



Медицински университет – Варна
„Проф. д-р Параскев Стоянов“

Д-р Атанаска Йорданова Чешмеджиева
Клинични резултати от приложението на
тромбоцитни концентрати в постекстракцион-
ни участъци при използване на нови протоколи
за добиване на богата на тромбоцити плазма

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИДОБИВАНЕ
НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР“

Научна специалност „Хирургична стоматология“

Научен ръководител
проф. РОСЕН КОЛАРОВ, дм

Варна, 2023

Дисертационният труд е представен на 180 страници, онагледен е с 45 фигури, 28 таблици и 24 снимки. Литературната справка включва 264 заглавия, от които 6 са на кирилица и 258 на латиница.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита от катедрен съвет на Катедра „Орална хирургия“ към ФДМ на МУ-Варна на 29.05.2023г. и е насочен за публична защита пред Научно жури в следния състав:

Проф. д-р Тихомир Добринов Георгиев, д.м.н.

Доц. д-р Георги Георгиев Папанчев, д.м.

Доц. д-р Ася Захариева Кръстева-Панова, д.м.

Доц. д-р Елица Георгиева Деливерска-Александрова, д.м.

Доц. д-р Христо Иванов Даскалов, д.м.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 20.09.2023г. от 13.30ч.

Материалите по защитата са на разположение в библиотеката на Медицински университет „Проф. д-р П. Стоянов“ – Варна и в електронен вид на сайта на МУ-Варна

СЪДЪРЖАНИЕ

Въведение	5
Цел и задачи	15
Материали и методи	17
Дизайн на проучването	34
Резултати от собствено проучване	40
Обсъждане	73
Изводи	80
Заклучение	82
Приноси	83
Научни публикации по темата	85
Благодарности	86

ЧЕСТО ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

БТП – богата на тромбоцити плазма

ТР – тромбоцити

ТК – тромбоцитен концентрат

PRP – platelet rich plasma

ОХ – орална хирургия

ХЕ – хирургична екстракция

РФ – растежни фактори

ДМ – долен мъдрец

ДТМЗ – долен трети моларен зъб

ООХ – отделение по орална хирургия

ОПГ – ортопантограма (рентгенова зъбна снимка)

ЛОХ – лична орална хигиена

BC/ Buffy coat“ – „бъфи коат“

ECGF/ Endothelial growth factor – ендотелен растежен фактор

EGF/ Epidermal growth factor – епидермален растежен фактор

GF/ Growth factors – растежни фактори

IGF// Insulin like growth factor - – инсулиноподобен растежен фактор

ILs - Интерлевкини

L-PRF/ Leukocyte- and platelet rich fibrin - – богат на левкоцити и тромбоцити
фибринов съсирек

