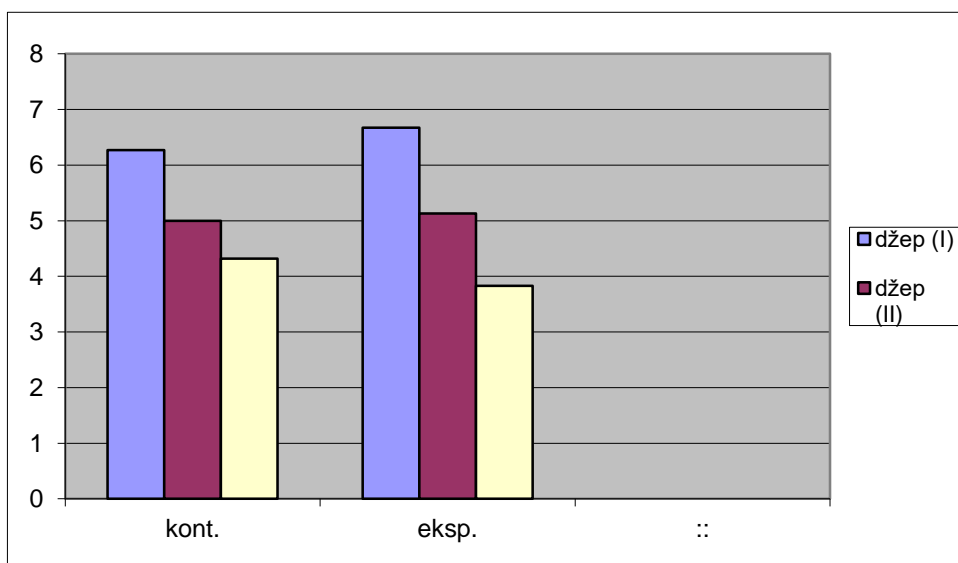
Kako je $p > .1$, nije uočena značajna razlika između dubine džepa u drugom i trećem merenju u kontrolnoj grupi.

Kako je $p < .1$, postoji značajna razlika, između dubine parodontalnog džepa u prvom i drugom merenju u kontrolnoj grupi (.021), između dubine parodontalnog džepa u prvom i trećem merenju u kontrolnoj grupi (.000), između dubine parodontalnog džepa u prvom i drugom merenju u eksperimentalnoj grupi (.016), između dubine parodontalnog džepa u prvom i trećem merenju u eksperimentalnoj grupi (.000), između dubine parodontalnog džepa u drugom i trećem merenju u eksperimentalnoj grupi (.012).

Grafikon 17. Razlike po grupama između džepa(I), džepa(II), džepa(III)



Grafikon 18. Histogram vrednosti dubine parodontalnog džepa u tri merenja



4.11. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST VOLUMENA RANE

U skladu sa utvrđenim planom istraživanja, analiziraće se tematska celina volumen rane (I-III) u odnosu na grupe, tako što će u prvom delu biti prikazana brojučana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, a zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake grupa, odrediti distanca i homogost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na izmerenim vrednostima volumena rane u prvom, drugom i trećem merenju, pri čemu ove vrednosti imaju više modaliteta tako da: volumen rane (I) ima tri modaliteta: vol (do 334.77), vol (334.8-471.72) i vol (>471.72), VOL (II) ima tri modaliteta: vol (do 334.77), vol (334.8-471.72) i vol (>471.72), VOL (III) ima tri modaliteta: vol (do 334.77), vol (334.8-471.72) i vol (>471.72).

U tabelama je prikazana brojučana (n) i procentualna (%) zastupljenost modaliteta volumena rane u sva tri merenja u odnosu na grupe, i biće skrenuta pažnja na značajne razlike (ako postoje), između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom moguće je samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa volumen rane (I-III), dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

**Tabela 58. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost volumena rane (I)
u odnosu na grupe**

	vol (do 334.77)		vol (334.8-471.72)		vol (>471.72)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	7.	23.3	14.	46.7	9.	30.0
eksp.	5.	16.7	14.	46.7	11.	36.7

Inspekcijom tabele 58. moguće je zapaziti da je u kontrolnoj grupi najviše je zastupljen vol (334.8-471.72) koji čini 14 alveola (46.7%) od ukupno 30, a značajno više od učestalosti vol (do 334.77) (7 alveola 23.3% $p=0.063$). U eksperimentalnoj grupi je zastupljenost vol (334.8-471.72) (14 alveola 46.7%) značajno veća od učestalosti vol (do 334.77) (5 alveola 16.7% $p=0.015$).

Razlika između grupa: alveola vol (do 334.77) najviše ima u kontrolnoj grupi (23.33%), kao i za vol (334.8-471.72) (46.67%), a za vol (>471.72) najviše ih je u eksperimentalnoj (36.67%).

Na osnovu dobijenih rezultata, moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na volumen rane (I), te sledi da kontrolna nije definisano svojstvo, i eksperimentalna nije definisano svojstvo.

Kako je $p = .766 \chi^2$ - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i volumen rane (I), a s obzirom na to da je $\chi = .094$, povezanost je vrlo niska.

**Tabela 59. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost volumena rane (II)
u odnosu na grupe**

	vol (do 334.77)		vol (334.8-471.72)		vol (>471.72)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	13.	43.3	11.	36.7	6.	20.0
eksp.	14.	46.7	13.	43.3	3.	10.0

Pregledom tabele 59, moguće je zapaziti da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljen vol (do 334.77) koji čini 13 alveola (43.3%) od ukupno 30, značajno više od učestalosti vol (>471.72) (6 alveola 20.0% p=.057). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost vol (do 334.77) (14 alveola 46.7%), značajno je viša od učestalosti vol (>471.72) (3 alveole 10.0% p=.003).

Razlika između grupa: vol (do 334.77) najviše je zastupljen u eksperimentalnoj grupi (46.67%), vol (334.8-471.72) najviše je zastupljen u eksperimentalnoj (43.33%), dok je vol (>471.72) najviše zastupljenu kontrolnoj (20.00%).

Na osnovu dobijenih rezultata, moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na VOL (II), pa tako kontrolna grupa ima slabo izraženo svojstvo vol (>471.72), a u eksperimentalnoj nije definisano svojstvo.

Kako je $p = .548 \chi^2$ - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i VOL (II), a s obzirom da je $\chi = .140$ povezanost, je vrlo niska.

Tabela 60. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost volumena rane (III) u odnosu na grupe

	vol (do 334.77)		vol (334.8-471.72)		vol (>471.72)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	22.	73.3	5.	16.7	3.	10.0*
eksp.	24.	80.0	6.	20.0	0.	.0

Inspekcijom tabele 60, moguće je zapaziti da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljen vol (do 334.77) koju čine 22 alveole (73.3%) od ukupno 30, je značajno više od učestalosti vol (334.8-471.72) (5 alveola 16.7% p=.000), zatim vol (>471.72) (3 alveole 10.0% p=.000). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost vol (do 334.77) (24 alveole 80.0%), je značajno veće od učestalosti vol (334.8-471.72) (6 alveola 20.0% p=.000), zatim vol (>471.72) (0 alveola .0% p=.000).

Razlika između grupa: vol (do 334.77) najviše je zastupljen u eksperimentalnoj grupi (80.00%), kao i vol (334.8-471.72) (20.00%), a vol (>471.72) je najviše zastupljen u kontrolnoj (10.00%), što je značajno veće od njegove zastupljenosti u eksperimentalnoj grupi (.00% p=.081).

Na osnovu dobijenih rezultata, moguće je izdvojiti karakteristike svake grupa u odnosu na VOL (III). Sledi da kontrolna ima više izraženo svojstvo vol (>471.72), dok eksperimentalna nema to svojstvo definisano.

Kako je $p = .204$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i VOL (III) i s obzirom da je $\chi = .224$, povezanost je niska.

4.11.1. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA VOLUMEN RANE (I-III)

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na volumen rane.

Tabela 61. Značajnost razlike između grupa u odnosu na volumen rane (I-III)

analiza	n	F	p
MANOVA	3	1.639	.191
diskriminativna	2	2.240	.116

Na osnovu vrednosti $p = .191$ (analize MANOVA) i $p = .116$ (diskriminativne analize), zaključujemo da nije uočena značajna razlika i jasno definisana granica između grupa.

Tabela 62. Analiza značajnosti razlike između grupa u odnosu na volumen rane (I-III)

	χ	R	F	p
VOL (I)	.094	.094	.520	.474
VOL (II)	.140	.142	1.187	.280
VOL (III)	.224	.230	3.244	.077

Kako je $p < .1$, znači da postoji značajna razlika između nekih grupa alveola u trećem merenju volumena rane (.077).

Kako je $p > .1$, znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika kod volumen rane u prvom (.474) i drugom merenju (.280).

Tabela 63. *Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na volumen rane (I-III)*

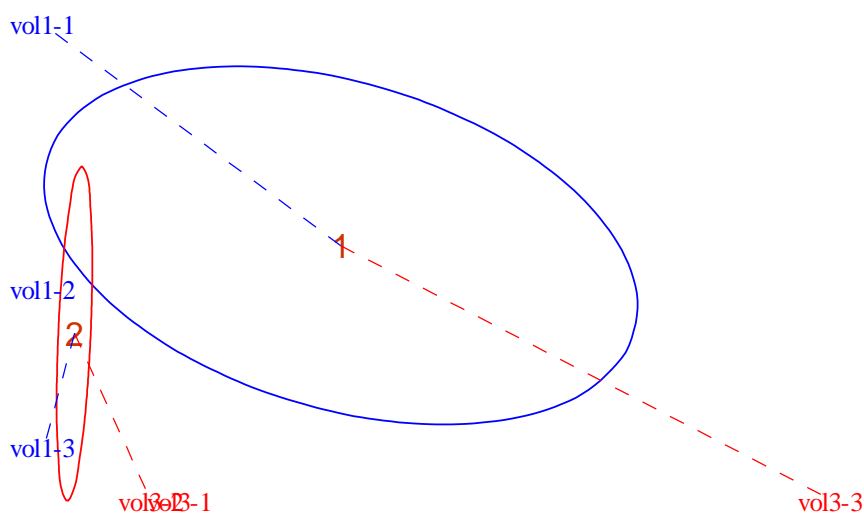
	kont.	eksp.
kont.	.00	.56
eksp.	.56	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa ispitanika, dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da rastojanje između kontrolne i eksperimentalne grupe umereno.

4.11.2. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPA U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA

Elipse (grupa ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe u odnosu na 2 najdiskriminativnije vrednosti volumena rane (I-III): vrednostima volumena u trećem i prvom merenju.

Grafikon 19. Elipse grupa ispitanika u odnosu na VOL (III) i VOL (I)

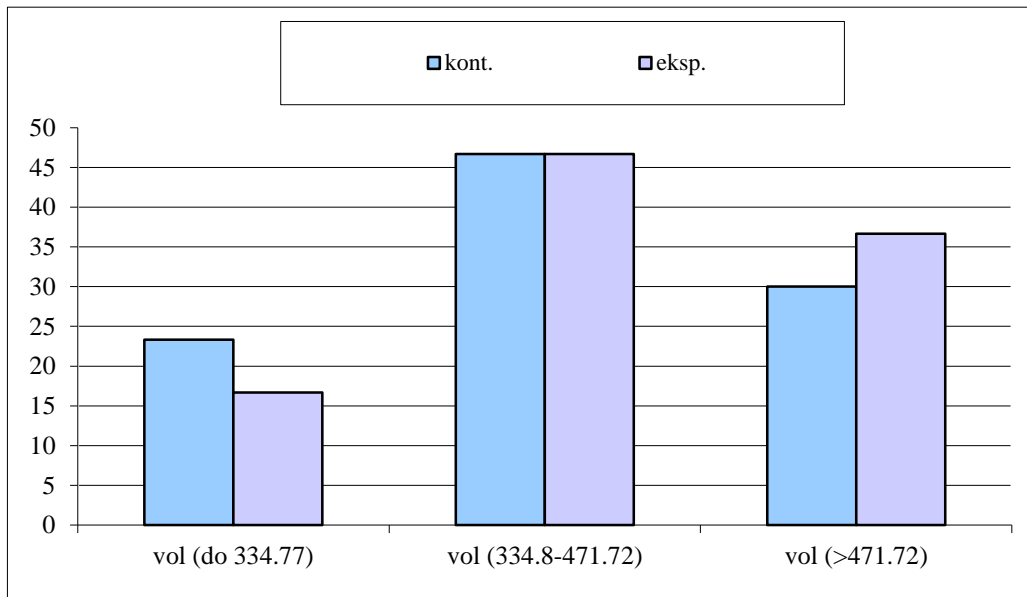


Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); vol (do 334.77) (vol3-1); vol (334.8-471.72) (vol3-2); vol (>471.72) (vol3-3); vol (do 334.77) (vol1-1); vol (334.8-471.72) (vol1-2); vol (>471.72) (vol1-3)

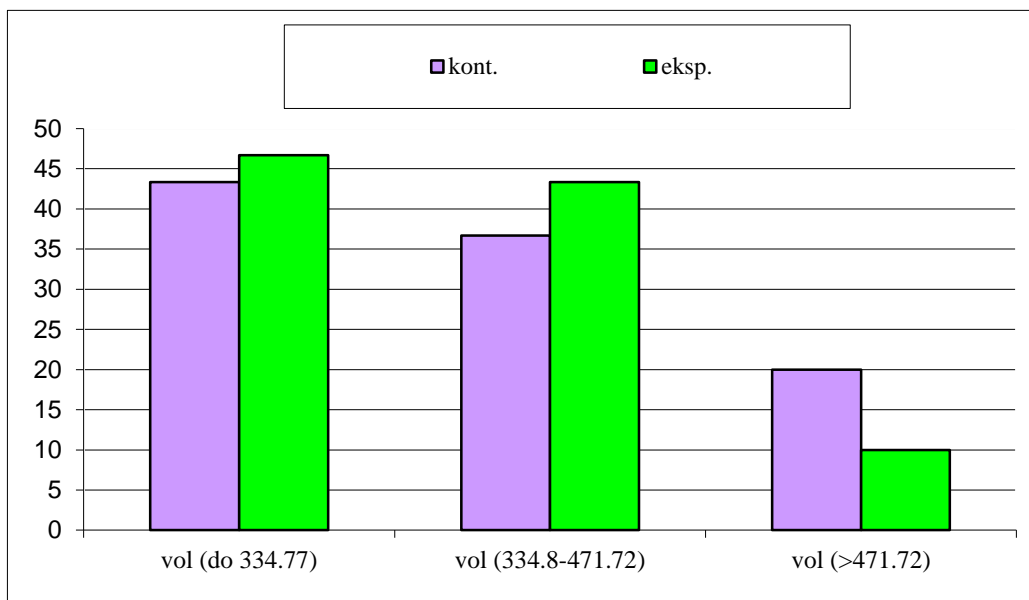
Na apscisa (horizontalna osa) se nalaze vrednosti volumena u trećem merenju - (vol3) koja je predstavljena sa trostepenom skalom, a na ordinati (vertikalna osa) su vrednosti volumena u prvom merenju- (vol1), takođe predstavljene sa trostepenom skalom.

Uvidom u grafikon 19, može se uočiti da je u odnosu na osu VOL(III), subuzorak eksperimentalna grupa ima najviše vol (334.8-471.72), dok subuzorak kontrolna grupa ima najviše vol (>471.72). U odnosu na osu VOL (I), u eksperimentalnoj grupi dominira vol (>471.72), a u kontrolnoj vol (do 334.77).

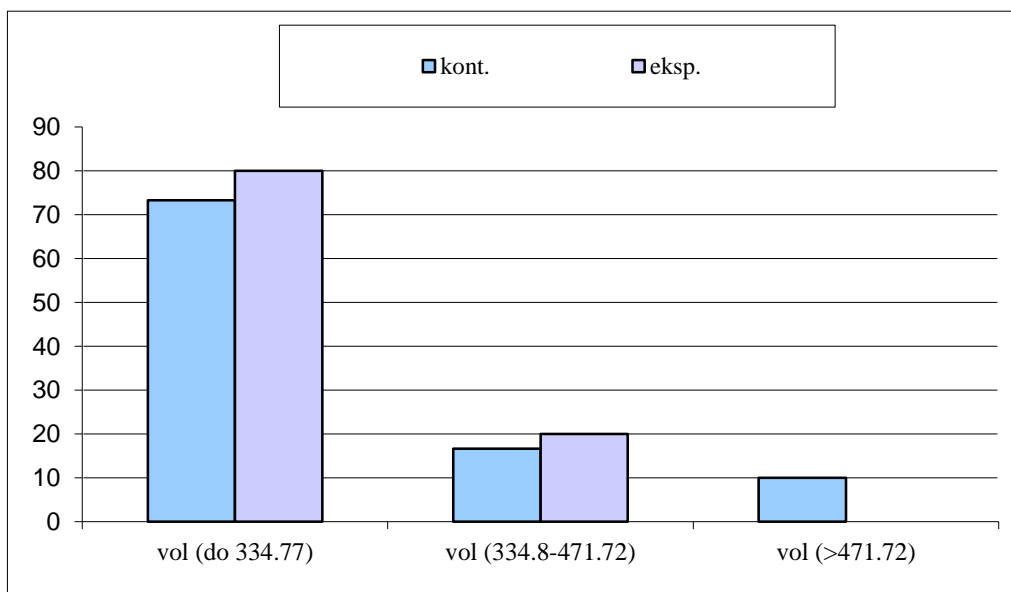
Grafikon 20. Prikaz raspodele vrednosti volumena u prvom merenju



Grafikon 21. Prikaz raspodele vrednosti volumena u drugom merenju



Grafikon 22. Prikaz raspodele vrednosti volumena u trećem merenju



4.12. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST GUSTINE KOSTI

U ovom delu istraživanja analiziraće se gustina kosti (I-III) ispitanika po grupama, i to tako što će se prvo prikazati brojevana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe, zatim će se analizirati razlika između grupa, a potom, ako za to postoje uslovi, definišaće se karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na izmerenim vrednostima gustine kosti (I-III) u tri merenja i to: gustina kosti (I), gustina (II) i gustina (III), na uzorku od 60 alveola, koji čine dve subuzorka, i to: kontrolna i eksperimentalna grupa sa po 30 alveola u svakoj. Vrednosti gustine kosti u sva tri merenja imaju više modaliteta, tako da: gustina kosti (I) ima 3 modaliteta: gust (od -172.16), gust (od -172.17 do-48.56) i gust (> -48.56), gustina (II) ima 3 modaliteta: gust (od -172.16), gust (od -172.17 do-48.56) i gust (> -48.56), gustina (III) ima 2 modaliteta: gust (od -172.17 do-48.56) i gust (> -48.56).

4.12.1. PREGLED ZASTUPLJENOSTI GUSTINE KOSTI (I-III) U ODNOSU NA GRUPE

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost gustina kosti (I), gustina (II) i gustina (III) u odnosu na grupe. Biće skrenuta pažnja na značajne razlike (ukoliko postoje), između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom moguće je samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa gustina kosti (I-III), a značajnost razlike između grupa analiziraće se kasnije.

Tabela 64. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost gustine kosti (I) u odnosu na grupe

	gust (od -172.16)		gust (od -172.17 do -48.56)		gust (> -48.56)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	2.	6.7	19.	63.3	9.	30.0
eksp.	3.	10.0	17.	56.7	10.	33.3

U tabeli 64, moguće je zapaziti da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljena gust (od -172.17 do-48.56) u kojoj je 19 alveola (63.3%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti gust (> -48.56) (9 alveola 30.0% $p=.012$) i gust (od -172.16) (2 alveole 6.7% $p=.000$). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost gust (od -172.17 do-48.56) (17 alveola 56.7%) je značajno veća od učestalosti gust (> -48.56) (10 alveola 33.3% $p=.074$) i gust (od -172.16) (3 alveole 10.0% $p=.000$).