PC/ Platelet concentrates – тромбоцитни концентрати

PDGF/ Platelet-derived growth factor - – получен от тромбоцити растежен фактор

PPP/ Platelet poor plasma – бедна на тромбоцити плазма

PRF/ Platelet rich fibrin – богат на тромбоцити фибрин

PRP/ Platelet rich plasma – обогатена с тромбоцити плазма

RCF, g/relative centrifugal force – относителна центробежна сила

TGF- β -1/ Transforming growth factor beta - трансформиращ растежен фактор

ВЪВЕДЕНИЕ

Съществуващият проблем с тъканното оздравяване е занимавал хирурзите десетилетия назад. Сериозни пречки за нормално протичане на възстановителния процес и до ден днешен остават суперпонираната инфекция, използвани чужди тела под формата на костни или мекотъканни присадки, липсата на стабилност при фиксирането им и др. През петдесетте и шестдесетте години на миналия век основно средство в борбата срещу тези пречки са били антибиотиците – основно от пеницилиновата група, в допълнение с тази на цефалоспорините и линкозамидите. Така основно е била повлиявана развилата се хирургична инфекция. През седемдесетте години на двадесети век навлиза все по-широко използването на различни фиксиращи устройства – титанови плаки и винтове, които допринасят за увеличаване стабилността в местата на прикрепване на използваните алотрансплантати. По този начин се намаляват микродвиженията в реципиентната ложа между собствените и чуждите тъкани, което води до увеличаване на клетъчната пролиферация и формиране на нови кръвоносни съдове, имащи основна роля в нормалното протичане на оздравителния процес. През 1980 година Knighton, Hunt и Marx дефинират водещото значение на кислорода, заедно с отговора на макрофагите, при тъканното оздравяване. Те, също така, правят изследвания и проучвания, с които откриват и установяват растежни фактори, подпомагащи рехабилитацията на увредените тъкани. За първи път, през 1990 година, Knighton въвежда в клиничната медицинска практика използването на изолирани от тромбоцитите в кръвната плазма растежни фактори. Той, заедно със сътрудници, доказват приноса на тромбоцитния концентрат, наречен богата на тромбоцити плазма /БТП/ (platelet-rich plasma PRP) за стимулиране зарастването на раните, основно костни дефекти, както и нейния противовъзпалителен ефект.

Автоложна обогатена на тромбоцити плазма за пръв път е била приложена в кардиохирургията, преди двадесет и пет години, с цел кръвоспиращ ефект. Много направления в общата медицина използват тромбоцитната плазма. В областта на травматологията тя води до стимулиране клетъчната пролиферация и диференциация за възстановяване на ставния хрущял и съединителната тъкан при артрити, подпомага

костното зарастване при дефекти с използването на авто- или алотрансплантант. Пластичната и реконструктивна хирургия използва концентрираните тромбоцити за ускоряване зарастването на мекотъканни хронични дългоперсистиращи инфектирани или не рани. В козметичната хирургия тяхната употреба намалява постоперативните отоци и хематоми, ускорява оздравителния процес след традиционния фейслифт и блефаропластиката. В неврохирургията се използва аналгетичният ефект на тромбоцитната плазма. За рехидратация на кожата и подкожието в лицевата област, с антиейдж ефект, против косопад и за намаляване цикатриксите след ексцизия на кожни лезии, тя се прилага широко в областта на дерматологията. Оториноларингологията я прилага при мирингопластика, тимпанопластика, мастоидопластика, септо- и ринопластика, след аденотон-зилектомии, ларингектомии.

В лицево-челюстната и кранио-фациалната хирургия, богатата на тромбоцити плазма намира приложение в оперативните процедури, свързани с реконструкции на мандибулата, максилата, при реконструкции на средния лицев етаж, операции по повод вродени цепки на устната, небцето и алвеоларния гребен. В тези случаи, поставянето ѝ в оперативните рани и в местата на костните остеотомии, подпомага процеса на костна формация, и скъсява времето за достигане на нормална костна зрялост.

От първите години на нашия век са документирани проучвания и публикации в чуждестранния печат, относно прилагането на богатата на тромбоцити плазма и в областта на оралната хирургия. Съвременните дентални процедури като латерален синус лифт, сплит – ридж аугментация, възстановяване на пародонтални джобове, регенерация на постекстракционни дефекти, както и лечение на тежки лигавични загуби в устната кухина, все повече използват действията на БТП. У нас, представяне на единични случаи на употреба на PRP, започват преди около 10 години.

Всички хирурзи търсят ускорен и по-качествен процес на тъканно оздравяване. Въвеждането в клиничната дентална практика на автоложни изолирани и концентрирани от собствената кръв тромбоцити, заедно със съдържащите в тях растежни фактори, под наименованието богата на тромбоцити плазма /БТП/ (platelet-rich plasma PRP), допринася за

стимулиране зарастването на раните в човешкия организъм и скъсява постоперативния период, водещ до окончателното анатомично и функционално възстановяване.

Съществуват описани в литературата редица протоколи за получаване богата на тромбоцити плазма. Единомислие сред авторите съществува единствено по отношение крайната концентрация на тромбоцитните клетки в получения съсирек. Докато нормалните граници на тромбоцити в цялата кръв на здрави индивиди е от 150 000 до 350 000 тромбоцити/ μl , то работното определение за тромбоцитната концентрация е в границите на 1 000 000 тромбоцити/ μl от тромбоцитния препарат. С други думи, концентрацията на тромбоцитите трябва да достигне от 3 до 5 пъти повишение над базовото.

Marx (2001) предлага праг на тромбоцитна концентрация от 1 000 000 тромбоцита/ μL като работна дефиниция за PRP, базирайки се на научни доказателства по отношение на терапевтичния ефект върху костната и мекотъканна репарация. Rodjeti et al. (2008) проучват взаимоотношението между концентрацията на тромбоцитите в тромбоцитния гел и промените във функционалната активност на човешките ендотелни клетки. Пролиферацията на ендотелните клетки, тяхната миграция и инвазия се осъществява по последователен начин. Авторите достигат до извода, че нивото на стимулация за пролиферация на ендотелните клетки е с върхова концентрация $1,25 \times 10^6$, а съответно нивото за индуциране на ангиогенеза $1,5 \times 10^6$ тромбоцита/мл. Това потвърждава факта, че тромбоцитни концентрати със стойност около 1 000 000 тромбоцита/ μL е работната дефиниция за терапевтична обогатена кръвна плазма и отхвърля критиките за неполучаване на очакваните оптимални резултати от PRP, което може да се дължи на ниски концентрации на тромбоцити.

Съществуват множество комерсиални системи за изготвянето на PRP продукти с цел улесняване на използването в амбулаторни условия на обогатените с тромбоцити суспензии. Тези системи се различават значително по отношение на вземането на кръвната субстанция, концентрацията на тромбоцитите в зависимост от времето и начина на центрофугиране. Като резултат са налице суспензии с различни нива на тромбоцити и левкоцити, което обуславя разнообразието в концентрацията на отделните растежни фактори. Разлики в концентрациите на

тромбоцитите и левкоцитите влияят върху нивото на растежните фактори, респективно оказват различен клиничен ефект в медицинската практика.

Характеристиката на обогатената на тромбоцити плазма, добила чрез техника на центрофугиране, се променя в зависимост от относителната центробежна сила на въртене, температурата и времето. Редица автори считат, че протоколът на изготвяне от два етапа (сепариране и концентриране) дава най-висок резултат.

Различните протоколи са били оптимизирани по отношение на редица променливи като обем на вземане на проби от периферната кръв, брой центрофугиране, време на въртене и обхват на центробежното ускорение. Като се има предвид сложността на изготвяне на PRP и необходимостта от контрол на качеството за различните клинични приложения, считаме че от решаващо значение е стандартизирането на процедурата и възпроизвеждането на постоянни резултати.

Въпреки различията в протоколите, налице са няколко последователни етапа, които се състоят във вземане на кръв, първоначално центрофугиране за отделяне на тромбоцитите, центрофугиране за концентриране на тромбоцитите и други клетъчни компоненти и активиране на получената проба чрез добавяне на различни видове активатори. Amable et al. (2013) проучват вариациите по отношение на относителната центробежна сила (RCF, g), температурата и времето за оптимизиране на условията за изолиране на тромбоцитите и количествено определяне на цитокини и растежни фактори в PRP преди и след активиране на тромбоцитите. Всичко това изправя клинициста пред избора на тромбоцитен концентрат, получен по протокол, който ще осигури търсения стимулиращ оздравителните процеси ефект на БТП.

Хирургичната дентална медицина е представена от оперативни процедури, включващи както традиционните хирургични и конвенционални зъбни екстракции, така и съвременни интервенции като латералния синус лифт, разцепване на алвеоларния гребен (split-ridge), хоризонтална и вертикална костна аугментация и др. Те представляват нова насока в предпротетичната и предимплантната хирургия, които заедно с пародонталната хирургия имат за цел да осигурят по-добро дентално здраве на пациентите за по-кратки срокове.