Razlika između grupa: gust (od -172.16) najviše je zastupljena u eksperimentalnoj grupi (10.00%), a gust (od -172.17 do-48.56) najviše je zastupljena u kontrolnoj (63.33%), dok je gust (> -48.56) najviše zastupljena u eksperimentalnoj grupi (33.33%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na gustinu kosti (I). Sledi da ni kontrolna, ni eksperimentalna nisu definisanoa svojstva.

Kako je $p = .834$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i gustina kosti (I) i s obzirom na to da je $\chi = .078$, povezanost je vrlo niska.

Tabela 65. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost gustina (II) u odnosu na grupe

	gust (od -172.16)		gust (od -172.17 do -48.56)		gust (> -48.56)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	1.	3.3	6.	20.0	23.	76.7
eksp.	1.	3.3	7.	23.3	22.	73.3

U tabeli 65, vidimo da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljena gust (> -48.56) koja je u 23 alveole (76.7%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti gust (od -172.17 do-48.56) (6 alveola 20.0% $p=.000$) i gust (do -172.16) (1 alveola 3.3% $p=.000$). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost gust (> -48.56) (22 alveole 73.3%) je značajno veća od učestalosti gust (od -172.17 do-48.56) (7 alveola 23.3% $p=.000$) i gust (do -172.16) (1 alveola 3.3% $p=.000$).

Razlika između grupa: gust (do -172.16) najviše je zastupljena u kontrolnoj grupi (3.33%), gust (od -172.17 do-48.56) u eksperimentalnoj (23.33%), a gust (> -48.56) je najviše zastupljena u kontrolnoj (76.67%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupa u odnosu na gustinu (II). Sledi da ni kontrolna, ni eksperimentalna nisu definisana svojstva.

Kako je $p = .952$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i gustina (II), i s obzirom da je $\chi = .041$, povezanost je vrlo niska.

Tabela 66. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost gustina (III) u odnosu na grupe

	gust (od -172.17 do -48.56)		gust (> -48.56)	
	n	%	n	%
kont.	0.	.0	30.	100.0
eksp.	1.	3.3	29.	96.7

Pregledom tabele 66, moguće je zapaziti da je u eksperimentalnoj grupi najviše zastupljena gust (> -48.56) sa 29 alveola (96.7%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti gust (od -172.17 do-48.56) (1 alveola 3.3% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: vrednosti gust (od -172.17 do -48.56) najviše je u eksperimentalnoj grupi (3.33%), a za gust (> -48.56) u kontrolnoj (100.00%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na gustinu (III); sledi da ni kontrolna, ni eksperimentalna nisu definisana svojstva.

Kako je $p = .313$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i gustina (III), i s obzirom da je $\chi = .129$ povezanost je vrlo niska.

4.12.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA ISPITANIKA U ODNOSU NA GUSTINU KOSTI (I-III)

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa, u odnosu na gustinu kosti (I-III).

Tabela 67. Analiza značajnosti razlike između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

analiza	n	F	p
MANOVA	3	.411	.746
diskriminativna	2	.531	.591

Na osnovu vrednosti $p = .746$ (analize MANOVA) i $p = .591$ (diskriminativne analize) zaključujemo da nije uočena značajna razlika i jasno definisana granica između grupa. Ni posle redukcije polazne celine, odnosno sistema od tri obeležja u sistem od dva obeležja, ne postoji razlika niti egzistira granica između grupa.

Tabela 68. Značajnost razlike između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

	χ	R	F	p
gustina (I)	.078	.078	.354	.554
gustina (II)	.041	.041	.096	.758
gustina (III)	.129	.130	1.000	.321

Kako je $p > .1$, znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika u slučaju gustine kosti (I) (.554), gustine (II) (.758), gustine (III) (.321).

Tabela 69. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na gustinu kosti (I-III)

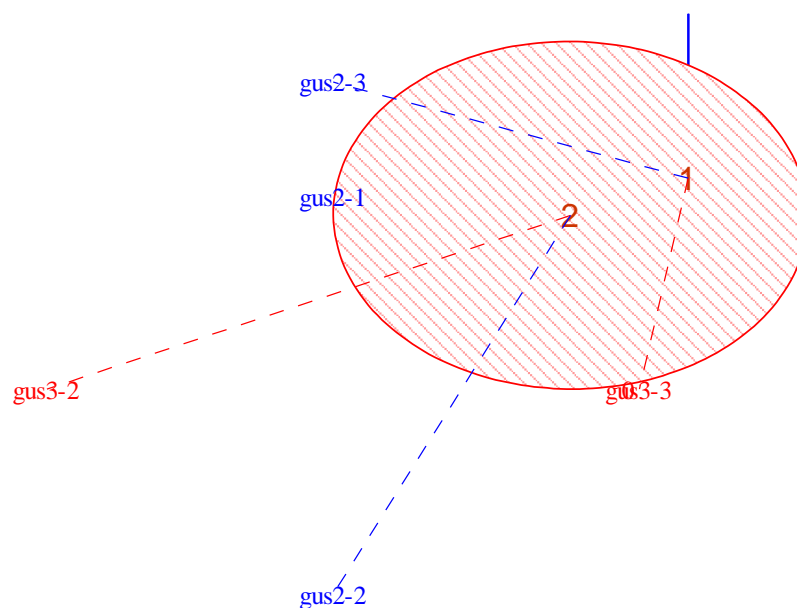
	kont.	eksp.
kont.	.00	.27
eksp.	.27	.00

Mahalanobisove distance između grupa ispitanika još jedan je pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance iz tabele ukazuju da je između kontrolne i eksperimentalne grupe rastojanje manje.

4.12.3. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPA U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA

Elipse (grupa) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe, u odnosu na dva najdiskriminativnija obeležja gustine kosti (I-III): gustina (III) (gus3), gustina (II) (gus2).

Grafikon 23. Elipse grupa ispitanika u odnosu na gustinu (III) i gustinu (II)



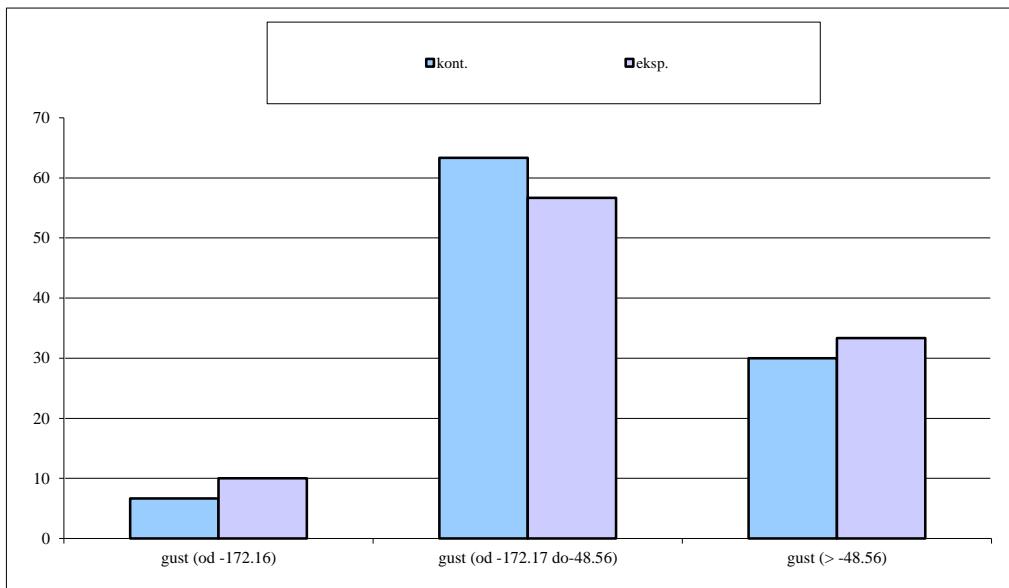
Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); gust (od -172.17 do-48.56) (gus3-2); gust (> -48.56) (gus3-3); gust (od -172.16) (gus2-1); gust (od -172.17 do-48.56) (gus2-2); gust (> -48.56) (gus2-3)

Apscisa (horizontalna osa) je gustina kosti izmerena u trećem merenju koja je predstavljena sa dvostepenom skalom, a ordinata (vertikalna osa) je gustina kosti izmerena u drugom merenju, predstavljena sa trostepenom skalom.

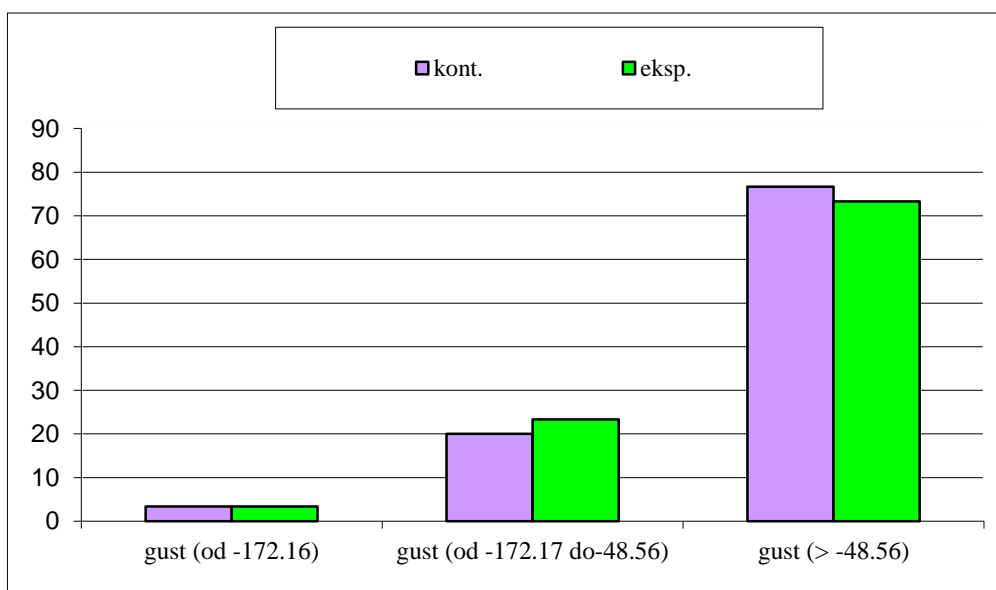
Uvidom u grafikon 23. može se uočiti da je u odnosu na osu gust (III), u subuzorku eksperimentalne grupe najviše zastupljena gust (od -172.17 do-48.56), a u subuzorku kontrolne grupe, najviše je zastupljena gust (> -48.56). U odnosu na osu gustina (II), u subuzoraku eksperimentalne grupe dominira gust (od -172.17 do-48.56), a u kontrolnoj dominira gust (> -48.56).

Uočljivo je da se kod gustina (III) i gustina (II) elipse grupa preklapaju, odnosno da imaju slične karakteristike.

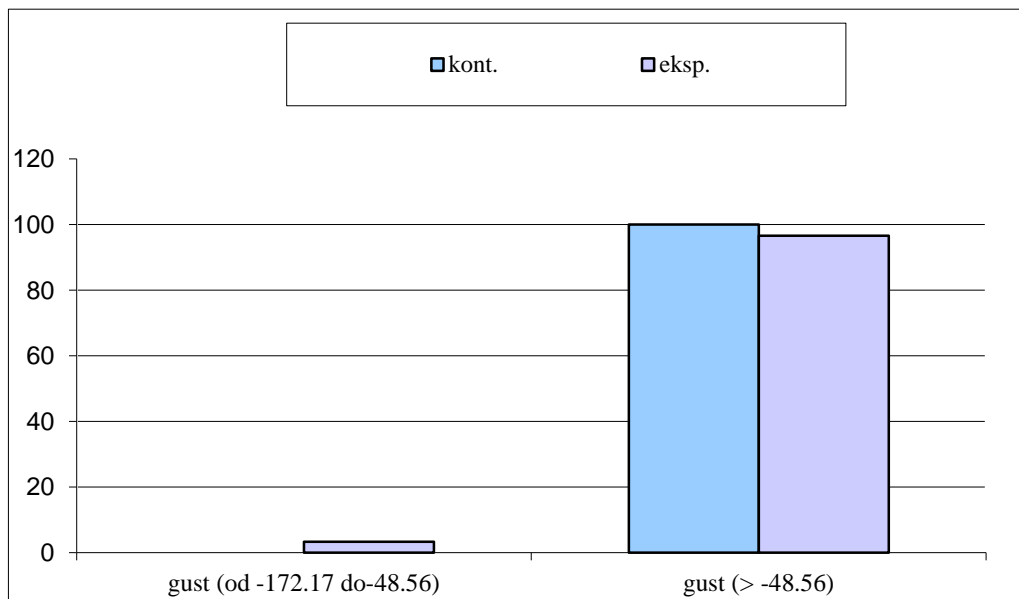
Grafikon 24. Prikaz raspodele vrednosti gustine kosti u prvom merenju



Grafikon 25. Prikaz raspodele vrednosti gustine kosti u drugom merenju



Grafikon 26. Prikaz raspodele vrednosti gustine kosti u trećem merenju



4.13. ANALIZA GRUPA PO KLASAMA U ODNOSU NA VREDNOST DUBINE PARODONTALNOG DŽEPA

U skladu sa ranije utvrđenim planom istraživanja, analiziraće se tematska celina parodontalni džep (I-III) u odnosu na grupe, i to tako što će prvo biti prikazana brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara, u odnosu na grupe; potom će se analizirati razlika između grupa; zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake grupa, odrediti distanca i homogost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na izmerenim vrednostima parodontalnog džepa (I-III), i to: parodontalni džep (I), džep (II) i džep (III), na uzorku od 60 ekstrakcionih alveola, koji čine dva subuzorka: kontrolna i eksperimentalna grupa, sa po 30 alveola. Svaki vrednost merenja ima više modaliteta, tako da: parodontalni džep (I) ima tri modaliteta: džep (< 6.33), džep (od 6.33 do 9.667) i džep (>9.667), džep (II) ima tri modaliteta: džep (do 6.33), džep (od 6.33 do 9.667) i džep (>9.667), džep (III) ima dva modaliteta: džep (do 6.33) i džep (od 6.33 do 9.667).

4.13.1. PREGLED ZASTUPLJENOSTI PARODONTALNOG DŽEPA (I-III) U ODNOSU NA GRUPE

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost izmerenih vrednosti dubine parodontalnog džepa (I), džepa (II) i džepa (III), u odnosu na grupe. Biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa parodontalnog džepa (I-III), dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 70. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost parodontalni džep (I) u odnosu na grupe

	džep (do 6.33)		džep (od 6.33 do 9.667)		džep (>9.667)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	18.	60.0	9.	30.0	3.	10.0
eksp.	16.	53.3	9.	30.0	5.	16.7

Iz tabele 70. možemo videti da je u kontrolnoj grupi najviše je zastupljena dubina džepa (do 6.33) sa 18 alveola (60.0%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti džep (od 6.33 do 9.667) (9 alveola 30.0% $p=.023$), i vrednosti dubine džepa (>9.667) (3 alveole 10.0% $p=.000$). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost džepa (do 6.33) (16 alveola 53.3%), značajno je veća od učestalosti džep (od 6.33 do 9.667) (9 alveole 30.0% $p=.072$) i džepa (>9.667) (5 alveola 16.7% $p=.004$).

Razlika između grupa: vrednosti dubine džepa (do 6.33) najviše su zastupljene u kontrolnoj grupi (60.00%), za džep (od 6.33 do 9.667) takođe u kontrolnoj (30.00%), a za džep (>9.667) najviše je zastupljeno u eksperimentalnoj grupi (16.67%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupa u odnosu na parodontalni džep (I) sledi da ni kontrolna, ni eksperimentalna nisu definisana svojstva.

Kako je $p = .734$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i parodontalni džep (I), i s obzirom da je $\chi = .101$ povezanost je vrlo niska.

Tabela 71. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost džep (II) u odnosu na grupe

	džep (do 6.33)		džep (od 6.33 do 9.667)		džep (>9.667)	
	n	%	n	%	n	%
kont.	24.	80.0	5.	16.7	1.	3.3
eksp.	25.	83.3	3.	10.0	2.	6.7

U tabeli 71. vidimo da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljen džep (do 6.33) koji se nalazi u 24 slučaja (80.0%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti džepa (od 6.33 do 9.667) (5 slučajeva 16.7% $p=.000$) i džepa (>9.667) (1 slučaj 3.3% $p=.000$). U eksperimentalnoj grupi zastupljenost džepa (do 6.33) (25 slučaja 83.3%) je značajno veća od učestalosti džepa (od 6.33 do 9.667) (3 slučaja 10.0% $p=.000$) i džepa (>9.667) (2 slučaja 6.7% $p=.000$).

Razlika između grupa: za džep (do 6.33) najviše je zastupljen u eksperimentalnoj grupi (83.33%), a džep (od 6.33 do 9.667) je najviše zastupljen u kontrolnoj (16.67%), dok je džep (>9.667) najviše zastupljen u eksperimentalnoj grupi (6.67%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na džep (II). Sledi da ni kontrolna, ni eksperimentalna nisu definisana svojstva.

Kako je $p = .653$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i džep (II), i s obzirom da je $\chi = .118$, povezanost je vrlo niska.

Tabela 72. Brojčana (*n*) i procentualna (%) zastupljenost džep (III) u odnosu na grupe

	džep (do 6.33)		džep (od 6.33 do 9.667)	
	n	%	n	%
kont.	27.	90.0	3.	10.0
eksp.	27.	90.0	3.	10.0

Iz tabele 72. možemo videti da je zapaziti da je u kontrolnoj grupi najviše zastupljen džep (do 6.33) koji se sreće u 27 slučajeva (90.0%) od ukupno 30, što je značajno više od učestalosti džep (od 6.33 do 9.667) (3 slučajeva 10.0% $p = .000$). U eksperimentalnoj grupi je identična situacija.

Razlika između grupa: džep (do 6.33) je podjednako zastupljen u obe grupe (90.00%), kao i džep (od 6.33 do 9.667) (10.00%).

Na osnovu dobijenih rezultata, moguće je izdvojiti karakteristike svake grupa u odnosu na džep (III), pa sledi da kontrolna i eksperimentalna nisu definisana svojstva.

4.13.2. ANALIZA RAZLIKA IZMEĐU GRUPA U ODNOSU NA PARODONTALNI DŽEP (I-III)

U ovom poglavlju dokazaće se ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na parodontalni džep (I-III).

Tabela 73. Analiza značajnosti razlike između grupa u odnosu na parodontalni džep (I-III)

analiza	n	F	p
MANOVA	3	.002	1.000
diskriminativna	2	.562	.573

Na osnovu vrednosti $p = 1.000$ (analize MANOVA) i $p = .573$ (diskriminativne analize), uočavamo da ne postoji značajna razlika i jasno definisana granica između grupa. Ni posle

redukcije polazne celine, odnosno sistem od tri obeležja u sistem od dva obeležja, ne postoji razlika niti egzistira granica između grupa.

Tabela 74. Značajnost razlike između grupa u odnosu na parodontalni džep (I-III)

	χ	R	F	p
džep (I)	.101	.101	.603	.440
džep (II)	.118	.119	.837	.364
džep (III)	.000	.000	.000	1.000

Kako je $p > .1$, to znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika kod: parodontalnog džepa (I) (.440), džepa (II) (.364), džepa (III) (1.000).