Възстановяването на естествената кост и захранването на костната присадка или костния заместител зависят от регенерацията на нова кост чрез механизмите на клетъчна пролиферация и синтеза на остеоид (остеогенеза), от миграцията на клетки в костния дефект (остеокондукция) или от процесите на костна резорбция и ремоделиране (остеоиндукция). PRP продуктите, с високото ниво на растежни фактори, съдържани се в техните тромбоцити, подпомага и увеличава зарастването на костните рани. Когато те бъдат добавени самостоятелно в оперативната рана или заедно с автогенен графт, алографт, костен заместител или композитен графт, се наблюдава стимулиране на костната регенерация.

Тромбоцитните концентрати намират широко приложение при оперативните интервенции, представляващи съвременното течение в областта на оралната хирургия.

Латерален синус лифт

Синус лифт хирургията е относително нова процедура, датираща от началото на 90-те години, когато стана възможно поставянето на дентални импланти в горната челюст. Нейната единствена цел е да осигури достатъчно количество кост в максилата, която да поддържа зъбните импланти. Увеличаването трябва да е поне 8 мм, така че ако е възможно да се получи 18 мм вертикален размер от билото на алвеоларния гребен до новото елевирано ниво на горночелюстната кухина.

За тази процедура имплантирането на автогенна кост е „златният стандарт“. Тя дава възможност за образуване на трабекуларна кост с плътност от 40% до 60%, зависещи от различни фактори – възраст на пациента, наличие на системни придружаващи заболявания, компрометирано състояние на локалните тъкани. Значение за крайния резултат при открития синус лифт имат още негативното влияние на тютюнопушенето, приема на някои лекарства, както и болести на максиларния синус. Прилагането на богата на тромбоцити плазма в допълнение играе важна роля в подпомагането на костната регенерация. Друго нейно действие е потискане отрицателното влияние на възрастта, на компрометираното общо медицинско здраве и на намаленото качество на местните тъкани в оперираната област.

За нуждите на синус лифт хирургията са необходими около 7 мл материал за имплантиране. Това количество представлява доста голям обем, който трябва да се получи, чрез създаване на втора оперативна рана, в повечето случаи от екстраорална донорна ложа. Част от пациентите не са съгласни на тази хирургична процедура, а и техниките на екстраоралната костна „жътва“ са трудоемки за хирурга. Затова лиофилизираната и деминерализирана кост, неорганичният говежди костен заместител, хидроксилapatитният продукт и други видове експланти и ксенотрансплантати, са често използвани при открития синус лифт. Плътноста на получената по този начин трабекуларна кост е по-малка в сравнение с автогенната присадка и варира между 15% и 30%. Като се добавят към този факт и наличието на по-горе посочените утежняващи фактори – възраст, съпътстващи болести, тютюнопушене, понижен имунитет и др., резултатите по отношение на костната регенерация са често незадоволителни. Това налага, когато при синус лифт процедури се използва графт, различен от автогенния, костната регенерация да бъде стимулирана чрез приложение на богатата на тромбоцити плазма.

Хоризонтална и вертикална костна аугментация

Увеличаването на максиларния или мандибуларния алвеоларен гребен, за да може да се поставят дентални импланти, може да бъде реализирано в хоризонтална, вертикална или едновременно в двете равнини, чрез поставяне на костен графт. Във всички случаи, обаче, е необходима защита на графта от дъвкателните сили и/или натоварването при използване на временни протези, през целия период на реваскуларизация и клетъчна пролиферация.

След приложение на богатата на тромбоцити плазма при тези процедури, графтът трябва да бъде протектиран в първите 3 следоперативни седмици. В случаите, когато не е използван тромбоцитния концентрат, той е уязвим 6 седмици след поставянето му.

В зависимост от размера и формата, които са необходими за аугментацията, приложение намират основно автогенните костни присадки – от клона на долната челюст, ментума, калварията и илиячната кост. Характерно е, че те търпят редуция на първоначалния си обем от 25% до 40% (с изключение на калварията – 15-25%) в първите 6 месеца. За

да бъде сведена редукцията до минимум, е необходимо имобилизацията им чрез титанови винтове и добавяне на БТП.