Tabela 75. Distanca (Mahalanobisova) između grupa u odnosu na parodontalni džep (I-III)

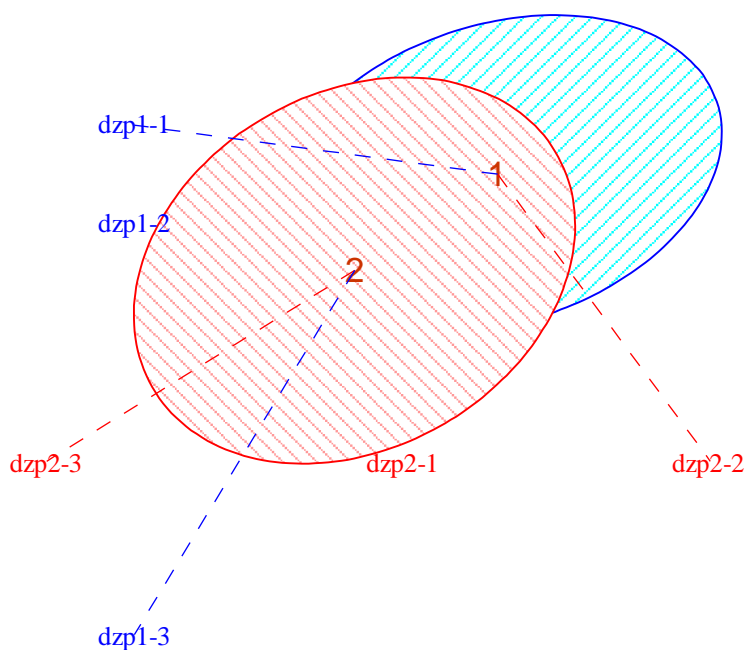
	kont.	eksp.
kont.	.00	.28
eksp.	.28	.00

Mahalanobisova distanca među grupama je još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele 75. ukazuju da je rastojanje između kontrolne i eksperimentalne grupe manje.

4.13.3. GRAFIČKI PRIKAZ POLOŽAJA I KARAKTERISTIKA GRUPE U ODNOSU NA DVA NAJDISKRIMINATIVNIJA OBELEŽJA

Elipse (grupa alveola) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe, u odnosu na dva najdiskriminativnija obeležja parodontalni džep (I-III): izmerene dubine parodontalnog džepa u drugom i prvom merenju.

Grafikon 27. Elipse grupa u odnosu na džep (II) i parodontalni džep (I)

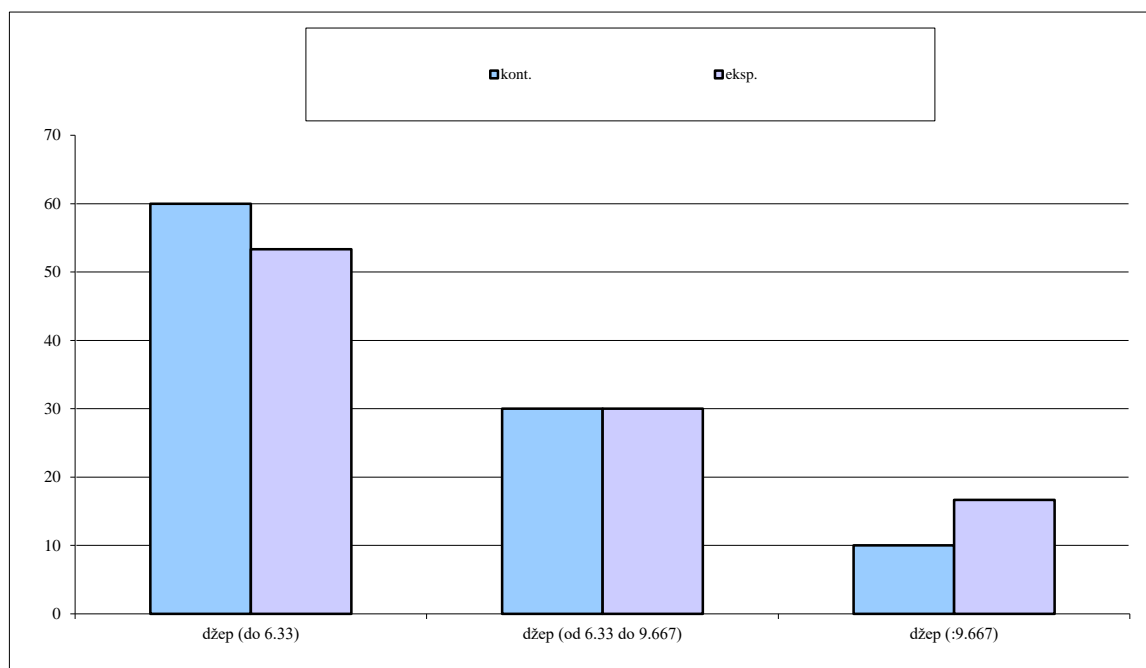


Legenda: kontrolna (1); eksperimentalna (2); džep (do 6.33) (džp2-1); džep (od 6.33 do 9.667) (džp2-2); džep (:9.667) (džp2-3); džep (do 6.33) (džp1-1); džep (od 6.33 do 9.667) (džp1-2); džep (:9.667) (džp1-3)

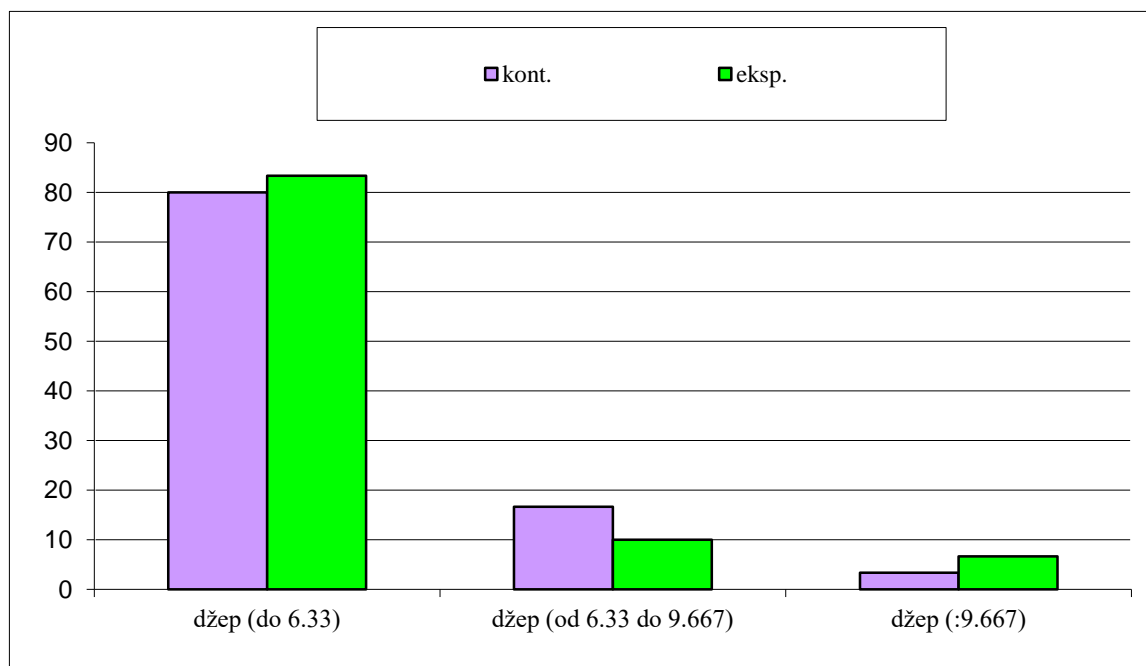
Apscisa (horizontalna osa) je dubina parodontalnog džepa u drugom merenju (džp2) koja je predstavljena sa trostepenom skalom, a ordinata (vertikalna osa) je dubina parodontalnog džepa (I) izmerenog u prvom merenju (džp1) je predstavljena sa trostepenom skalom.

Uvidom u grafikon 27, može se uočiti da je u odnosu na osu džep (II), u subuzorku eksperimentalne grupe najviše zastupljen džep (>9.667), a u subuzorku kontrolne grupe džep (od 6.33 do 9.667). U odnosu na osu parodontalni džep (I), za subuzorak eksperimentalne grupe dominira džep (>9.667), a za kontrolnu dominira džep (do 6.33).

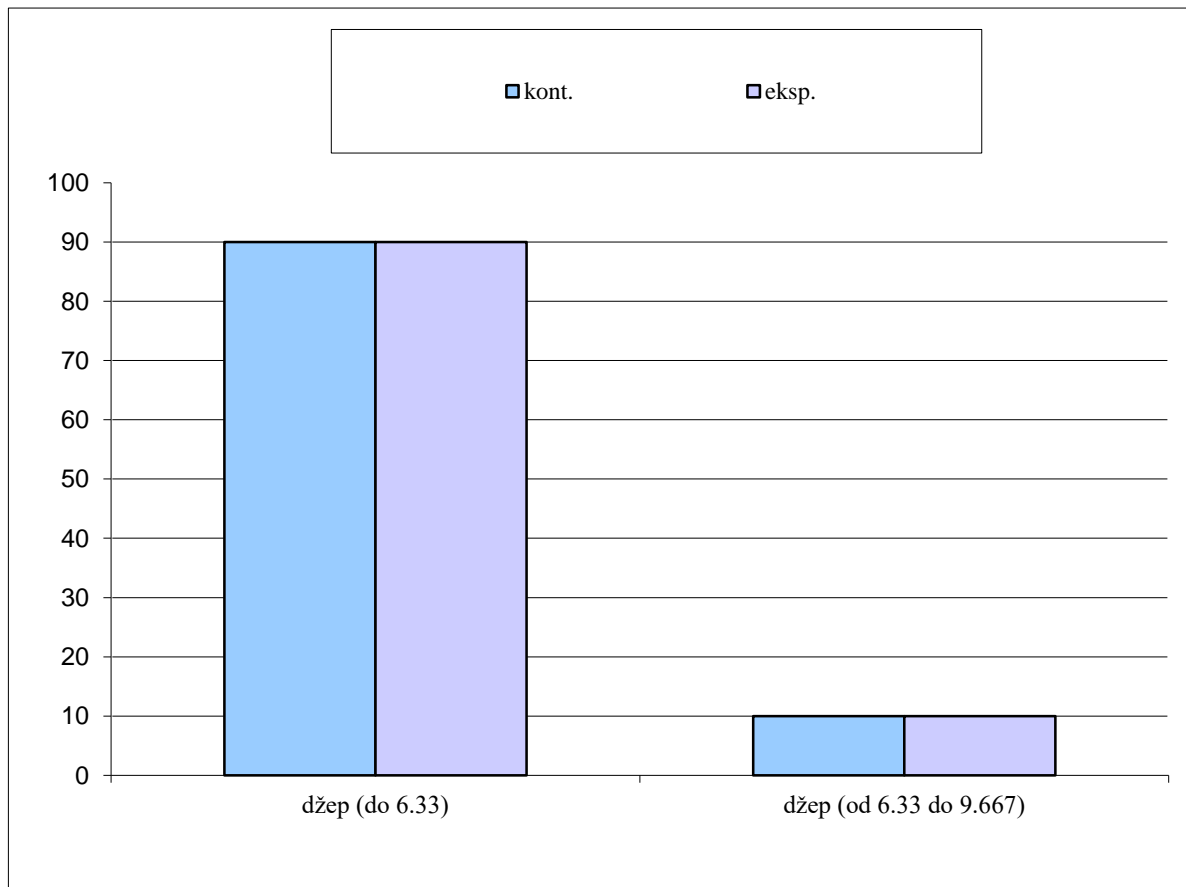
Grafikon 28. Prikaz raspodele vrednosti dubine parodontalnog džepa u prvom merenju



Grafikon 29. Prikaz raspodele vrednosti dubine parodontalnog džepa u drugom merenju



Grafikon 30. Prikaz raspodele vrednosti dubine parodontalnog džepa u trećem merenju



4.14. ANALIZA REZULTATA POJAVE ALVEOLITISA U EKSTRAKCIONIM RANAMA

Nije zabeležen nijedan slučaj alveolitisa ni u kontrolnoj niti u eksperimentalnoj grupi, te nije bila moguća statistička obrada podataka.

4.15. ANALIZA REZULTATA POJAVE INFEKCIJE U EKSTRAKCIONOJ RANI

Nije zabeležen ni jedan slučaj infekcije u ekstrakcionoj rani u eksperimentalnoj grupi, dok je u kontrolnoj grupi zabeležen jedan slučaj infekcije. U ovom slučaju takođe nije rađena analiza, jer je u pitanju pojedinačan slučaj pojave infekcije i nije statistički značajan.

5. DISKUSIJA

Trauma, kongenitalni deformiteti ili patološki degenerativni procesi, često narušavaju integritet muskulo-skeletnog sistema organizma, što kliničare stavlja pred velika iskušenja, kada su u pitanju gubitak koštanog tkiva i neuspeh u regeneraciji oštećenih i/ili izgubljenih tkiva. Iz tog razloga razvijeno je mnogo strategija sa ciljem da se omogući adekvatna i dugoročna zamena izgubljenih tkiva. Koštani zamenici i implantati, kao što su autograftovi, alograftovi, ksenograftovi ili sintetički biomaterijali, razvijani su upravo iz tih razloga. Međutim, njihova dostupnost, kompatibilnost, cena ili potreba za dodatnim hirurškim intervencijama, predstavljaju neke od rizika i ograničenja koja, u određenoj meri, dovode u pitanje njihovu efikasnost. Novija saznanja na polju regenerativne medicine, pružaju delimična rešenja za neke od tih problema. Uopšteno govoreći, čitava ova grana nauke bazirana je na međusobnom sinergičnom delovanju ćelija, faktora rasta i tehnika graftovanja, kako bi se indukovao optimalan ćelijski odgovor i regeneracija tkiva. Jedan od trenutno dostupnih pristupa regenerativne medicine obuhvata endogene regenerativne tehnike, za čiji pozitivan efekat postoji sve više dokaza u literaturi, za koje se smatra da su manje invazivne i da omogućavaju bolju kontrolu regeneracije oštećenog tkiva (141).

Nadalje, u ovoj oblasti su sve veći zahtevi za visoko personalizovanim terapijskim opcijama koje podrazumevaju minimalno invazivne protokole, koji garantuju bezbednost i efikasnost, svodeći potencijalne neželjene efekte na najmanju moguću meru.

Ideja aplikacije suprafiziološke koncentracije faktora rasta u predeo rane, predviđa sinergičko delovanje ovih faktora i multiplikaciju njihovog biološkog značaja lokalno (137). Međutim, mnoga pitanja u vezi sa ovim preparatima, nažalost, danas još uvek nemaju odgovor. Da li su trombociti, u ovim preparatima, jedini faktori od značaja za odvijanje procesa zarastanja, ili postoje i drugi činioci, jednako ili čak više značajni?

Postoje autori koji ističu značaj eritrocita i leukocita u inflamatornim reakcijama koje, zatim, mogu usloviti oštećenje tkiva; s obzirom na to da nema jedinstvenog stava naučne i stručne javnosti u vezi sa tim pitanjem, neophodna su dodatna istraživanja koja će omogućiti da se definiše optimalan sastav tih preparata, kako bi se postigao maksimalan povoljan efekat svakoga od njih, u procesu zarastanja (188, 189).

Većina naučnika se slaže da metodologija pripreme ovih preparata utiče na njihov sastav, biološke karakteristike i klinički efekat njihove primene. U vezi s tim, važno je napomenuti da se u skorije vreme pojavljuju protokoli koji značajno skraćuju vreme i brzinu centrifugiranja, što

autori ističu kao njihovu veliku prednost (153, 154). Međutim, sva saznanja o tim novim preparatima, rezultat su *in vitro* studija. Pre nego što ih počnemo rutinski primenjivati u svakodnevnoj kliničkoj praksi, oni moraju biti potvrđeni u ispitivanjima na životinjama i ljudima, iako je trenutno veliki pritisak proizvođača opreme na praktičare.

Pregledom dostupne literature došli smo do zaključka da nijedna objavljena studija nema u potpunosti istu metodologiju kao naša, odnosno, razlike postoje u samoj proceduri pravljenja preparata koncentrata trombocita, načina njegove kliničke primene, regije u usnoj duplji gde su preparati primenjeni, vremena praćenja rezultata zarastanja, načina praćenja ovih rezultata ili posmatranih parametara. Što se tiče metodologije pripremanja preparata, razlike su naročito značajne u pogledu aktivatora i antikoagulansa korišćenih za izradu PRP i PRGF preparata, jer svaka od tih materija može uveliko da utiče na biološko ponašanje dobijenog koncentrata (142). Iako zbog toga nismo u mogućnosti da direktno poredimo naše rezultate, postoji više studija sa sličnom metodologijom, pa se naši rezultati mogu porediti posredno s njima, jer razlike ne utiču u značajnoj meri na konačan rezultat poređenja.

Naša studija se bavi zarastanjem rane nakon ekstrakcije trećeg molara, i ona pokazuje određene osobenosti u odnosu na zarastanje ekstrakcionih rana u drugim delovima mandibule i maksile. Takođe, ne smemo prenebregnuti ni činjenicu da su sve ekstrakcije u našoj studiji bile hirurške, odnosno, uklanjali smo deo koštanog zida alveole i odizali mukoperiostalni režanj, što svakako utiče na tok zarastanja.

Jedan od faktora koji utiče na rezultate našeg istraživanja svakako je vreme posmatranja procesa zarastanja. Vreme zarastanja ekstrakcione alveole značajno varira između individua (32). Različite studije nam govore da je alveola 38. dana ispunjena oko 2/3 sa novim, mladim koštanim tkivom, a u 10. nedelji u potpunosti. Međutim, nakon ovog perioda, nastavlja se tek delimična zamena vlaknaste kosti sa zrelim lamelarnim tipom kosti, koja traje i do 6 meseci (142). Imajući u vidu ovu činjenicu, kao i to da se promene na rezidualnom grebenu nastavljaju praktično doživotno, neki autori smatraju da je period od 2 ili 3 meseca suviše kratak da bi se ispratili efekti ovih preparata na zarastanje ekstrakcione alveole. Plachokova sa saradnicima je, međutim, mišljenja da je kratak period praćenja (do 3 meseca) pogodniji za praćenje efekata trombocitnih pripravaka, jer se benefit od njih očekuje samo u inicijalnim fazama zarastanja (190). Na osnovu saznanja iz dostupne literature o delovanju tih preparata, i mi se slažemo sa Plachokovom i njenim saradnicima, te smo se vodili tim stavom prilikom dizajniranja naše studije i odluke u vremenu praćenja rane nakon ekstrakcije.

Pozitivni efekti u zarastanju rana koji su povezani sa upotrebom krvnih preparata, doveli su do razvoja velikog broja protokola po kojima se oni prave. Jedan od njih je i CGF, koji po metodologiji izrade, najviše odgovara preparatu korišćenom u ovom istraživanju, a spada u grupu PRF preparata. Tvorci ovog preparata tvrde da se zbog njihove tehnike centrifugiranja dobija preparat veći, i sa čvršćom fibrinskom mrežom i većim sadržajem faktora rasta (175, 191).

Dok su klasični preparati PRF-a prilično dobro opisani u literaturi, dokumentovana iskustva sa CGF-om i nisu tako brojna (191). Uprkos tome što su, naizgled, gotovo isti preparati PRF-a proizvedeni Choukrunovom metodom i CGF-om, one se razlikuju po sadržaju ćelija (trombociti i leukociti), organizaciji fibronske mreže, kao i samih faktora rasta, što uslovljava razlike u njihovom biološkom ponašanju i kliničkim efektima. U svojoj studiji na psima, Park je sa saradnicima pratio zarastanje defekta napravljenog u femuru, poredeći, između ostalog praparate CGF-a i PRF-a. Zaključio je da je CGF preparat potentniji i da intenzivnije stimuliše stvaranje nove kosti, ali da je manje efikasan od ksenografta, te da ga verovatno ne možemo smatrati za zamenu do sada primenjivanih veštačkih materijala za graftovanje (191). Rezultati našeg istraživanja su u saglasnosti sa tim, jer iako je neosporno da postoji benefit od primene trombocitnih preparata u zarastanju koštanog defekta postoji, taj benefit ni kvalitativno ni kvantitativno nije dovoljan da bi ispunio sve zahteve koje moderna oralna hirurgija i oralna implantologija, danas pred njih stavljaju.

Rodella je sa saradnicima (2011) pokazao da postoje TGF β 1 i VEGF, kao i mezenhimalne stem ćelije (MSC) u CGF preparatima, ali ne samo u srednjem sloju, nego i u najdonjem eritrocitnom sloju. Sadržaj MSC je nešto veći u srednjem sloju. Ovo može upućivati na manjkavost protokola, odnosno da se faktori rasta ne koncentrišu dovoljno u srednjem sloju koji mi jedino koristimo u kliničkim uslovima, i da je potrebna optimizacija, tj. bolja koncentracija faktora rasta u srednjem sloju, ili potencijalne upotrebe RBC sloja (175).

Većina istraživača slaže da nema dovoljno kliničkih studija koje bi nam omogućile da sa sigurnošću predvidimo koji je, od mnoštva preparata koncentrovanih faktora rasta, najbolji izbor za određene kliničke aplikacije. Kim je sa saradnicima (2014. godine) pokušao da nađe odgovor na to pitanje, u svojoj studiji na životinjskom modelu, upoređujući efekat preparata PRP-a, PRF-a i CGF-a na zarastanje koštanog defekta na kalvariji zeca. Napravili su četiri defekta pune debljine kosti dimenzija 10x15mm, ovalnog oblika i u svaki postavili po jedan od ispitivanih preparata, dok su četvrti defekt ostavili da spontano zarasta. Rezultate zarastanja pratili su radiografskim dvo-dimenzionalnim snimcima, micro-CT analizom i histomorfometrijskom

analizom žrvovanih životinja, nakon 6 i 12 nedelja. Na radiografskim snimcima kalvarije, u svakoj eksperimentalnoj grupi, primećena je veća gustina novostvorene kosti, i nakon 6 i nakon 12 nedelja, u odnosu na kontrolnu grupu. Ovakvi rezultati dobijeni su i histološkom analizom i mikro-CT analizom. U oba obseravaciona perioda, sve tri analize su pokazale da među tri eksperimentalne grupe nema statistički značajne razlike u količini novostvorenog tkiva. Stoga je zaključak ove grupe istraživača da, u posmatranom periodu od 12 nedelja od intervencije, nema značajne razlike u osteogenom potencijalu tri ispitivana trombocitna koncentrata (179). Autori nisu dali potencijalno objašnjenje za ovakve rezultate svog istraživanja, mada je ono u suprotnosti sa velikim brojem studija, u tome da način pripreme preparata ima uticaj na njegove biološke karakteristike i klinički efekat (koje su već spomenute u ovom radu). Potencijalno objašnjenje moglo bi biti u činjenici da je napravljeni defekt bio pune debljine kosti, a on neminovno zarasta drugačije od defekta koji je u kosti nakon ekstrakcije zuba, kao i kratko vreme praćenja rezultata. Takođe, moramo imati u vidu razlike između sastava i osobina krvi kod životnja i ljudi, te uzeti sa rezervom rezultate istraživanja koji na isti način pripremaju koncentrate trombocita kod različitih vrsta, jer je razumno pretpostaviti da ovi preparati nemaju iste osobine.

Vodeći se sličnom idejom (ispitivanje razlike u sastavu različitih preparata krvnih koncentrata kod istih osoba), Masuki sa saradnicima izvršio je ispitivanje u kojem je poredio sastav faktora rasta i citokina u preparatima PRP-a, PRGF-a, A-PRF-a i CGF-a. Od zdravih muških ispitanika krv je uzimana tri puta u razmaku od po 14 dana, a svaki put su pripremana po četiri različita krvna koncentrata. U svakom od preparata određivana je koncentracija trombocita i leukocita, kao i TGF β 1, PDGF-BB, VEGF, interleukina-1 β i interleukina-6. Takođe je uziman uzorak periosta sa bukalne površine u retromolarnoj regiji, i iz njega je, posebnim postupkom, dobijena kultura ćelija na koju se delovalo sa ova 4 preparata da bi se pratili njihovi efekti. Rezultati koje su dobili su sledeći:

- broj trombocita je najveći u preparatu A-PRF-a, a sukcesivno je sve manji u CGF, PRP i najmanji u PRGF preparatima
- broj leukocita je takođe najveći u A-PRF, zatim slede CGF i značajno manji broj u PRP-u, dok ih u PRGF preparatima nema
- sadržaj faktora rasta (TGF- β 1, PDGF-BB, VEGF) bio je najveći u A-PRF, i samo neznatno manji u CGF-u, a zatim slede PRP i PRGF, sa značajno manjim sadržajem ovih faktora

- koncentracija inflamatornih citokina je raspoređena po drugačijoj shemi; naime Il-1 β je najzastupljeniji u PRP-u, a zatim slede A-PRF i CGF, dok se u PRGF-u ne može izmeriti; Il-6 se, pak, nalazi najviše u A-PRF-u, i u neznatno manjoj količini u CGF-u, a njegove količine su manje u PRP-u i najmanje u PRGF-u.

Što se tiče potentnosti preparata u stimulaciji proliferacije periostalnih ćelija iz humane ćelijske kulture najefikasniji je bio PRP, zatim CGF, A-PRF, a najmanje efikasan bio je PRGF u prva dva dana. Do kraja perioda posmatranja (period od 10 dana), redosled efikasnosti bio je sledeći: CGF, A-PRF, PRGF i PRP; ovi rezultati se lako mogu objasniti dinamikom otpuštanja faktora rasta iz pojedinih preparata, koja je još davno potvrđena u brojnim literarnim navodima (192).

Ova studija je značajna jer predstavlja korak dalje ka poznavanju ovih preparata, što će nam omogućiti lakše da se opredelimo za njihove kliničke aplikacije, posebno zbog toga što je njihov efekat praćen na kulturi humanih ćelija. To što sadržaj leukocita nije u direktnoj korelaciji sa sadržajem inflamatornih citokina, kao što se uobičajeno smatra, ostaje kao jedan od zbunjujućih nalaza (za koji ni autori nisu imali konkretno objašnjenje).

U svom preglednom članku (od 2015. godine) koji se bavi uspehom augmentacionih procedura sa različitim materijalima, u uslovima *flapless* ekstrakcije zuba, Jambhekar je istakao da u literaturi nema dovoljno podataka u vezi sa materijalima kao što su BMP i trombocitni derivati, da bi se mogao izvući zaključak. To je, pre svega, zbog izrazite heterogenosti u metodologijama i sastavu ovih preparata, kao i zbog toga što je većina objavljenih studija urađena na malim uzorcima (75).

Godine 2018, Afat je objavio rezultate svog istraživanja koje je obuhvatilo 60 pacijenata. Afat ih je podelio u tri grupe po 20, i nakon ekstrakcije donjeg trećeg molara, aplikovao je preparat L-PRF-a sam ili u kombinaciji sa hijaluronskom kiselinom, a u kontrolnoj grupi je ostavio alveolu da spontano zarasta. U odnosu na naše istraživanje, razlika je metodologija izrade trombocitnog preparata (on je na 3000/min centrifugirao krv u trajanju od 10 min); iz njegove studije su bili isključeni pušači, kao i svi pacijenti čija je ekstrakcija trajala duže od 30 min. Parametri koje je pratio su postoperativni bol, otok i trizmus. Kao rezultat dobio je da aplikacija L-PRF-a, i kombinacija L-PRF-a i hijaluronske kiseline utiču na smanjenje posmatranih parametara, ali da poboljšanje nije statistički značajno. Autor smatra da su ovako neubedljivi rezultati donekle određeni malim uzorkom, te predlaže nastavak istraživanja (174). Ovaj nalaz je u skladu sa našim nalazom: benefit od ovih preparata, iako postoji, nije statistički značajan.

Parametri koje je Afat pratio nisu bili obuhvaćeni našom studijom iz sledećeg razloga: postoperativni bol, edem i trizmus su međusobno usko povezana i smatramo da ih se ne može zasebno pratiti ni tumačiti, a naša studija je sprovedena po principu „split-mouth” studije u kojoj nije moguća evaluacija trizmusa.

Eshghpour je 2017. objavio rezultate studije u kojoj je ispitivao da li se smanjuje rizik od pojave alveolita, ukoliko se, nakon ekstrakcije, u alveolu aplikuje PRF, ili PRF u kombinaciji sa hlorheksidinskim gelom, na 241 pacijenta. Studija je kao i naša, sprovedena po dizajnu *split-mouth* studije. Kod svih pacijenta, u kontrolnoj grupi su bile alveole koje su spontano zarastale, dok su u eksperimentalnim grupama bile alveole sa aplikovanim PRF ili kombinacijom PRF-a i hlorheksidina. Iz studije su bili isključeni pacijenti koji puše, uzimaju oralne kontraceptive, imaju znake perikoronitisa i koji su dobili više od dve ampule lokalnog anestetika prilikom intervencije. U našoj studiji, to nisu bili faktori za isključenje. U ukupnom uzorku u pomenutoj studiji, alveolitis se javio kod 15,15 % pacijenata, ali značajno više u kontrolnoj grupi nego u grupi u kojoj je aplikovan PRF ili PRF/hlorheksidin, odnosno, učestalost pojave alveolita u PRF grupi je 0,46 od učestalosti pojave u kontrolnoj grupi. U istoj studiji je došao do zaključka da dodatak gela 2% hlorheksidina i njegova kombinacija sa PRF preparatom pokazuje još bolje rezultate, ali nije primećeno statistički značajno veća efikasnost u odnosu na samostalno primenjen PRF (43).

PRF ima hemostatsko delovanje i stimuliše procese zarastanja, pa se smatra da se tim mehanizmom postiže efekat u prevenciji alveolitisa. Naime, još ranije je dokazana pojačana fibrinolitička aktivnost koja narušava integritet krvnog ugruška u alveoli i dovodi do razvoja alveolita. PRF je rezervoar leukocita, trombocita i brojnih citokina, a i njegova trodimenzionalna struktura predstavlja matriks koji smanjuje rizik od mehaničkog oštećenja novostvorenog ugruška (193). I drugi mehanizmi, kao što je razvoj lokalne bakterijske infekcije i oslobađenje bakterijskih produkata, doprinose razvoju alveolitisa. Aplikacija trombocitnih preparata u alveolu, svoj benefit u sprečavanju razvoja alveolita duguje, verovatno, i tome što predstavlja delimičnu mehaničku barijeru oralnim bakterijama i smanjuje njihov prodor u regiju rane, a pojačava i migraciju neutrofila i imuni odgovor u predelu rane (43). S obzirom na to da u našoj studiji nije zabeležen ni jedan slučaj pojave alveolitisa, ne možemo ni potvrditi, ali ni opovrgnuti nalaze Eshghpourove studije.

Sadržaj leukocita je, sa stanovišta kliničke primene trombocitnih koncentrata, svakako važna karakteristika, budući da su oni od ključnog značaja u celularnom odgovoru tkiva na patogene mikroorganizme. U svom istraživanju sprovedenom na 200 izvađenih trećih

mandibularnih molara, Hoaglin i Lines su pokazali da aplikacija PRF preparata u alveolu, nakon ekstrakcije, desetostruko smanjuje učestalost pojave alveolita u odnosu na alveole koje spontano zarastaju, kao i da je u slučaju da se alveolit razvije, vreme potrebno za njegovu terapiju (6,5 kliničkih sati rada), daleko kraće u PRF grupi (162, 194). Naše istraživanje ne može ni da potvrdi niti da opovrgne ovu konstataciju, budući da u našem uzorku nije postojao ni jedan slučaj alveolita.

Elizabeth King je 2018. objavila rad u kome je upoređivala efikasnost preparata PRGF-a u odnosu na Alvogyl u terapiji alveolitisa. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 40 pacijenata sa razvijenom kliničkom slikom alveolitisa, od kojih je polovina tretirana Alvogylom, a polovina autolognim preparatom plazme obogaćene faktorima rasta (PRGF). Prema rezultatu studije, PRGF je pokazao bolje rezultate u pogledu prekrivanja kosti, smanjenja inflamacije i neprijatnog zadaha iz usta, ali nije bio superioran u odnosu na Alvogyl kada je u pitanju smanjenje bolova (koji su pacijentu, uglavnom, najveća tegoba). Pošto se pokazao podjednako efikasnim kao i (dosad široko prihvaćen) Alvogyl, trombocitni preparati mogli bi biti uspešna zamena za njega kod pacijenata alergičnih na jod (42).

Iako postoje oprečni, i često neubedljivi podaci o efikasnosti profilaktičke primene antibiotika nakon hirurške ekstrakcije trećeg molara (195, 196), nije zanemarljiv broj studija koje smatraju da se rizik od postoperativnih inflamatornih komplikacija značajno smanjuje, ukoliko se profilaktički ordiniraju antibiotici (38, 46). U našem istraživanju, pacijentima smo davali antibiotike profilaktički, i obzirom na to da je u pitanju mali uzorak, to može objasniti činjenicu da se alveolitis nije pojavio ni u jednom slučaju, ni u kontrolnoj, niti u eksperimentalnoj grupi, a da se infekcija rane pojavila samo u jednoj alveoli u kontrolnoj grupi.

Naš nalaz da je učestalost postoperativne infekcije 0% u eksperimentalnoj grupi i 3,33% u kontrolnoj grupi, govori u prilog toga da preparat CGF-a može da prevenira razvoj postoperativne infekcije. Međutim, ne možemo tvrditi da je njegova efikasnost u prevenciji infekta značajna.

Godine 2017, Castro je objavio pregledni članak o proučavanju kapaciteta PRF preparata pri promovisanja koštane regeneracije u elevaciji poda maksilarnog sinusa, i u augmentacionim procedurama. U svom pregledu je obuhvatio 26 objavljenih radova. Što se tiče prezervacije alveolarnog grebena, studija je obuhvatila uzrak od 161 slučaja prezervacije. Metodologije ovih studija, pa i način pripreme PRF preparata, značajno su se razlikovali. Kao rezultat ispitivanja, uglavnom su prijavljeni bolji rezultati i manja bukalna resorpcija u alveolama u koje je aplikovan PRF ugrušak ili membrane, u poređenju sa normalnim zarastanjem alveole. Treba biti

obazriv sa tumačenjem ovih rezultata, jer se pet od osam studija koje su dobile ove rezultate bavilo samo ekstrakcijom trećeg molara. Zarastanje alveole u ovoj regiji verovatno se, u određenoj meri, razlikuje od drugih regija u maksili i mandibuli, pogotovo od zarastanja u estetskoj zoni (48, 197, 198). Takođe je prijavljeno da je poboljšano zarastanje mekih tkiva i manji postoperativni bol (48, 197-199). Međutim, scintigrafijske analize obuhvaćene ovim pregledom (u periodu nakon četiri, i nakon osam nedelja od ekstrakcije), nisu pokazale bolje koštano zarastanje u alveolama sa PRF-om. Zbog velike razlike u metodologijama studija, nije bila moguća meta-analiza. Castro je takođe primetio da je u velikoj većini ovih studija korišćen samo po jedan PRF ugrušak ili jedna PRF membrana, što može biti objašnjenje za ovako neubedljive rezultate, odnosno, moguće je da je potrebno aplikovati veći broj preparata (200). Ovaj nalaz je u saglasnostima sa rezultatima našeg istraživanja. Iako smo dobili nešto veću količinu stvorenog koštanog tkiva i njegovu veću gustinu u alveolama eksperimentalne grupe, ovaj boljitak nije statistički značajan u posmatranom period od osam nedelja. U alveole smo postavljali dva puta veću količinu trombocitnih preparata, ali je klinički efekat isti kao što je prijavljeno u Castrovom pregledu. Postavlja se pitanje - koja je to dovoljna količina preparata koja bi, u potpunosti, ispunila alveolu i stvorila u njoj adekvatno okruženje za migraciju osteoblasta i endotelnih ćelija? Iz ovoga možemo zaključiti da je, verovatno, potrebna još veća količina preparata, pogotovo u alveolama višekorenih zuba, za postizanje željenog efekta.

Iako i dalje nemamo čvrste dokaze, smatra se da PRF preparati ipak imaju povoljan efekat na koštano regeneraciju u sklopu procedura prezervacije alveole. Veoma se lako pripremaju, ekonomski su isplativi, te se mogu uzeti u obzir kao dosta pouzdana terapijska opcija. Međutim, standardizacija protokola je neophodna da bi se dobili ponovljivi i predvidljivi rezultati. Determinacija količine PRF ugrušaka koje treba primeniti za postizanje optimalnog efekta, jedno je od ključnih pitanja koje još uvek čeka odgovor (200).

Al-Hamed i saradnici objavili su 2017. godine preglednu studiju o efikasnosti PRF preparata nakon ekstrakcije mandibularnog trećeg molara. U šest kliničkih studija, sa ukupno 183 ispitanika kojima je izvađeno 168 zuba, u čije je alveole zatim postavljen PRF (dobijen iz 5-10 ml venske krvi), i 167 donjih trećih molara koji su zarastali spontano. Iako je ovaj pregled napravljen kao pokušaj da se sistematizuju do tada objavljeni podaci, njime su obuhvaćene veoma heterogene studije – metodologije se znatno razlikuju po hirurškoj proceduri, pripremi PRF preparata, primeni antibiotika, uklanjanju kosti prilikom ekstrakcije, vremenu praćenja zarastanja,... (187). Samo jedna od ovih studija je pratila pojavu alveolitisa tokom prve postoperativne nedelje, i prijavljena je značajna efikasnost PRF-a u njegovoj prevenciji (193).

Dubinu paradontalnog džepa na distalnoj površini drugog molara pratile su dve studije koje su koristile različite metode merenja, i rezultati im se nisu mogli direktno porediti. U jednoj studiji (198), rezultat je u pogledu dubine džepa, bio u korist alveola u koje je aplikovan PRF u period nakon tri meseca, dok se u svim ostalim slučajevima, iako manje dubine, džep u PRF alveolama nije bitno razlikovao od alveola koje su spontano zarastale. Druga studija je, u oba slučaja, pokazala neznatnu razliku u korist aplikacije PRF-a (201). Ni- jedna od studija obuhvaćenih ovim pregledom, nije prijavila značajno intenzivnije stvaranje koštanog tkiva u prvih 12 nedelja nakon ekstrakcije, u alveolama u koje je aplikovan trombocitni preparat. Uprkos različitim metodologijama koje su korišćene u studijama, ni- jedna nije jasno i nedvosmisleno dokazala benefit od primene trombocitnih preparata u zarastanju koštanog tkiva nakon ekstrakcije trećeg donjeg molara. Iako se ovde obrađene studije, svaka u drugom segmentu, razlikuju od naše metodologije, možemo reći da su nam zaključci u saglasnosti, jer ni mi nismo dobili jasan dokaz o efikasnosti upotrebe preparata koncentrovanih faktora rasta, u postizanju bržeg i intenzivnijeg zarastanja koštanog tkiva alveole u ranoj fazi nakon ekstrakcije donjeg trećeg molara.

Godine 2017, MacBeth sa saradnicima objavio je sistemski pregled literature u oblasti promena na mekim i tvrdim tkivima nakon intervencija prezervacije alveolarnog grebena. Za neke studije obuhvaćene ovim pregledom utvrdio je da je izuzetno visok stepen heterogenosti, te da to može biti razlog što u njima razlike između kontrolne i ekperimentalne grupe nisu statistički značajne (76). Ova tvrdnja je u saglasnosti sa našim stanovištem da smo, zbog izrazite heterogenosti uzorka, teško mogli da dobijemo statistički značajnu razliku između ispitivanih grupa. To praktično ne znači da ovakva razlika ne postoji, već samo da nemamo metodu kojom bi mogli da je dokažemo.

MacBeth je, takođe, izneo određene preporuke koje bi trebalo uzeti u obzir u budućim istraživanjima, sa kojima se i mi slažemo i koje modifikovane I, uz određene dodatke, mogu da proisteknu i iz našeg istraživanja:

- postoji i dalje potreba za visoko kvalitetnim randomizovanim kliničkim studijama koje bi obuhvatile veći uzorak, kako bi se evaluirali rezultati upotrebe krvnih koncentrata u procesu zarastanja ekstrakcionih rana;
- definisanje jasnih protokola za izradu preparata i usaglašavanje terminologije koja se koristi u ovoj oblasti, neophodni su da bismo mogli kvalitetno da valorizujemo rezultate istraživanje;
- definisanje jasnih smernica u pogledu odabira uređaja za centrifugiranje, kolekciju krvi i sve njihove važne tehničke karakteristike;

- detreminisanje svih faktora zavisnih od pacijenta, koji mogu uticati na ishod primene ovih preparata (lokalna i sistemska oboljenja, lekovi koje konzumiraju, ishrana, pušenja,...);
- jasne indikacije za upotrebu svakog pojedinačnog krvnog koncentrata;
- određivanje optimalnih doza ovih preparata kod kojih očekujemo najveći biološki, a samim tim i klinički benefit;
- mogućnost kombinovanja sa drugim materijalima za graftovanje/augmentaciju i klinički benefit ovakvih kombinacija.