Одонтектомия на мъдrecи

Хирургичната екстракция на третите моларни зъби представлява голям обем от оперативните интервенции в областта на оралната хирургия. Тя често се асоциира с две добре познати усложнения. Едното е алвеоларният остейт, известен като сух алвеолит, който се среща между 3% и 25% от случаите. Другото е редукцията на костна регенерация особено в областта на дисталната коренова повърхност на втория молар, която води до образуване на патологичен пародонтален джоб. Vabbush и Mancuso демонстрират за първи път забележителната възможност на богатата на тромбоцити плазма да редуцира развитието на „суха алвеола“ и да увеличи костната регенерация в постекстрационната алвеола на третия от групата на дъвкателните зъби молар.

Прилагането на тромбоцитен концентрат в тези клинични случаи е изключително необходимо при жени, вземащи противозачатъчни таблетки, пушачи, при пациенти над 30 години и такива, които съобщават за развитие на чести перикоронарити. Пациентите на стероидна терапия или продължаваща химиотерапия, пациенти с предшестващо облъчване в областта на мъдrecите, диабетици, също са показани за използване на PRP в постоперативната рана.

Лечение на пародонтални дефекти

Увреждането на пародонта е резултат от болестни процеси, иницирани от намиращите се субгингивално патогенни микроорганизми. Техните токсини провокират постоянно възпаление на венечната тъкан около зъбите, което прогресира, разрушава епителното и съединителнотъканно прикрепване и води до резорбция на подлежащата кост. Нелекувано, възпалението причинява авансирала загуба на кост, в резултат на която настъпва разклащане на зъбите и се стига до тяхната загуба.

За възстановяването на пародонталните дефекти е необходимо тяхното запълване с партикулирана автогенна кост или различни видове костни заместители, която да доведе до костна регенерация.

Прилагането на богатата на тромбоцити плазма като слой над повърхността на поставения графт, предизвиква стимулиране на костното въз-

становяване. При този начин на приложение, секретираниите от тромбоцитите растежни фактори влизат в директен контакт с надлежащото мукопериостално ламбо и подпомагат също така и регенерацията на гингивалните тъкани.

Проблемът с костното зарастване след оперативни интервенции в устната кухина, в частност хирургична екстракция на долни трети моларни зъби, изисква повишено внимание както от страна на пациента, така и на оралния хирург. Тук добавянето на БТП, екстрахирана по определени протоколи, би осигурило превенция на евентуално възпаление и стимулиране на тъканното оздравяване.

Литературният обзор показва, че богатата на тромбоцити плазма може да бъде прилагана в много области на общата и денталната медицина. Автоложният тромбоцитен концентрат, ендо- или екзогенно активиран, проявява своя стимулиращ ефект при оздравителните процеси в човешкия организъм; оказва влияние и подобрява репарационните процеси, както на меките, така и на твърдите костни тъкани, профилактира появата на локални следоперативни усложнения. Заедно с тези данни става ясно, че е налице липса на стандартизация по отношение протоколите на изготвяне, класификациите, които се използват в практиката, както и параметрите на получените продукти от обогатена плазма. Изборът на конкретен продукт се пада на клинициста, в зависимост от конкретните нужди на изявената патология.

По-горе изложените факти показват в някои клинични случаи протрахираното протичане на костния и мекотъканен оздравителен процес. Устната кухина е една от областите, където оперативните дентални интервенции, в т.ч. следекстракционните рани особено на долните трети моларни зъби, изискват повишено внимание по отношение на тъканното възстановяване. При здрави организми остеогенезата и зреенето на цикатрикса продължава от 6 месеца до 1 година след оперативната интервенция. При компрометирани пациенти, с налични придружаващи заболявания, тези процеси са протрахирани и окончателното оздравяване настъпва много по-късно. Това означава забавено привеждане във функция на увредената тъкан или орган, което не отговаря на съвременните нужди на днешния пациент. Прилагането на тромбоцитен концентрат обаче, стимулира и ускорява тъканното възстановяване, води

до превенция на евентуални усложнения, респективно скъсява времето за постигане на функционална годност на увредените тъкани. Тази методология осигурява необходимото качество на живот при денталния пациент, което е свързано с възстановяване функциите на устната кухина след оперативна интервенция, да бъде постигнато своевременно.

Изводи:

1. Проблемът с регенерацията на челюстните кости и заобикалящите ги меки тъкани засяга голяма част от разнообразната патология, обект на оралната хирургия, изискващ оперативна намеса. Той е в пряка зависимост от максимално бързото и пълноценно възстановяване на пациентите, преминали през хирургична интервенция в устната кухина и тяхното връщане към рутинните им ежедневни дейности.
2. Всеки орален и лицево – челюстен хирург се очаква да бъде запознат с процеса на нормалното костно възстановяване и различните техники и методи за подобряването му, в т.ч. с алгоритъма за приложение на различни видове тромбоцитни концентрати..
3. Съвременната орална хирургия е представена от предпротетични, пародонтални, предимплатни процедури и дентална имплантология, осигуряващи по-добро дентално здраве за по-кратки срокове на пациента, чрез прилагане на биологични субстрати, в т.ч. тромбоцитни концентрати.
4. Прилагането на богатата на тромбоцити плазма е световно възприета съвременна практика, която допълва използваните досега лечебни методи при наличие на костни и мекотъканни дефекти, както в общата медицина, така и в оралната хирургия.
5. Познаването на усложненията при протичане на оздравителните процеси в устната кухина при здрави пациенти и такива с придружаващи заболявания, очакваната им честота и рисковите фактори за възникването им, спомага за свеждането им до минимум, чрез използване на ТК.
6. Добавянето на тромбоцитен концентрат в костни и мекотъканни дефекти води до стимулиране на тъканната регенерация

при клинично здравите пациенти и профилактира развитие на усложнения при рискови пациенти.

7. Ефектът на ТК се дължи на съдържащите се в тромбоцитите 7 растежни фактори, които се активират и освобождават при процеса на кръвосъсирване. Тяхната концентрация в плазмата, в сравнение с общата кръв, е увеличена от 3 до 5 пъти.

Направената от нас литературна справка ни провокира да проведем научно изследване върху най-често срещаната оперативна интервенция в устната кухина, обект на денталната хирургия и нашата ежедневна дейност – одонтоектомия на трети долен молар. Оздравителният процес е деликатен, с протрахирано протичане понякога и с повишена честота на поява на усложнения. Той може да бъде стимулиран чрез прилагане на ТК. В настоящия труд ние използваме установените и национално стандартизирани четири нови протоколи за получаване на PRP продукти по Иванова и сътрудници (2021), които след количествено и качествено анализиране в тяхна научна разработка, доказват търсената от нас ефективност *in vivo*. Прилагайки методологията с БТП, получена по тези нови протоколи в следекстракционните дефекти на отстранени долни мъдрец, ние постигахме търсената цел – ускорено качествено възстановяване на рутинния дневен ритъм на нашите пациенти.

ЦЕЛ

Да бъдат представени клинични резултати в постекстракционни участъци след оперативно отстраняване на долни трети моларни зъби, при използване на нови, национално стандартизирани четири протокола за извличане на тромбоцитни концентрати от цяла прясна автоложна кръв.

ЗАДАЧИ

За изпълнението на целта са поставени следните задачи:

1. Да се направи обобщен анализ на обективните и субективни симптоми, свързани с оздравителния процес, след оперативно отстраняване на долни трети моларни зъби.
2. Да се анализират ранните ефекти на въздействие на богатата на тромбоцити плазма в постекстракционните рани след хирургична одонтоектомия.
3. Да бъде оценено и дискутирано влиянието на тромбоцитния концентрат в следекстракционните зъбни дефекти върху костното зарастване.
4. Въз основа на използваните 4 нови протокола за добиване на богата на тромбоцити плазма, да се направи сравнение на базата на следоперативните клинични резултати.
5. Да се определи има ли протокол от новата генерация с абсолютно биологично значение на растежните тромбоцитни фактори върху ранните и по-късни постоперативни клинични симптоми след хирургична екстракция на трети долни моларни зъби.
6. Въз основа на проведеното проучване да се даде обективна оценка за терапевтичната стойност на методологията с прилагане на тромбоцитен концентрат в следекстракционни зъбни алвеоли.
7. Да се създаде диагностично-лечебен алгоритъм сред военнослужещите, при който използването на ТК след екстракция на долни трети моларни зъби да осигури стимулиране и ускоряване зарастването на оперативната рана и връщане към ежедневната работна натовареност в по-кратки срокове.