Zbog nedostatka standardizacije u dizajnu kliničkih studija i primenjivanim metodologijama, neophodne su nove studije sa jasno definisanim protokolima, i dužim periodom posmatranja.

Del Fabro je, sa saradnicima, objavio 2017. rezultate svog sistemskog pregleda i meta-analize gotovih studija o zarastanju ekstrakcione alveole, prezervirane autolognim trombocitnim preparatima (59). Obuhvaćeno je 33 kliničke studije, u kojima je posmatran proces zarastanja ekstrakcione rane u 1193 zuba, od kojih je 620 prezervirano sa nekim od ovih preparata. Kontrolne alveole su, u većini slučajeva, ostavljene da spontano zarastaju, osim u tri studije gde su postavljeni neki od koštanih zamenika. Kao i u drugim preglednim člancima koji se bave ovom tematikom, i u ovom radu zapaža se izrazita heterogenost u metodologiji - vrste korišćenih preparata, način pripreme preparata (broj obrtaja centrifuge za izradu preparata PRF grupe varira od 360-3000 o/minuti), kao i period praćenja i parametrima koji su praćeni. U tri studije praćena je dubina parodontalnog džepa u predelu distalne površine drugog molara, u periodima jednogog i tri meseca od ekstrakcije. U oba posmatrana perioda, dubina džepa je bila manja u grupi tretiranoj autolognim trombocitnim koncentratima (ATC). Meta analizom dostupnih podataka, zaključeno je da ova razlika nakon mesec dana nije statistički značajna, a nakon tri meseca, dubina džepa statistički je značajno manja u eksperimentalnoj grupi, nego u grupi alveola koje su spontano zarastale. Naš nalaz je u saglasnosti sa ovim; naime, nakon četiri nedelje, i u našoj eksperimentalnoj grupi je manja dubina parodontalnog džepa nego u kontrolnoj grupi, i ta razlika nije statistički značajna; nakon osam nedelja u našoj studiji je razlika takođe u korist eksperimentalne grupe, iako i dalje nije statistički značajna; razlika jeste veća nego nakon četiri nedelje, te možemo pretpostaviti da bismo dobili statistički značajne rezultate, da smo imali duži period praćenja ovog parametra. U njihovom pregledu od 33 studije, deset je pratilo pojavu alveolitisa, a samo četiri su ih imale. U grupi koja je zarastala bez intervencija alveolitis se javljao u 5,8% slučajeva, a u grupi u koju su aplikovani ATC, javio se u 1,3%; meta-analizom ovih podataka, pokazano je da ta razlika nije statistički značajna. U našoj studiji nije zabeležen ni jedan slučaj alveolita, ni u kontrolnoj, niti u eksperimentalnoj grupi. U njihovoj studiji

obuhvaćeno je 11 studija koje su beležile prisustvo akutne postekstrakcione infekcije. Infekcija je prijavljena u 5 slučajeva, i svi su bili u grupi koja je spontano zarastala. Meta-analizom ovih podataka zaključeno je da je razlika 0% u eksperimentalnoj, i 0,9% u kontrolnoj grupi, te nije statistički značajna. Ovo je u saglasnosti sa našim rezultatima - u našoj studiji bio je zabeležen samo jedan slučaj postoperativne infekcije i to u kontrolnoj grupi, što ga ne čini statistički značajnim.

U dve studije koje su ušle u ovaj pregled, histometrijskom analizom je praćen procenat stvorene kosti u periodu od 12 nedelja nakon ekstrakcije. U jednoj od ove dve studije, ta količina je statistički značajno veća u grupi sa krvnim preparatom, dok je u drugoj približno jednaka. Meta-analizom podataka dobijenih iz ove dve studije, dobijen je podatak da je u periodu posmatranja od 12 nedelja količina novostvorenog koštanog tkiva približno ista u obe grupe. U dve studije praćen je metabolizam koštanog tkiva putem scintigrafije i na osnovu toga indirektno je zaključivano o formiranju nove kosti, četiri nedelje od ekstrakcije. Meta-analizom je zaključeno da je nivo koštanog metabolizma približno isti u obe grupe, čak da nema značajnog poboljšanja ni u alveolama u koje su aplikovana dva različita krvna preparata. U ovom pregledu, koštanu gustinu su procenjivale dve studije, i to na osnovu dvodimenzionalnih rtg- snimaka, u period mesec dana, tri meseca i šest meseci od ekstrakcije. Njihov nalaz je da je gustina kosti, u sva tri posmatrana perioda, procenjena na osnovu rentgen snimka, veća u grupi sa aplikovanim krvnim preparatom i da je ta razlika statistički značajna. Ovaj nalaz nije u potpunosti u skladu sa našim, ali ove studije i ne možemo direktno porediti sa našom. Naime, u našem istraživanju, gustina kosti je i nakon četiri, i nakon osam nedelja, veća u eksperimentalnoj grupi, ali ta razlika nije statistički značajna. Rezultate naših studija možemo samo porediti, uz naglašavanje razlika u metodologiji, te pretpostaviti da objašnjenja za ovu razliku u nalazima verovatno (između ostalog) leži i u tome što su u ovim studijama korišćeni dvodimenzionalni snimci, a u našoj trodimenzionalni, te u našoj studiji superpozicija koštnih struktura u manjoj meri utiče na rezultat. Del Fabrov konačan zaključak jeste da primena autolognih trombocitnih koncentrata pokazuje pozitivan efekat na neke posledice ekstrakcije zuba, kao što su gustina koštanog tkiva i zarastanje mekih tkiva, postekstrakcioni edem i trizmus. Oni preporučuju upotrebu ovih preparata nakon ekstrakcije zuba, radi postizanja boljih kliničkih efekata.

Interesantno je zapaženje Del Fabra iz prethodno objavljene studije (202), u kojoj su *split-mouth* studije većinom došle do zaključka da upotrebom preparata autolognih trombocitnih koncentrata, dolazi do poboljšanja u pogledu zarastanja koštanog tkiva, ali da ova razlika nije statistički značajna, dok studije koje su pokazivale statistički značajno poboljšanje, uglavnom

podrazumevaju primenu ovih koncentrata kod različitih pacijenata. Del Fabro je to objasnio činjenicom da očigledno postoji razlika između individua u pogledu sastava ovih preparata pripremljenih istom metodologijom, koja uslovljava njihove različite biološke karakteristike, a time i ukupni klinički efekat, i potom zaključio da se najvalidniji rezultati mogu očekivati upravo u *split-mouth* studijama. Ovakav stav je u saglasnosti sa našim, jer smo se i mi upravo time vodili prilikom dizajniranja naše studije, dok su naši rezultati i potvrdili nalaze većine prethodno objavljenih *split-mouth* studija (202).

Suttapreyasri sa saradnicima objavio je (2013. godine) rezultate studije koja se bavila efektima PRF-a u prezervaciji grebena posle ekstrakcije zuba (52). Oni su merili dimenzije grebena na nivou mekih tkiva u predelu ekstrakcione rane, uzimanjem otisaka i merenjem debljine mekih tkiva uz pomoć parodontalne sonde, neposredno nakon ekstrakcije, i osam nedelja od ekstrakcije, i dobili su rezultate manje koštane resorpcije u grupi sa PRF-om nego u kontrolnoj grupi, ali razlika nije bila statistički značajna. Postoji mogućnost da je praćenje promena dimenzija koštanog tkiva na ovaj način zamaskirano povećanjem debljine mekih tkiva. Oni su, takođe, u isto periodu merili vertikalnu resorpciju kosti na osnovu retroalveolarnih snimaka, i zaključili da je resorpcija manja u PRF grupi, ali ne značajno statistički manja. Naša studija nije pratila iste parametre, ali u istom vremenskom periodu praćenja smo dobili rezultat da je zarastanje u eksperimentalnoj grupi bolje, iako nije statistički značajno promenjen klinički ishod.

Farina sa saradnicima je posmatrao efekte PRGF-a u ekstrakcionoj alveoli u periodu od osam nedelja, uz upotrebu micro-CTa, i nije našao statistički značajno veću količinu i gustinu koštanog tkiva u alveoli sa aplikovanim trombocitnim koncentratom. To je u skladu sa našim rezultatima, uz napomenu da je korišćena druga vrsta trombocitnog preparata, i da se rezultati ne mogu direktno porediti (203).

Godine 2015, Moraschini i saradnici zaključili su da rezultati dotadašnjih istraživanja ukazuju da trombocitni koncentрати utiču na smanjenje bola i inflamacije nakon ekstrakcije, i da u vezi sa tim omogućuju pacijentu veći komfor u postekstrakcionom periodu. Takođe smatraju da ovi preparati indukuju i ubrzavaju zarastanje mekih tkiva, ali da nema dokaza da utiču na koštano tkivo posebno u kasnijim fazama zarastanja alveole (142).

Do sada nije objavljena *split-mouth* studija u kojoj se poredе dva različita trombocitna preparata (142).

Vivek je 2009. godine objavio rezultate svog istraživanja koje se bavilo uticajem preparata PRP na zarastanje ekstrakcione rane, nakon ekstrakcije trećeg donjeg molara. Njegova studija je

po dizajnu bila *split-mouth*, u njoj je učestvovalo 10 pacijenata kod kojih je, nakon obostrane ekstrakcije trećeg mandibularnog molara, u jednu ranu aplikovan PRP, a druga je ostavljena da zarasta spontano. Zarastanje je pratio preko određenih kliničkih parametara, ali i pravljenjem retroalveolarnih RTG snimaka nakon 8, 12 i 16 nedelja (204). Evaluacijom podataka dobijenih sa RTG snimaka u osmoj nedelji, zaključio je da nema statistički značajne razlike između zarastanja kontrolne i eksperimentalne grupe, ali u periodu od 12 i 16 nedelja, gustina koštanog tkiva u PRP ekstrakcionim alveolama, statistički je bila značajno veća. Njegov zaključak je da PRP preparat pre svega benefit pokazuje na zarastanje mekih tkiva, ali i na nivou koštanih. Iako ne možemo direktno porediti ovu studiju sa našom, jer nam radiografska tehnika praćenja procesa zarastanja nije ista, kao ni primenjen trombocitni koncentrat, možemo reći da su i nalazi našeg istraživanja u saglasnosti sa njegovim. Naš nalaz da primena trombocitnih preparata dovodi do poboljšanog koštanog zarastanja koje nije statistički značajno u periodu od 8 nedelja, a imajući u vidu njegov nalaz u periodu 12. i 16. nedelje, ukazuje da je vreme praćenja u našoj studiji bilo kratko. Ipak, ozbiljna zamerka njegovoj studiji je izuzetno mali uzorak, te se svi njegovi zaključci moraju uzeti sa rezervom.

Nešto drugačije rezultate prijavio je Kaul sa saradnicima, 2012. godine. Studija je proučavala delovanje PRP-a na zarastanje ekstrakcione rane nakon ekstrakcije trećeg mandibularnog molara. Bilo je obuhvaćeno 25 pacijenata kojima je u jednu alveolu, nakon ekstrakcije aplikovan PRP. Zarastanje rana je praćeno u prvih šest meseci, između ostalog, i proverom dubine parodontalnog džepa na distalnoj površini drugog molara, i izradom retroalveolarnih snimaka. Dubina parodontalnih džepova je bila statistički značajno manja u PRP grupi, i nakon tri i nakon šest meseci od ekstrakcije, ali gustina koštanog tkiva, procenjena na osnovu retroalveolarnog snimka, nije bila značajno veća u ovoj grupi, ni u jednom od observacionih perioda, iako je statistički značajno povećanje gustine kosti zabeleženo u obe grupe, između 3. i 6. meseca (205). Ovakav nalaz je delimično u saglasnosti sa našim, uz napomenu da je poređenje ove dve studije samo posredno, zbog razlika u metodologijama. Naime, naš period praćenja je bio kraći od Kaulovog, ali je činjenica da ni jedna od naše dve studije nije dokazala statistički značajan efekat na zarastanje koštanog tkiva. Statistički značajan rezultat, u našoj studiji, nismo dobili ni u pogledu dubine parodontalnog džepa, ali razumno je pretpostaviti da bi rezultat bio drugačiji u dužem observacionom periodu.

Celio-Mariano je sa saradnicima, 2012. godine, objavio rezultate studije koja je takođe proučavala delovanje PRP preparata na koštano zarastanje, nakon ekstrakcije trećeg mandibularnog molara. Studija je dizajnirana po principu *split-mouth* studije. Ova grupa

istraživača je, procenjujući koštano zarastanje na osnovu serije retroalveolarnih snimaka koji su pravljani do šest meseci od ekstrakcije, zaključila da primena PRP-a dovodi do statistički značajno bržeg koštanog zarastanja nakon ekstrakcije trećeg mandibularnog molara. Ovakve rezultate, koji su u suprotnosti sa mnogim drugim objavljenim studijama iz ove oblasti, objašnjavaju veoma pažljivom pripremom PRP preparata. Naime, oni smatraju da primena trombina, kao antikoagulansa, smanjuje efikasnost PRP preparata, kao i da primena prevelike centrifugalne sile dovodi do prevremenog oslobađanja faktora rasta (praktično, već tokom samog centrifugiranja), što u velikoj meri utiče na klinički efekat preparata (206). Iako rezultati ove studije nisu direktno uporedivi sa našima, jer smo mi koristili preparat iz L-PRF grupe, a oni P-PRP, ono u čemu se slažemo je da metodologija pripreme tih preparata u svakom segmentu, direktno utiče na njihov sastav, a samim tim i na efekat njihove primene. Postupanje sa uzorcima krvi, od momenta njihove kolekcije, pa sve do njihove aplikacije na željeno mesto, mora biti izuzetno pažljivo i po precizno definisanom protokolu, da bi smo postigli maksimalan efekat.

Varghese sa saradnicima objavio je, 2017. godine, rezultate studije koja je, možda, najslučnija našoj po metodologiji, u odnosu na sve što samo našli u dostupnoj literaturi. Oni su, naime, posmatrali delovanje preparata iz grupe L-PRF-a na koštano zarastanje alveole nakon vađenja donjeg trećeg molara.

Ispitivanje je sprovedeno kao *split-mouth* studija, odnosno, u istom aktu su vađena oba donja treća molara, i dok je jedna alveola ostavljena da zarasta spontano, u drugu je aplikovan L-PRF preparat, koji je napravljen iz 5ml venske krvi pacijenta. Studijom je bilo obuhvaćeno 90 pacijenata, a rezultati su praćeni na osnovu retroalveolarnih RTG snimaka koji su pravljani nakon 1, 4. i 16. nedelje posle intervencije. Na RTG snimcima procenjivali su stvaranje novog koštanog tkiva, na osnovu intenziteta sive boje u tri zone ekstrakcione alveole: apikalno, u sredini i koronarno. Njihovi rezultati su pokazali statistički značajno veće stvaranje koštanog tkiva u grupi u kojoj je aplikovan L-PRF; takođe su zaključili da je gustina novostvorenog koštanog tkiva veća u apikalnoj regiji alveole, što je u saglasnosti sa nalazima prethodnih istraživanja koja pokazuju da popunjavanje alveole sa novim koštanim tkivom, ide od apikalnog ka koronarnom (207). Međutim, u radu nije jasno objašnjeno da li se ovi rezultati odnose na period od 16. nedelja od ekstrakcije, odnosno, kakav je nalaz bio na prethodna dva kontrolna perioda (1. i 4. nedelja). Postoji nekoliko objašnjenja zbog čega je nalaz ove grupe istraživača nešto drugačiji od našeg. Prvo, njihov uzorak je daleko veći od našeg; drugo, period posmatranja im je duži i treće, oni su rezultate pratili na osnovu daleko manje osetljivih i preciznih dvodimenzionalnih RTG snimaka. Svaki od ovih faktora pojedinačno, a pogotovu zbirno, može

biti razlog što se naši rezultati razlikuju po statističkoj značajnosti, iako ne možemo reći da su suprotstavljeni jedan drugom.

Ravi sa saradnicima objavio je rezultate svoje studije u kojoj je proučavao dejstvo preparata PRGF na infrakoštane parodontalne defekte. U *split-mouth* dizajniranoj studiji, pratio je zarastanje ovih defekata kod nakon aplikacije PRGF-a i kolagene membrane u eksperimentalnoj grupi, nasuprot kontrolnoj u kojoj je, nakon obrade džepa, samo postavljena kolagena membrane, bez ikakvog materijala za graftovanje. U studiju je bilo uključeno 42 zuba, kod 14 pacijenata. Od parametara koji su praćeni, nama su značajni dubina džepa i radiografsko praćenje (retroalveolarni snimci) stvaranja nove kosti u predelu defekta. Parametri su praćeni šest meseci postoperativno. Kod oba su dobijeni isti rezultati, dubina džepa se smanjila, i količine novostvorene kosti, nakon šest meseci, statistički su značajno veće u odnosu na rezultate ovih parametara postoperativno; međutim, razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe nije statistički značajna. Kao jedno od mogućih objašnjenja za ovakav rezultat, autori navode činjenicu da su infrakoštani defekti, sa leve i desne strane kod pacijenta samo slični, nikako identični, odnosno da je praktično nemoguće pronaći simetrično raspoređene iste defekte koji bi formirali podjednake kontrolne i eksperimentalne grupe; ovakva situacije u velikoj meri otežava interpretaciju dobijenih rezultata (24). Postupno se slažemo sa ovim zapažanjem; i u našoj studiji, veliku poteškoću izazvala je činjenica da nije bilo moguće pronaći pacijenta sa identičnim položajem trećeg mandibularnog molara sa obe strane, a samim tim, ni koštani defekat koji je ostao nakon ekstrakcije, nije mogao biti isti. Ova heterogenost je neumitno dovela do otežanog tumačenja dobijenih rezultata. Međutim, to je ograničenje sa kojom se suočavaju sve kliničke studije ovog tipa; nemoguće postići stvaranje tačno definisanih dimenzija i oblika defekata, kao što je to moguće u laboratorijskim uslovima, i delimično u istraživanjima na životinjskim modelima.

Broj trombocita i leukocita kod različitih pacijenata se razlikuje, kao i sadržaj ostalih elemenata krvi. Samim tim, i sastav preparata krvnih koncentrata razlikovaće se od jedne do druge individue, iako su nam svi drugi parametri isti (metodologija po kojoj pripremamo preparat, reagensi koje koristimo, aparatura,...). Još uvek nemamo jasne smernice u literaturi na koji način da kvantifikujemo varijabilnosti u sastavu ovih preparata (24, 208). Ova činjenica ne utiče samo na rezultat našeg istraživanja, već i na rezultate drugih na koje nalazimo u literaturi, odnosno na rezultate njihove primene u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nikada ne treba da ispustimo iz vida da su ovi preparati izuzetno varijabilni, i da ne možemo postići njihovu

uniformnost, ni približno onoj koju nam omogućavaju fabrički proizvedeni farmaceutski pripravci definisanog sastava i kvalitativno i kvantitativno.

U vezi s tim, slažemo se sa istraživačima i praktičarima koji smatraju da je potrebno izraditi, što pre, jasno definisane protokole i smernice - koji će se preparat koristi u kojim indikacijama, u kojim dozama, po kojoj metodologiji će se pripremiti i sl (208).

Istraživanja su pokazala da promene u broju obrtaja centrifuge (intenzitetu centrifugalne sile) i dužini trajanja centrifugiranja, utiču na biološke karakteristike dobijenih preparata, kao što su količina i vrsta faktora rasta koje otpuštaju, i dinamika njihovog oslobađanja (162).

U dostupnoj literature, nema novijih podataka o tome kako različiti protokoli centrifugiranja PRF preparata utiču na oslobađanje različitih citokina iz njih, već samo oni koji su vezani za klasične L-PRF protokole (170). Istraživanja novih preparata iz ove grupe, kao što su A-PRF, I-PRF i njihovo poređenje sa L-PRF preparatima, neophodno je da bismo mogli da predvidimo njihovo kliničko ponašanje.

In vitro studija na ćelijama humanih gingivalnih fibroblasta, dala je ohrabrujuće rezultate u pogledu protokola koji skraćuju vreme centrifugiranja i intenzitet centrifugalne sile, odnosno, pokazala je da protokol A-PRF-a i A-PRF+ lokalno oslobađaju veću količinu faktora rasta i jače podstiču gingivalne fibroblaste na migraciju, proliferaciju, kao i da povećavaju sintezu kolagena tipa 1. Međutim, ovaj nalaz samo iziskuje dalja istraživanja na životinjama i ljudima, koji treba da potvrde dobijene rezultate (162). Ta činjenica, odnosno zaključak da mi još uvek nemamo dokazano optimalan protokol pripreme autolognih preparata krvnih trombocita koji će obezbediti najintenzivniju lokalnu stimulaciju procesa zarastanja ekstrakcione rane, može u velikoj meri objasniti neubedljive rezultate naše studije.

Moramo sa rezervom primiti rezultate ovih istraživanja, jer je Ehrenfest sa saradnicima 2017. dobio potpuno suprotne rezultate. Proizvodio je A-PRF preparat na specijalizovanoj A-PRF centrifugi (1300 o/min, u trajanju od 14min), i dobio preparate manje za 30% u odnosu na originalan L-PRF preparat, sa manjim sadržajem ćelija i slabije polimerizovanim fibrinom. Njihov nalaz govori u prilog manje količine oslobođenih TGFβ1, VEGF I BMP2 u A-PRF preparatima; jedina karakteristika koja je ista u poređenju sa L-PRFom, jeste količina oslobođenog PDGF-AB-a. Ovakav nalaz autori obrazlažu činjenicom da je neophodan određen broj očuvanih ćelija unutar snažno polimerizovane fibrinske mreže, da bi ovi preparati imali očekivane biološke karakteristike (151).

Potrebno je, takođe, voditi računa i o činjenici da postoji kritična koncentracija faktora rasta u predelu rane do koje oni stimulišu proces zarastanja, i preko koga dalje povećanje njihove koncentracije ne dovodi do srazmerne stimulacije zaceljenja, ili mu čak šteti. Na primer, TGF- β I VEGF, osim što stimulišu tkivnu regeneraciju, u određenim koncentracijama mogu učestvovati u degeneraciji tkiva, u okviru razvoja parodontitisa. Klinički značaj ove činjenice tek treba da se utvrdi (162, 209).

U literaturi nailazimo različite podatke u pogledu sadržaja trombocita u trombocitnim koncentratima, od 2 do 8,5 puta više nego u krvi u zavisnosti od metode pripreme. Međutim, za kliničare je važna činjenica da početni broj trombocita nije isti kod svih pacijenata, kao i da različite individue, verovatno, imaju različitu kritičnu koncentraciju trombocita u ovim preparatima, potrebnu za postizanje značajnog biološkog efekta. I značaj različitog sadržaja ostalih ćelijskih elemenata krvi, takođe ostaje nerazjašnjen (137).

Yajamanya je sa saradnicima sproveo interesantno istraživanje koje se bavilo arhitekturom fibrinske mreže u PRF preparatima, u zavisnosti od godina pacijenta. Njihov zaključak je bio da sa godinama dolazo do značajnog smanjenja u gustini fibrinske mreže, odnosno, da su veze između fibrinskih vlakana daleko slabije. Takođe su zaključili da sa godinama opada sadržaj leukocita u PRF-u (210). Klinički značaj ove činjenice tek treba da se utvrdi.

Ehrenfest i saradnici utvrdili su (2017) da male laboratorijske centrifuge koje se nalaze u ordinacijama i koriste u svakodnevnoj praksi, takođe utiču na kvalitet dobijenog preparata; vibracije i eventualna rezonanca u vreme ubrzavanja, i tokom drugih faza rada centrifuge mogu uticati na kvalitet i biološke karakteristike dobijenih preparata (151). Mi nismo testirali aparat (na kome je sprovedeno naše istraživanje) na nivo vibracije i eventualnu rezonancu, već smo imali u vidu samo specifikaciju proizvođača i izbalansiranost koju je proverio ovlašćeni serviser, ali je razumno pretpostaviti mogućnost da je neka od karakteristika naše centrifuge uticala na sastav dobijenog preparata, a samim tim i na rezultate naše studije. U pomenutoj studiji su takođe utvrđeno je, takođe, da svaka centrifuga ne proizvodi istu centrifugalnu silu pri određenom broju obrtaja. Ono što determiniše protokol proizvodnje je, u stvari centrifugalna sila, a ne broj obrtaja mašine u minuti. Konkretno, oni su na 4 aparata koje su testirali, pokazali da se za postizanje potrebne sile od 400g tokom 12min (što je najčešće primenljiv protokol za izradu PRF-a, na različitim uređajima), podrazumevao raspon od 2300-2700 o/min (151). Prilikom upotrebe bilo koje centrifuge, mora se obavezno proučiti specifikaciju proizvođača i informisati se o karakteristikama uređaja, da bi se postigli željene rezultate. Potrebno je naglasiti

da, u današnje vreme, najrazličitiji uređaji, malih dimenzija i potpuno različitih performansi, ulaze u sve veći broj stomatoloških ordinacija i koriste se u svakodnevnoj praksi.

Ovakvo ispitivanje je, za sada, sprovedeno samo na PRF preparatima, ali logično je zapitati se šta je sa celokupnom literaturom vezanom za PRP, ili praktično za sve druge preparate trombocitnih koncentrata. Dok su se ranije ovi preparati proizvodili na većim uređajima, opasnost od uticaja vibracija je bila daleko manja, ali danas se tome svakako mora pokloniti više pažnje, naročito u protokolima koji podrazumevaju upotrebu većeg broja obrtaja (preko 3000 o/min, za PRGF, PRP) (151). Iako je korišćen, naizgled, isti protokol, i krv od istog pacijenta, ova studija je dokazala da su se preparati dobijeni iz četiri drugačije centrifuge, razlikovali po težini, volumenu, arhitekturi fibrinske mreže i sadržaju ćelija. Zaključak autora je da je razlog za to - postojanje mehaničkih vibracija i rezonancije koje se javljaju u nekim uređajima (151). Autori su zaključili da je kritičan nivo vibracija oko 1m/s^2 , i da ukoliko aparat proizvodi vibracije jačeg intenziteta, dolazi do rezonance koja prouzrokuje oštećenja ćelija unutar epruveta, kao i do narušavanja organizacije fibrinske mreže. Oni iskazuju zabrinutost zbog ove činjenice, jer iz nje proizilazi da mnoštvo objavljenih studija, iako su poštovale metodologiju izrade PRF-a, nisu dobile ovaj preparat, već nešto što ima sasvim drugačiji biološki i klinički potencijal. Takođe, ova studija skreće pažnju na činjenicu da su ćelije u ovim preparatima delimično oštećene, a oštećene ćelje, po definiciji, otpuštaju mnoštvo proinformatornih medijatora koji mogu negativno delovati na proces zarastanja rane. Zaključak ove grupe istraživača je da bi, osim jednog preparata u njihovoj studiji, zbog narušene strukture, svi ostali trebalo da se svrstaju u grupu P-PRF preparata. Jedini uređaj koji je imao vibracije manje od dozvoljenog nivoa je Intra-Spin, dok su ostali (A-PRF, LW i Salvin uređaji) pokazali vibracije 4, 5 i 6 puta veće od ovog nivoa. Ukoliko prihvatimo zaključke ove grupe autora, moramo se zapitati kakav je realan sastav preparata koje smo mi koristili u ovoj studiji, s obzirom na to da aparat koji smo mi koristili nije obuhvaćen ovom studijom, i nemamo informaciju o vibracijama koje on proizvodi prilikom rada. Ovo bi, svakako, trebalo ispitati u budućnosti, i u tom svetlu, ponovo tumačiti dobijene rezultate.

Danas se, na tržištu širom sveta, koristi veliki broj različitih uređaja za centrifugiranje, i ovakvi rezultati nameću potrebu za dodatnim istraživanjima, kako bi se definisali uniformni protokoli sa predvidivim ishodom, u onoj meri koliko je to moguće, u biološkim materijalima.

Iz svega gore navedenog možemo zaključiti da na kvalitet i biološko/kliničko ponašanje trombocitnih koncentrata utiču mnogi faktori: sadržaj leukocita u njima, da li se dodaje neko strano sredstvo za aktivaciju ovih preparata, kvalitet i broj očuvanih trombocita u njima,

prisustvo i očuvanost drugih ćelijskih elemenata, način kolekcije krvi, dužina i brzina centrifugiranja, vreme proteklo od pripreme preparata do njegove aplikacije u tkivo.

Prema „zlatnom trijasu”, standard za tkivni inženjering stem ćelije (ili neke druge progenitorne ćelije, u zavisnosti od vrste tkiva), „armature” i faktori rasta kontinuirano međusobno sarađuju da bi se izgradilo novo tkivo tokom ovog procesa *in vitro*. Ovaj princip se može primeniti i *in vivo*, npr. ako na mestu povrede, iz nekog razloga, nema dovoljno vitalnih i funkcionalnih mezenhimalnih stem ćelija (ili osteoblastnih progenitornih` ćelija), dodatak preparata koncentrata faktora rasta neće biti efikasan, u dovoljnoj meri, u stimulanju koštane regeneracije. Vaskularizacija je, u stvari, četvrti faktor koji bi trebalo dodati ovom trijasu, kao neophodan za uspešnu regeneraciju tkiva *in vivo*. Odnosno, ako je neovaskularizacija insuficijentna, iz bilo kog razloga, na mestu povrede, stem ćelije ne mogu dugoročno biti efikasne u skeletnoj regeneraciji, iako postoji „armatura” i faktora rasta u optimalnim koncentracijama. Zbog toga se kliničarima preporučuje da pažljivo evaluiraju svaki pojedinačan klinički slučaj da bi odredili koja je metoda najbolja za promovisanje koštane i mekotkivne regeneracije, odnosno, da li lokalno postoje svi faktori koji će omogućiti uspeh ovih intervencija (185).

Suprotstavljeni nalazi iz dostupne literature, u pogledu efikasnosti ovih preparata, u velikoj meri determinisani su, pre svega, razlikom u sastavu pre svega leukocita, a to se posebno odnosi na PRP grupu. Osim toga, mnoštvo objavljenih radova je rezultat *in vitro* istraživanja na životinjskim ćelijskim linijama, iako bi trebalo koristiti kulture humanih ćelija kao zlatni standard, zbog visokog imunogenog potencijala svih trombocitnih koncentrata, jer će oni uvek sadržati leukocite, makar u tragovima, što neminovno utiče na rezultate (139).

Da bi se realizovao puni potencijal preparata trombocitnih koncentrata, sa stanovišta individualnih razlika u njihovom sastavu, optimizacija tek treba da bude utvrđena budućim istraživanjima. Sa ovim problemom suočavaju se svi preparati biološkog porekla. Iz perspektive farmaceutske industrije, možda bi efikasnije bilo praviti „banke ovih preparata”, uzimanjem krvi od selektovanih donora. Takav pristup potpada pod „alogeni ćelijsku terapiju”. Terapija ove vrste nosi sa sobom dodatne komplikacije, u smislu transmisije bolesti i drugih neželjenih efekata, kao i poskupljenje postupka, ali nije isključeno da će se u budućnosti ova mogućnost razvijati. Međutim, autologni preparati ovih koncentrata ostaju, za sada, najsigurniji i najekonomičniji izbor, i za pacijente, i za kliničare. Da bi se individualno uslovljene razlike u njihovim karakteristikama svele na minimum, neophodno je standardizovati kliničke protokole za njihovu pripremu (185).

Ova studija ima određena ograničenja, na koja treba da ukažemo. Kao prvo, korišćen je mali uzorak. Činjenica da je uzorak relativno mali i standardna devijacija veoma velika, odnosno, da je grupa izuzetno heterogena, može biti objašnjenje za naš rezultat - da razlika između kontrolne i eksperimentalne grupe nije statistički značajana (191).

Drugo, činjenica je da nismo uzeli u obzir položaj zuba koji vadimo, niti količinu kosti koju smo uklonili tokom intervencije, a to su faktori koji svakako imaju uticaj na tok zarastanja. Jedan od faktora koji je, možda, uticao na rezultate studije, jeste i količina upotrebljenog preparata. Mi smo koristili 10ml venske krvi za njegovu pripremu, ali je moguće da bi, shodno veličini defekta koji ostaje u tkivu nakon ekstrakcije trećeg molara, ovu količinu trebalo povećati. S obzirom na to da nema dovoljno objavljenih podataka o tome da bi se ova činjenica mogla evaluirati, svakako su potrebna dalja istraživanja (187).

Zatim, vreme koje je studijom obuhvaćeno je - osam nedelja, a dobro je poznata činjenica da promene u predelu ekstrakcione rane, u tom periodu, nisu ni blizu završetka. Chappuis je u svom istraživanju u istom periodu, zaključio da bi produženo vreme zarastanja potencijalno dalo drugačije rezultate (64). Slažemo se s tim, ali naša studija je i imala nameru da prouči uticaj našeg trombocitnog preparata, baš u ovom početnom periodu zarastanja, kako bi se ispitali njegovi potencijalni benefiti u skraćanju vremena potrebnom za trajnu protetsku rehabilitaciju pacijenta.

Takođe treba napomenuti da je rađeno istraživanje jedino u predelu mandibularnog trećeg molara. Poznato je da struktura koštanog tkiva i stepen vaskularizacije nisu isti u svim delovima maksile i mandibule, i zbog toga se ni imuni odgovor i zarastanje ekstrakcionih i drugih rana, ne odvija isto u svim delovima. Korisno bi bilo uraditi ovakvo istraživanje sa uključivanjem svih vrsta zuba. S obzirom na to da je u pitanju ekstrakcija samo jednog zuba, realno je očekivati da bi se proces zarastanja drugačije odvijao da je u pitanju multipla ekstrakcija. Nije precizirano ni u kojoj meri je ostala očuvana bukalna alveola kod zuba koji su obuhvaćeni studijom, što znamo da u velikoj meri determiniše proces zarastanja ekstrakcione rane, te bi nam ovo, verovatno, dalo još podataka (33).

Potrebno je bolje poznavanje i razumevanje preparata trombocitnih (krvnih) koncentrata, njihovog polimorfizma i adaptivnih karakteristika. Čitava grupacija trombocitnih preparata mogla bi da izgubi kredibilitet, pokazujući nekontrolisane i kontradiktorne rezultate (koji se verovatno mogu objasniti razlikom u sadržaju očuvanih leukocita, ili nekih drugih, još neidentifikovanih faktora), odnosno, potencijal za njihovu upotrebu u budućnosti može biti izgubljen (156).

Osim boljeg razumevanja kompozicije i delovanja svih relevantnih faktora unutar krvnih koncentrata, ono što bi u budućnosti trebalo ispitati, svakako je i kombinovana upotreba ovih preparata sa nekim od autolognih koštanim graftovima ili koštanih zamenika. Ovakve kombinacije potencijalno bi mogle dovesti do sinergije stimulativnog delovanja faktora rasta i ćelija koje su oni mobilisali u okruženje koje, takođe, povoljno deluje na koštanu regeneraciju, pružanjem adekvatne mehaničke potpore (202).

Iz svega do sada rečenog, možemo zaključiti da bi istraživanja u pravcu kombinovanja nekog materijala za graftovanje i trombocitnih preparata, mogla u većoj meri smanjiti resorpciju koštanog tkiva u postekstrakcionom period, i pokazati se u budućnosti kao optimalna procedura u terapiji nakon ekstrakcije zuba (60).

Ne treba da izgubimo iz vida da mi, u stvari, koristimo prirodne procese i resurse, a želimo da postignemo neprirodni rezultat. Koristeći i stimulišući mehanizme regeneracije i reparacije tkiva, mi želimo da izgradimo koštano tkivo, željenih dimenzija i gustine, tamo gde ono nikada nije trebalo da bude - na mestu izvadjenog zuba. Zbog toga moramo da se zapitamo: da li je naš neuspeh, u želji da u potpunosti očuvamo dimenzije alveolarnog grebena, zaista neuspeh?

Za izvođenje definitivnih zaključaka i preporuka za kliničare, potreban je mnogo veći broj kontrolisanih kliničkih studija, homogenih i sa većim uzorcima u ovoj oblasti. Više studija omogućiće i meta-analizu dobijenih podataka, i kvalitetniju evaluaciju dobijenih podataka (36).

Iako možemo reći da smo danas sve bliže konsenzusu u pogledu pozitivnog efekta primene koncentrata faktora rasta na zarastanje tkiva, pa samim tim i ekstrakcione rane, prilikom njihove administracije i dalje moramo imati na umu neophodnu biokompatibilnost, sigurnost njihove primene, kliničku reproducibilnost metodologije pripreme i *cost-effect* odnos. Upotreba jasno definisane, sigurne, kontrolisane tehnike, može biti moćan alat za postizanje bolje tkivne regeneracije, u mnogobrojnim kliničkim aplikacijama, kao i način da se obezbedi biološki obogaćen medijum za stimulaciju i funkcionalnu diferencijaciju primarnih ćelija, sa latentnim regenerativnim potencijalom (141).

6. ZAKLJUČCI

U skladu sa rezultatima dobijenim u istraživanju, izvodimo sledeće zaključke:

1. Upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta, dobijenih iz venske krvi pacijenta, povoljno utiče na ubrzano stvaranje koštanog tkiva, ali nije statistički značajan.
2. Na osnovu dobijenih rezultata ne možemo zaključiti da li upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta smanjuje učestalost pojave alveolitisa.
3. Upotreba preparata koncentrovanih faktora rasta smanjuje učestalost pojave aproksimalnih parodontalnih džepova na susednim zubima nakon ekstrakcije zuba, ali razlika nije statistički značajna.

Možemo reći da su naši zaključci u skladu sa trenutno važećim stavovima koja se mogu pronaći u dostupnoj literaturi. Iz ovoga proizilazi da upotreba krvnih preparata, nakon ekstrakcija zuba, donosi određeni benefit u pogledu zarastanja ekstrakcione rane i sprečavanja postekstrakcionih komplikacija, ali da je još uvek nejasno u kolikoj meri. Zbog toga se, kao neminovnost, preporučuju dalja istraživanja na većem uzorku, uz upotrebu precizno definisanih protokola izrade ovih preparata i otkrivanje faktora koji utiču na sastav i osobine preparata.

Mišljenja smo da bi ovi preparati treba da budu zastupljeni u regenerativnim procedurama u modernoj stomatologiji i oralnoj hirurgiji, kao dobro pomoćno sredstvo, ali ne smemo od njih očekivati čuda, odnosno, u svakom pojedinačnom slučaju treba proceniti da li će njihova samostalna upotreba biti dovoljna za postizanje željenih rezultata, ili je potrebno kombinovati ih sa nekim drugim materijalima i procedurama.

7. LITERATURA:

1. Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Basic Pathology, Tenth Edition. Cambridge: Elsevier Inc.; 2017.
2. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Front Physiol.* 2016;7:507.
3. Mirković S. Uticaj hirurškog šavnog materijala na kliničke parametre zarastanja rane u usnoj duplji. Doktorska disertacija. Medicinski fakultet Novi Sad; 2004.
4. Pippi R . Post-Surgical Clinical Monitoring of Soft Tissue Wound Healing in Periodontal and Implant Surgery. *Int J Med Sci.* 2017;14(8):721-8.
5. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2015;5(1):a023267.
6. Broughton G 2nd, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg.* 2006;117(7):1e-S-32e-S.
7. Le AD, Basi D, Abubaker AO. Wound Healing: Findings of the 2005 AAOMS Research Summit. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(10):1426-35.
8. Rodriguez-Merchan EC. Surgical wound healing in bleeding disorders. *Haemophilia.* 2012;18(4):487-90.
9. Prager GW, Breuss Jm, Steurer S et al: Vascular endothelial growth factor(VEGF) induces rapid pro-urokinase(pro-uPA) activation on the surface of endothelial cells. *Blood.* 2004;103(3):955-62.
10. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other disease. *Nat Med.* 1995;1(1):27-31.
11. Akasaka Y, Ono I, Yamashita T, Jimbow K, Ishii T. Basic fibroblast growth factor promotes apoptosis and suppresses granulation tissue formation in acute incisional wounds. *J Pathol.* 2004;203(2):710-20.
12. Takeda Y, Katsutoshi K, Matsuzaka K, Inoue T. The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *nt J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(5):1187-96.
13. Grimes R, Jepsen KJ, Fitch JL, Einhorn TA, Gerstenfeld LC. The transcriptome of fracture healing defines mechanisms of coordination of skeletal and vascular development during endochondral bone formation. *J Bone Miner Res.* 2011;26(11):2597-609.

14. Shibata S, Sakamoto Y, Yokohama-Tamaki T, Murakami G, Cho BH. Distribution of matrix proteins in perichondrium and periosteum during the incorporation of Meckel's cartilage into ossifying mandible in midterm human fetuses: an immunohistochemical study. *Anat Rec(Hoboken)*. 2014;297(7):1208-17.
15. Alt V, Kögelmaier DV, et al. Assessment of angiogenesis in osseointegration of a silica-collagen biomaterial using 3D-nano-CT. *Acta Biomater*. 2011;7(10):3773-9.
16. Todorović LJ, Petrović V, Jurišić M, Kafedžiska Vračar V. *Oralna hirurgija*. Beograd: Nauka; 2007
17. Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in bone quality after socket preservation with grafting materials: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013;28(3):710-20.
18. Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J. Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol*. 2003;30:809-18.
19. Odell EW. *Cawson's essentials of oral pathology and oral medicine*. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017.
20. Corredor-Gómez JP, Rueda-Ramírez AM, Gamboa-Márquez MA, Torres-Rodríguez C, Cortés-Rodríguez CJ . An intramembranous ossification model for the in silico analysis of bone tissue formation in tooth extraction sites. *J Theor Biol*. 2016;401:64-77.
21. Araujo M, Silva C, Misawa M, Sukekava F. Alveolar socket healing: what can we learn? *Periodontology 2000*. 2015;68:122-34.
22. Lang NP, Lindhe J. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*, Sixth edition. Oxford: John Wiley & sons; 2015.
23. Pietrokovski J, Starinsky R, Arensburg B, Kaffe I. Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *J Prosthodont*. 2007;16(2):141-47.
24. Ravi S, Malaiappan S, Varghese S, Jayakumar ND, Prakasam G. Additive Effect of Plasma Rich in Growth Factors With Guided Tissue Regeneration in Treatment of Intrabony Defects in Patients With Chronic Periodontitis: A Split-Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Periodontol*. 2017;88(9):839-45.
25. Gentry PD. The mammalian blood platelet: its role in haemostasis, inflammation and tissue repair. *J Comp Pathol*. 1992;107(3):243-70.
26. Amler MH. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology*. 1969; 27:309-18.

27. Nahles S, Nack C, Gratecap K, Lage H, Nelson JJ, Nelson K. Bone physiology in human grafted and non-grafted extraction sockets--an immunohistochemical study. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(7):812-19.
28. Heberer S, Wustlich A, Lage H, Nelson JJ, Nelson K. Osteogenic potential of mesenchymal cells embedded in the provisional matrix after a 6-week healing period in augmented and non-augmented extraction sockets: an immunohistochemical prospective pilot study in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(1):19-27.
29. Cardaropoli G, Araujo M, Hayacibara R, Sukekava F, Lindhe J. Healing of extraction sockets and surgically produced-augmented and non-augmented- defects in the alveolar ridge. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32:435-40.
30. Corning PJ, Mealey BL. Ridge preservation following tooth extraction using mineralized freeze-dried bone allograft compared to mineralized solvent-dehydrated bone allograft. A randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2018. doi: 10.1002/JPER.18-0199. [Epub ahead of print]
31. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, et al. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2003;23:313-23.
32. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *J Clin Periodontol.* 2008;35: 630–39.
33. Alssum L, Eubank TD, Roy S, Erdal BS, Yildiz VO, Tatakis DN, Leblebicioglu B. Gingival Perfusion and Tissue Biomarkers During Early Healing of Postextraction Regenerative Procedures: A Prospective Case Series. *J Periodontol.* 2017;88(11):1163-72.
34. Lindhe J, Cecchinato D, Bressan EA, Toia M, Araújo MG, Liljenberg B. The alveolar process of the edentulous maxilla in periodontitis and non-periodontitis subjects. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(1):5-11.
35. Araújo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol.* 2005;32(2):212-18.
36. Morjaria KR, Wilson R, Palmer RM. Bone healing after tooth extraction with or without an intervention: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(1):1-20.
37. Karamanos E, Osgood G, Siddiqui A, Rubinfeld I. Wound healing in plastic surgery: does age matter? An American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program study. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135(3):876-81.

38. Morrow AJ, Dodson TB, Gonzalez ML, Chuang SK, Lang MS. Do Postoperative Antibiotics Decrease the Frequency of Inflammatory Complications Following Third Molar Removal? *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(4):700-8.
39. Macy E. Penicillin and beta-lactam allergy: epidemiology and diagnosis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2014;14(11):476, Courvalin P. Why is antibiotic resistance a deadly emerging disease? *Clin Microbiol Infect.* 2016;22(5):405-7.
40. Lang MS, Gonzalez ML, Dodson TB. Do Antibiotics Decrease the Risk of Inflammatory Complications After Third Molar Removal in Community Practices? *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(2):249-55.
41. Santosh P. Impacted Mandibular Third Molars: Review of Literature and a Proposal of a Combined Clinical and Radiological Classification. *Ann Med Health Sci Res.* 2015;5(4):229-34.
42. King EM, Cerajewska TL, Locke M, Claydon NCA, Davies M, West NX. The Efficacy of Plasma Rich in Growth Factors for the Treatment of Alveolar Osteitis: A Randomized Controlled Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(6):1150-59.
43. Eshghpour M, Danaeifar N, Kermani H, Nejat AH. Does Intra-Alveolar Application of Chlorhexidine Gel in Combination With Platelet-Rich Fibrin Have an Advantage Over Application of Platelet-Rich Fibrin in Decreasing Alveolar Osteitis After Mandibular Third Molar Surgery? A Double-Blinded Randomized Clinical Trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(5):939.e1-939.e7.
44. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent.* 2013;2013:875380.
45. Zhou J, Hu B, Liu Y, Yang Z, Song J. The efficacy of intra-alveolar 0.2% chlorhexidine gel on alveolar osteitis: a meta-analysis. *Oral Dis.* 2017;23(5):598-608.
46. Marcussen KB, Laulund AS, Jørgensen HL, Pinholt EM. A Systematic Review on Effect of Single-Dose Preoperative Antibiotics at Surgical Osteotomy Extraction of Lower Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(4):693-703.
47. Leblebicioglu B, Hegde R, Yildiz VO, Tatakis DN. Immediate effects of tooth extraction on ridge integrity and dimensions. *Clin Oral Investig.* 2015;19(8):1777-84.
48. Hauser F, Gaydarov N, Badoud I, Vazquez L, Bernard JP, Ammann P. Clinical and histological evaluation of postextraction platelet-rich fibrin socket filling: a prospective randomized controlled study. *Implant Dent.* 2013;22(3):295-303.

49. Barone A, Ricci M, Tonelli P, Santini S, Covani U. Tissue changes of extraction sockets in humans: a comparison of spontaneous healing vs. ridge preservation with secondary soft tissue healing. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(11):1231-37.
50. Thalmaid T, Fickl S, Schneider D, Hinze M, Wachtel H. Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques - a volumetric study. *J Clin Periodontol.* 2013;40(7):721-27.
51. Festa VM, Addabbo F, Laino L, Femiano F, Rullo R. Porcine-derived xenograft combined with a soft cortical membrane versus extraction alone for implant site development: a clinical study in humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2013;15(5):707-13.
52. Suttapreyasri S, Leepong N. Influence of platelet-rich fibrin on alveolar ridge preservation. *J Craniofac Surg.* 2013;24(4):1088-94.
53. Shakibaie-M B. Comparison of the effectiveness of two different bone substitute materials for socket preservation after tooth extraction: a controlled clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2013;33(2):223-8.
54. Barone A, Borgia V, Covani U, Ricci M, Piattelli A, Iezzi G . Flap versus flapless procedure for ridge preservation in alveolar extraction sockets: a histological evaluation in a randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):806-13.
55. Crespi R, Capparè P, Polizzi EM, Gherlone EF. Tissue remodeling after bone expansion in grafted and ungrafted sockets. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(3):699-704.
56. Hämmerle CH, Araújo MG, Simion M. Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(5):80-2.
57. Farmer M, Darby I. Ridge dimensional changes following single-tooth extraction in the aesthetic zone. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(2):272-7.
58. Thoma DS, Benić GI, Zwahlen M, Hämmerle CH, Jung RE. A systematic review assessing soft tissue augmentation techniques. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(4):146-65.
59. Del Fabbro M, Bucchi C, Lolato A, Corbella S, Testori T, Taschieri S. Healing of Postextraction Sockets Preserved With Autologous Platelet Concentrates. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(8):1601-15.
60. Girish Kumar N, Chaudhary R, Kumar I, Arora SS, Kumar N, Singh H. To assess the efficacy of socket plug technique using platelet rich fibrin with or without the use of bone substitute in alveolar ridge preservation: a prospective randomised controlled study. *Oral Maxillofac Surg.* 2018;22(2):135-42.

61. Januário AL, Duarte WR, Barriviera M, Mesti JC, Araújo MG, Lindhe J. Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clin Oral Implants Res.* 2011;22(10):1168-71.
62. Araújo MG, da Silva JC, de Mendonça AF, Lindhe J. Araújo MG1, da Silva JC, de Mendonça AF, Lindhe J. Ridge alterations following grafting of fresh extraction sockets in man. A randomized clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(4):407-12.
63. Tan WL, Wong TL, Wong MC, Lang NP. A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(5):1-21
64. Chappuis V, Engel O, Reyes M, Shahim K, Nolte LP, Buser D. Ridge alterations post-extraction in the esthetic zone: a 3D analysis with CBCT. *J Dent Res.* 2013;92(12):195S-201S.
65. Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Pjetursson EB, Lang NP, Lindhe J. A prospective, randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometry placed into extraction sockets in the maxilla. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(1):13-21.
66. Tomasi C, Sanz M, Cecchinato D, Pjetursson B, Ferrus J, Lang NP, Lindhe J. Bone dimensional variations at implants placed in fresh extraction sockets: a multilevel multivariate analysis. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(1):30-6.
67. Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra AA, Scheetz JP. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol.* 2003;74(7):990-9.
68. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol.* 2014;41(15):6-22.
69. Chappuis V, Engel O, Shahim K, Reyes M, Katsaros C, Buser D. Soft Tissue Alterations in Esthetic Postextraction Sites: A 3-Dimensional Analysis. *J Dent Res.* 2015;94(9):187-93.
70. Barone A, Toti P, Piattelli A, Iezzi G, Derchi G, Covani U. Extraction socket healing in humans after ridge preservation techniques: comparison between flapless and flapped procedures in a randomized clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(1):14-23.
71. Araújo MG, Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2009;20(5):433-40.

72. Blanco J, Nuñez V, Aracil L, Muñoz F, Ramos I. Ridge alterations following immediate implant placement in the dog: flap versus flapless surgery. *J Clin Periodontol.* 2008;35(7):640-8.
73. Chen ST, Darby I. The relationship between facial bone wall defects and dimensional alterations of the ridge following flapless tooth extraction in the anterior maxilla. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(8):931-37.
74. Muska E, Walter C, Knight A, Taneja P, Bulsara Y, Hahn M, Desai M, Dietrich T. Atraumatic vertical tooth extraction: a proof of principle clinical study of a novel system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(5):303-10.
75. Jambhekar S, Kernan F, Bidra AS. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent.* 2015;113(5):371-82.
76. MacBeth N, Trullenque-Eriksson A, Donos N, Mardas N. Hard and soft tissue changes following alveolar ridge preservation: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(8):982-1004.
77. Mardas N, Chadha V, Donos N. Alveolar ridge preservation with guided bone regeneration and a synthetic bone substitute or a bovine-derived xenograft: a randomized, controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(7):688-98.
78. Horváth A, Mardas N, Mezzomo LA, Needleman IG, Donos N. Alveolar ridge preservation. A systematic review. *Clin Oral Investig.* 2013;17(2):341-63.
79. Vignoletti F, Nunez J, Sanz M. Soft tissue wound healing at teeth, dental implants and the edentulous ridge when using barrier membranes, growth and differentiation factors and soft tissue substitutes. *J Clin Periodontol.* 2014;41(15):23-35.
80. Cardaropoli D, Tamagnone L, Roffredo A, Gaveglione L. Relationship between the buccal bone plate thickness and the healing of postextraction sockets with/without ridge preservation. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34(2):211-17.
81. Kotsakis GA, Salama M, Chrepa V, Hinrichs JE, Gaillard P. A randomized, blinded, controlled clinical study of particulate anorganic bovine bone mineral and calcium phosphosilicate putty bone substitutes for socket preservation. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(1):141-51.
82. Calasans-Maia M, Resende R, Fernandes G, Calasans-Maia J, Alves AT, Granjeiro JM. A randomized controlled clinical trial to evaluate a new xenograft for alveolar socket preservation. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(10):1125-30.

83. Bayat M, Momen Heravi F, Mahmoudi M, Bahrami N. Bone Reconstruction following Application of Bone Matrix Gelatin to Alveolar Defects: A Randomized Clinical Trial. *Int J Organ Transplant Med.* 2015;6(4):176-81.
84. Pang C, Ding Y, Zhou H, Qin R, Hou R, Zhang G, Hu K. Alveolar ridge preservation with deproteinized bovine bone graft and collagen membrane and delayed implants. *J Craniofac Surg.* 2014;25(5):1698-1702.
85. Alkan EA, Parlar A, Yildirim B, Sengüven B. Histological comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using enamel matrix derivatives versus Bio-Oss Collagen: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013;42(12):1522-28.
86. Coomes AM, Mealey BL, Huynh-Ba G, Barboza-Arguello C, Moore WS, Cochran DL. Buccal bone formation after flapless extraction: a randomized, controlled clinical trial comparing recombinant human bone morphogenetic protein 2/absorbable collagen carrier and collagen sponge alone. *J Periodontol.* 2014;85(4):525-35.
87. Barone A, Toti P, Menchini-Fabris GB, Felice P, Marchionni S, Covani U. Early volumetric changes after vertical augmentation of the atrophic posterior mandible with interpositional block graft versus onlay bone graft: A retrospective radiological study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2017;45(9):1438-47.
88. Borg TD, Mealey BL. Histologic healing following tooth extraction with ridge preservation using mineralized versus combined mineralized-demineralized freeze-dried bone allograft: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2015;86(3):348-55.
89. Eskow AJ, Mealey BL. Evaluation of healing following tooth extraction with ridge preservation using cortical versus cancellous freeze-dried bone allograft. *J Periodontol.* 2014;85(4):514-24.
90. Barone A, Ricci M, Romanos GE, Tonelli P, Alfonsi F, Covani U. Buccal bone deficiency in fresh extraction sockets: a prospective single cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(7):823-30.
91. Wallace S . Histomorphometric and 3D Cone-Beam Computerized Tomographic Evaluation of Socket Preservation in Molar Extraction Sites Using Human Particulate Mineralized Cancellous Allograft Bone With a Porcine Collagen Xenograft Barrier: A Case Series. *J Oral Implantol.* 2015;41(3):291-7.
92. Barone A, Toti P, et al. Clinical and Histological changes after ridge preservation with two xenografts: preliminary results from a multicentre randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2017;44(2):204-14.

93. Mayer Y, Zigdon-Giladi H, Machtei EE. Ridge Preservation Using Composite Alloplastic Materials: A Randomized Control Clinical and Histological Study in Humans. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(6):1163-70.
94. Li G, Zhou T, Lin S, Shi S, Lin Y. Nanomaterials for Craniofacial and Dental Tissue Engineering. *J Dent Res.* 2017;96(7):725-32.
95. Cook DC, Mealey BL. Histologic comparison of healing following tooth extraction with ridge preservation using two different xenograft protocols. *J Periodontol.* 2013;84(5):585-94.
96. Lindhe J, Cecchinato D, Donati M, Tomasi C, Liljenberg B. Ridge preservation with the use of deproteinized bovine bone mineral. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(7):786-90.
97. Luo J, Xu J, Cai J, Wang L, Sun Q, Yang P. The In Vitro and In Vivo Osteogenic Capability of the Extraction Socket-Derived Early Healing Tissue. *J Periodontol* 2016;87(9):1057-66.
98. Mladenović Ž, Sahlin-Platt A, Andersson B, Johansson A, Björn E, Ransjö M. In vitro study of the biological interface of Bio-Oss: implications of the experimental setup. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(3):329-35.
99. Park YS, Kim S, et al. Comparison of alveolar ridge preservation methods using three-dimensional micro-computed tomographic analysis and two-dimensional histometric evaluation. *Imaging Sci Dent.* 2014;44(2):143-8.
100. Avila-Ortiz G, Elangovan S, Kramer KW, Blanchette D, Dawson DV. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: a systematic review and meta-analysis. *J Dent Res.* 2014;93(10):950-8.
101. Zhang Y, Yang S, Zhou W, Fu H, Qian L, Miron RJ. Addition of a Synthetically Fabricated Osteoinductive Biphasic Calcium Phosphate Bone Graft to BMP2 Improves New Bone Formation. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(6):1238-47.
102. Zhang Y, Jing D, Buser D, Sculean A, Chandad F, Miron RJ. Bone grafting material in combination with Osteogain for bone repair: a rat histomorphometric study. *Clin Oral Investig.* 2016;20(3):589-95.
103. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, et al. Osteogain improves osteoblast adhesion, proliferation and differentiation on a bovine-derived natural bone mineral. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(3):327-33.
104. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, Zhang Y, Sculean A, Pippenger B, Shirakata Y, Kandalam U, Hernandez M. Osteogain® loaded onto an absorbable collagen sponge

- induces attachment and osteoblast differentiation of ST2 cells in vitro. *Clin Oral Investig.* 2017;21(7):2265-72.
105. Gong T, Xie J, Liao J, Zhang T, Lin S, Lin Y .Nanomaterials and bone regeneration. *Bone Res.* 2015;3:15029.
106. Wang X, Xing H, et al. Restoration of a Critical Mandibular Bone Defect Using Human Alveolar Bone-Derived Stem Cells and Porous Nano-HA/Collagen/PLA Scaffold. *Stem Cells Int.* 2016;2016:8741641.
107. Aliramaji S, Zamanian A, Mozafari M. Super-paramagnetic responsive silk fibroin/chitosan/magnetite scaffolds with tunable pore structures for bone tissue engineering applications. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(1):736-44.
108. Corenman DS, Gillard DM, Dornan GJ, Strauch EL. Recombinant human bone morphogenetic protein-2-augmented transforaminal lumbar interbody fusion for the treatment of chronic low back pain secondary to the homogeneous diagnosis of discogenic pain syndrome: two-year outcomes. *Spine.* 2013;38(20):E1269-E1277.
109. Lee JH, Baek HR, Lee KM, Lee DY, Lee AY. Enhanced osteoinductivity of recombinant human bone morphogenetic protein-2 in combination with epidermal growth factor in a rabbit tibial defect model. *Growth Factors.* 2015;33(1):31-9.
110. Tarnow DP, Chu SJ, et al. Flapless postextraction socket implant placement in the esthetic zone: part 1. The effect of bone grafting and/or provisional restoration on facial-palatal ridge dimensional change-a retrospective cohort study. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34(3):323-31.
111. Chen ST, Buser D. Esthetic outcomes following immediate and early implant placement in the anterior maxilla--a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29 Suppl:186-215.
112. Mardas N, Trullenque-Eriksson A, MacBeth N, Petrie A, Donos N. Does ridge preservation following tooth extraction improve implant treatment outcomes: a systematic review: Group 4: Therapeutic concepts & methods. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):180-201.
113. Flügge T, Nelson K, Nack C, Stricker A, Nahles S. 2-Dimensional changes of the soft tissue profile of augmented and non-augmented human extraction sockets: a randomized pilot study. *J Clin Periodontol.* 2015;42(4):390-7.
114. Vignoletti F, Matesanz P, Rodrigo D, Figuero E, Martin C, Sanz M. Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(5):22-38.

115. Tomlin EM, Nelson SJ, Rossmann JA. Ridge preservation for implant therapy: a review of the literature. *Open Dent J.* 2014;8:66-76.
116. Zadeh HH, Abdelhamid A, Omran M, Bakhshalian N, Tarnow D. An open randomized controlled clinical trial to evaluate ridge preservation and repair using SocketKAPTM and SocketKAGETM: part 1-three-dimensional volumetric soft tissue analysis of study casts. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(6):640-9.
117. Abdelhamid A, Omran M, Bakhshalian N, Tarnow D, Zadeh HH. An open randomized controlled clinical trial to evaluate ridge preservation and repair using SocketKAPTM and SocketKAGETM: part 2 - three-dimensional alveolar bone volumetric analysis of CBCT imaging. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(6):631-9.
118. Geurs N, Ntounis A, Vassilopoulos P, Van der Velden U, Loos BG, Reddy M. Using growth factors in human extraction sockets: a histologic and histomorphometric evaluation of short-term healing. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29(2):485-96.
119. De Risi V, Clementini M, Vittorini G, Mannocci A, De Sanctis M. Alveolar ridge preservation techniques: a systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(1):50-68.
120. Avila-Ortiz G, Rodriguez JC, Rudek I, Benavides E, Rios H, Wang HL. Effectiveness of three different alveolar ridge preservation techniques: a pilot randomized controlled trial. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2014;34(4):509-21.
121. Schneider D, Schmidlin PR, Philipp A, Annen BM, Ronay V, Hämmerle CH, Attin T, Jung RE. Labial soft tissue volume evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2014;41(6):612-7.
122. Willenbacher M, Al-Nawas B, Berres M, Kämmerer PW, Schiegnitz E. The Effects of Alveolar Ridge Preservation: A Meta-Analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2016;18(6):1248-68.
123. Corbella S, Taschieri S, Francetti L, Weinstein R, Del Fabbro M. Histomorphometric Results After Postextraction Socket Healing with Different Biomaterials: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2017;32(5):1001–17.
124. Vittorini Orgeas G, Clementini M, De Risi V, de Sanctis M. Surgical techniques for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2013;28(4):1049-61.

- 125.Lim G, Lin GH, Monje A, Chan HL, Wang HL. Wound Healing Complications Following Guided Bone Regeneration for Ridge Augmentation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2018;33(1):41–50.
- 126.Moraschini V, Barboza Edos S . Quality assessment of systematic reviews on alveolar socket preservation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(9):1126-34.
- 127.Barone A, Toti P, Menchini-Fabris GB, Derchi G, Marconcini S, Covani U. Extra oral digital scanning and imaging superimposition for volume analysis of bone remodeling after tooth extraction with and without 2 types of particulate porcine mineral insertion: A randomized controlled trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(4):750-9.
- 128.Andrade Munhoz E, Bodanezi A, Ferreira Junior O, Mauro Granjeiro J. Bone crestal height and bone density after third-molar extraction and grafting: a long-term follow-up study. *Clin Oral Investig*. 2011;15(1):123-6.
- 129.Jung RE, Philipp A, Annen BM, Signorelli L, Thoma DS, Hämmerle CH, Attin T, Schmidlin P. Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2013;40(1):90-8.
- 130.Jung RE, Fenner N, Hämmerle CH, Zitzmann NU. Long-term outcome of implants placed with guided bone regeneration (GBR) using resorbable and non-resorbable membranes after 12-14 years. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(10):1065-73.
- 131.Karaca Ç, Er N, Gülşahı A, Köseoğlu OT. Alveolar ridge preservation with a free gingival graft in the anterior maxilla: volumetric evaluation in a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(6):774-80.
- 132.Tyndall DA, Price JB, Tetradis S, Ganz SD, Hildebolt C, Scarfe WC; American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology. Position statement of the American Academy of Oral and Maxillofacial Radiology on selection criteria for the use of radiology in dental implantology with emphasis on cone beam computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(6):817-26.
- 133.Bornstein M, Scarfe W, Vaughn V, Jacobs R. Cone Beam Computed Tomography in Implant Dentistry: A Systematic Review Focusing on Guidelines, Indications and Radiation Dose Risks. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2014;29:55-77.
- 134.Jacobs R, Quirynen M. Dental cone beam computed tomography: justification for use in planning oral implant placement. *Periodontology 2000*. 2014; 66:203-13.

135. Crespi R, Capparè P, Gherlone EF. Bone recontouring in fresh sockets with buccal bone loss: a cone beam computed tomography study. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2014;29(4):863-8.
136. Omran M, Min S, Abdelhamid A, Liu Y, Zadeh HH. Alveolar ridge dimensional changes following ridge preservation procedure: part-2 - CBCT 3D analysis in non-human primate model. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(7):859-66.
137. Agrawal AA. Evolution, current status and advances in application of platelet concentrate in periodontics and implantology. *World J Clin Cases*. 2017;5(5):159-71.
138. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR et Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J*. 2014;4(1):3-9.
139. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol*. 2009; 27(3):158-67.
140. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Shedding light in the controversial terminology for platelet-rich products: platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), platelet-leukocyte gel (PLG), preparation rich in growth factors (PRGF), classification and commercialism. *J Biomed Mater Res A*. 2010;95(4):1280-2.
141. Anitua E, Tejero R, Zalduendo MM, Orive G. Plasma rich in growth factors promotes bone tissue regeneration by stimulating proliferation, migration, and autocrine secretion in primary human osteoblasts. *J Periodontol*. 2013;84(8):1180-90.
142. Moraschini V, Barboza ES. Effect of autologous platelet concentrates for alveolar socket preservation: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2015;44(5):632-41.
143. Matras H. Die Wirkungen verschiedener Fibrinprodukte auf Kontinuität-störungen der Rattenhaut. *Osterr Z Stomatol*. 1970; 67:338-59.
144. Kingsley CS. Blood coagulation; evidence of an antagonist to factor VI in platelet-rich human plasma. *Nature*. 1954;173(4407):723-4.
145. Gibble JW, Ness PM. Fibrin glue: the perfect operative sealant? *Transfusion*. 1990;30:741-7.

146. Knighton DR, Ciresi KF, Fiegel VD, Austin L, Butler EL. Classification and treatment of chronic nonhealing wounds. Successful treatment with autologous platelet-derived wound healing factors (PDWHF). *Ann Surg.* 1986;204(3):322-30.
147. Whitman DH et al. Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997; 55:1294-99.
148. Marx RE et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998;85:638-46.
149. Tunalı M, Özdemir H, Küçükodacı Z, Akman S, Fıratlı E. In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2013;51(5):438-43.
150. Ghanaati S, Booms P, et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J Oral Implantol.* 2014;40(6):679-89.
151. Dohan Ehrenfest DM, Pinto NR, et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets.* 2018;29(2):171-84.
152. Mourão CF, Valiense H, Melo ER, Mourão NB, Maia MD. Obtention of injectable platelets rich-fibrin (i-PRF) and its polymerization with bone graft: technical note. *Rev Col Bras Cir.* 2015;42(6):421-3.
153. Miron RJ, Fujioka-Kobayashi M, et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin Oral Investig.* 2017;21(8):2619-27.
154. Wang X, Zhang Y, Choukroun J, Ghanaati S, Miron RJ. Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets.* 2018;29(1):48-55.
155. Choukroun J, Ghanaati S. Reduction of relative centrifugation force within injectable platelet-rich-fibrin (PRF) concentrates advances patients' own inflammatory cells, platelets and growth factors: the first introduction to the low speed centrifugation concept. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2018;44(1):87-95.
156. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Mishra A, Borzini P, Inchingolo F, Sammartino G, Rasmusson L, Everts PA. In Search of a Consensus Terminology in the Field of Platelet Concentrates for Surgical Use: Platelet-Rich Plasma (PRP), Platelet-Rich Fibrin (PRF), Fibrin Gel Polymerization and Leukocytes. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1131-7.
157. Dohan Ehrenfest DM, Sammartino G, Shibli JA, Wang HL, Zou DR, Bernard JP. Guidelines for the publication of articles related to platelet concentrates (Platelet-Rich

- Plasma-PRP or Platelet-Rich Fibrin-PRF):the international classification of the POSEIDO). POSEIDO, 2013;1:85-92.
158. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009;(3):158-67.
 159. Yin W, Xu H, Sheng J, Zhu Z, Jin D, Hsu P, Xie X, Zhang C. Optimization of pure platelet-rich plasma preparation: A comparative study of pure platelet-rich plasma obtained using different centrifugal conditions in a single-donor model. *Exp Ther Med.* 2017;14(3):2060-70.
 160. Dohan Ehrenfest DM, Bielecki T, Jimbo R, Barbé G, Del Corso M, Inchingolo F, Sammartino G. Do the Fibrin Architecture and Leukocyte Content Influence the Growth Factor Release of Platelet Concentrates? An Evidence-based Answer Comparing a Pure Platelet-Rich Plasma (P-PRP) Gel and a Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF). *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1145-52.
 161. Martínez CE, Smith PC, Palma Alvarado VA. The influence of platelet-derived products on angiogenesis and tissue repair: a concise update. *Front Physiol.* 2015;6:290.
 162. Fujioka-Kobayashi M, Miron RJ, Hernandez M, Kandalam U, Zhang Y, Choukroun J. Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J Periodontol.* 2017;88(1):112-121.
 163. Eskan MA, Greenwell H, et al. Platelet-rich plasma-assisted guided bone regeneration for ridge augmentation: a randomized, controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2014;85(5):661-8.
 164. Yang LC, Hu SW, Yan M, Yang JJ, Tsou SH, Lin YY. Antimicrobial activity of platelet-rich plasma and other plasma preparations against periodontal pathogens. *J Periodontol.* 2015;86(2):310-8.
 165. Kobayashi E, Flückiger L, Fujioka-Kobayashi M, Sawada K, Sculean A, Schaller B, Miron RJ. Comparative release of growth factors from PRP, PRF, and advanced-PRF. *Clin Oral Investig.* 2016;20(9):2353-60.
 166. Shyu SS, Fu E, Shen EC. Clinical and Microcomputed Topography Evaluation of the Concentrated Growth Factors as a Sole Material in a Cystic Bony Defect in Alveolar Bone Followed by Dental Implantation: A Case Report. *Implant Dent.* 2016;25(5):707-14.

167. Slapnicka J, Fassmann A, Strasak L, Augustin P, Vanek J. Effects of activated and nonactivated platelet-rich plasma on proliferation of human osteoblasts in vitro. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(2):297-301.
168. Everts PA, Hoogbergen MM, Weber TA, Devilee RJ, van Monfort G, de Hingh IH. Is the use of autologous platelet-rich plasma gels in gynecologic, cardiac, and general, reconstructive surgery beneficial? *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13(7):1163-1172.
169. Simonpieri A, Del Corso M, Vervelle A, et al. Current knowledge and perspectives for the use of platelet-rich plasma (PRP) and platelet-rich fibrin (PRF) in oral and maxillofacial surgery part 2: Bone graft, implant and reconstructive surgery. *Curr Pharm Biotechnol.* 2012;13:1231-56.
170. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;101(3):45-50.
171. Dohan Ehrenfest DM, Del Corso M, Diss A, Mouhyi J, Charrier JB. Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *J Periodontol.* 2010;81(4):546-55.
172. Qin J, Wang L, Sun Y, Sun X, Wen C, Shahmoradi M, Zhou Y. Concentrated growth factor increases Schwann cell proliferation and neurotrophic factor secretion and promotes functional nerve recovery in vivo. *Int J Mol Med.* 2016;37(2):493-500.
173. Schär MO, Diaz-Romero J, Kohl S, Zumstein MA, Nesic D. Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin Orthop Relat Res.* 2015;473(5):1635-43.
174. Afat İM, Akdoğan ET, Gönül O. Effects of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin Alone and Combined With Hyaluronic Acid on Pain, Edema, and Trismus After Surgical Extraction of Impacted Mandibular Third Molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76(5):926-32.
175. Rodella LF, Favero G, et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc Res Tech.* 2011;74(8):772-7.
176. Gonzalez-Ocasio J, Stevens M. Autotransplantation of Third Molars With Platelet-Rich Plasma for Immediate Replacement of Extracted Non-Restorable Teeth: A Case Series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(9):1833.e1-1833.e6.
177. Pirpir C, Yilmaz O, Candirli C, Balaban E. Evaluation of effectiveness of concentrated growth factor on osseointegration. *Int J Implant Dent.* 2017;3(1):7.

178. Del Fabbro M, Corbella S, Taschieri S, Francetti L, Weinstein R. Autologous platelet concentrate for post-extraction socket healing: a systematic review. *Eur J Oral Implantol.* 2014;7(4):333-44.
179. Kim TH, Kim SH, Sándor GK, Kim YD. Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch Oral Biol.* 2014;59(5):550-8.
180. Smith PC, Martinez C, Caceres M, Martinez J. Research on growth factors in periodontology. *Periodontology 2000.* 2015; 67:234-50.
181. Everts PA, van Zundert A, Schönberger JP, Devilee RJ, Knappe JT. What do we use: platelet-rich plasma or platelet-leukocyte gel? *J Biomed Mater Res A,* 2008;85(4):1135-6.
182. Sinder BP, Pettit AR, McCauley LK. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *J Bone Miner Res.* 2015;30(12):2140-9.
183. Miron RJ, Bosshardt DD. OsteoMacs: Key players around bone biomaterials. *Biomaterials.* 2016;82:1-19.
184. Isobe K, Watanebe T, et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF). *Int J Implant Dent.* 2017;3(1):17-22.
185. Kawase T. Platelet-rich plasma and its derivatives as promising bioactive materials for regenerative medicine: basic principles and concepts underlying recent advances. *Odontology.* 2015;103(2):126-35.
186. Farina R, Bressan E, Taut A, Cucchi A, Trombelli L. Plasma rich in growth factors in human extraction sockets: a radiographic and histomorphometric study on early bone deposition. *Clin Oral Implants Res.* 2013;24(12):1360-8.
187. Al-Hamed FS, Tawfik MA, Abdelfadil E, Al-Saleh MAQ. Efficacy of Platelet-Rich Fibrin After Mandibular Third Molar Extraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(6):1124-35.
188. McCarrel TM, Minas T, Fortier LA. Optimization of leukocyte concentration in platelet-rich plasma for the treatment of tendinopathy. *J Bone Joint Surg Am.* 2012;94(19):e1431-e1438.
189. Braun HJ, Kim HJ, Chu CR, Dragoo JL. The effect of platelet-rich plasma formulations and blood products on human synoviocytes: implications for intra-articular injury and therapy. *Am J Sports Med.* 2014;42(5):1204-10.

190. Plachokova AS, Nikolidakis D, Mulder J, Jansen JA, Creugers NH. Effect of platelet-rich plasma on bone regeneration in dentistry: a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(6):539-45.
191. Park HC, Kim SG, et al. Early Bone Formation at a Femur Defect Using CGF and PRF Grafts in Adult Dogs: A Comparative Study. *Implant Dent.* 2016;25(3):387-93.
192. Masuki H, Okudera T, et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), and concentrated growth factors (CGF). *Int J Implant Dent.* 2016;2(1):19-24.
193. Eshghpour M, Dastmalchi P, Nekooei AH, Nejat A. Effect of platelet-rich fibrin on frequency of alveolar osteitis following mandibular third molar surgery: a double-blinded randomized clinical trial. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(8):1463-7.
194. Hoaglin DR, Lines GK. Prevention of localized osteitis in mandibular third-molar sites using platelet-rich fibrin. *Int J Dent.* 2013;2013:875380.
195. Arteagoitia I, Ramos E, Santamaria G, Barbier L, Alvarez J, Santamaria J. Amoxicillin/clavulanic acid 2000/125 mg to prevent complications due to infection following completely bone-impacted lower third molar removal: a clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(1):8-16.
196. Olurotimi AO, Gbotolorun OM, Ibikunle AA, Emeka CI, Arotiba GT, Akinwande JA. A comparative clinical evaluation of the effect of preoperative and postoperative antimicrobial therapy on postoperative sequelae after impacted mandibular third molar extraction. *J Oral Maxillofac Res.* 2014;5(2):e2.
197. Singh A, Kohli M, Gupta N. Platelet rich fibrin: a novel approach for osseous regeneration. *J Maxillofac Oral Surg.* 2012;11(4):430-4.
198. Kumar N, Prasad K, Ramanujam L, K R, Dexith J, Chauhan A. Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(6):1042-9.
199. Marenzi G, Riccitiello F, Tia M, di Lauro A, Sammartino G. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:369273.
200. Castro AB, Meschi N, et al. Regenerative potential of leucocyte- and platelet-rich fibrin. Part B: sinus floor elevation, alveolar ridge preservation and implant therapy. A systematic review. *J Clin Periodontol.* 2017;44(2):225-34.

201. Baslarli O, Tumer C, Ugur O, Vatankulu B. Evaluation of osteoblastic activity in extraction sockets treated with platelet-rich fibrin. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(1):e111-6.
202. Del Fabbro M, Bortolin M, Taschieri S. Is autologous platelet concentrate beneficial for post-extraction socket healing? A systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40(9):891-900.
203. Farina R, Bressan E, Taut A, Cucchi A, Trombelli L. Plasma rich in growth factors in human extraction sockets: a radiographic and histomorphometric study on early bone deposition. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(12):1360-8.
204. Vivek GK, Sripathi Rao BH. Potential for osseous regeneration of platelet rich plasma: a comparative study in mandibular third molar sockets. *J Maxillofac Oral Surg*. 2009;8(4):308-11.
205. Kaul RP, Godhi SS, Singh A. Autologous platelet rich plasma after third molar surgery: a comparative study. *J Maxillofac Oral Surg*. 2012;11(2):200-5.
206. Célio-Mariano R, de Melo WM, Carneiro-Avelino C. Comparative radiographic evaluation of alveolar bone healing associated with autologous platelet-rich plasma after impacted mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2012;70(1):19-24.
207. Varghese MP, Manuel S, Kumar L K S. Potential for Osseous Regeneration of Platelet-Rich Fibrin-A Comparative Study in Mandibular Third Molar Impaction Sockets. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017;75(7):1322-9.
208. Yilmaz I, Akkaya S, et al. Is there a treatment protocol in which platelet-rich plasma is effective? *J Orthop*. 2016;13(4):316-21.
209. Ohshima M, Yamaguchi Y, et al. Fibroblast VEGF-receptor 1 expression as molecular target in periodontitis. *J Clin Periodontol*. 2016;43(2):128-37.
210. Yajamanya SR, Chatterjee A, Babu CN, Karunanithi D. Fibrin network pattern changes of platelet-rich fibrin in young versus old age group of individuals: A cell block cytology study. *J Indian Soc Periodontol*. 2016;20(2):151-6.