Работна хипотеза:

Стандартизираните за страната ни нови четири протокола за извличане на автоложни тромбоцитни концентрати, с количествените колебания на кръвните компоненти в тях, имат различна степен на въздействие върху оздравителния процес в постекстракционните участъци след одонтоектомия на долни трети молари. Това внася достатъчна яснота на клинициста относно необходимостта от прилагане на БТП и какъв метод за получаването ѝ да използва, според търсените клинични резултати.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Материали

За постигане на поставената цел – да се представят клинични резултати в постекстракционни участъци след оперативно отстраняване на долни трети моларни зъби, при използване на тромбоцитни концентрати, получени по нови протоколи чрез извличане от цяла прясна автоложна кръв, се използва кръв от здрави донори – пациенти, нуждаещи се от хирургична екстракция на долни трети моларни зъби – хора с тяхното информирано съгласие и знание. Научното изследване е с разрешение от Комисията по етика на научните изследвания към МУ-Варна (125/26.01.2023).

Проучването е съчетано. Ретроспективно то обхваща 1 278 пациенти, преминали през стационара на Отделението по орална хирургия при ВМА – гр. София за периода: месец януари 2020 година – месец март 2023 година, на които са извършени хирургични процедури в устната кухина.

От проведената ретроспекция и анализ на „История на заболяването“ на пациента, се установява, че най-голям дял от оперираните болни в нашето отделение се пада на хирургично отстранените долни трети моларни зъби. Останалата хирургична активност се разпределя между на екстракцията на горни трети моларни зъби, кистектомии, отстраняване чрез костна трепанация на други зъби и зъбни корени, хирургично лечение на пародонтални заболявания, както и операции по ортодонтски, протетични и предимплантационни показания.

Проспективно, настоящото проучване обхваща общо 150 пациенти с екстрахирани долни мъдреци за периода октомври 2022 г. – март 2023 г., в резултат на различни причини – фоликуларна или пародонтална зъбна киста, кератокиста, екзацерибал периапикален процес или усложнен кариес.

Всички пациенти, участващи в проучването са военнослужещи от различни подразделения в системата на Министерство на отбраната, лекувани в стационара на нашето Отделение по орална хирургия.

Участниците са разделени в пет групи по 30 човека. При първата група не се използва ТК, докато в останалите четири групи се направи разпределяне относно протокола на извличане на ТК, който се приложи в следекстракционните костни дефекти, получен по четири различни нови метода.

Методи

За разработване на темата и изпълнение на целта и задачите, които си поставихме, използвахме следните методи.

1. Диагностични методи

Използват се методите на общата медицина, като се прилагат и специфични за областта. Целта на клиничното изследване е поставяне на точна диагноза, избор на най – добрия за съответния болен хирургичен метод за лечение и разработване на стратегия за последващо наблюдение.

1.1. Анамнеза

Анамнезата има за цел да представи сбор от сведения, получени при разпита на пациента и да изясни не само проблемите, свързани с конкретните му оплаквания (anamnesis morbi), но и да установи евентуални придружаващи заболявания, които могат да окажат отрицателно влияние върху оперативната намеса, прием на медикаменти, минали оперативни интервенции, алергични епизоди.

1.2. Физикално изследване

1.2.1. Status praesens generalis

1.2.2. Status praesens specificans

а) Екстраорален оглед – обръща се внимание на подутини по шията и лицето; установява се наличието или липсата на асиметрия; извършва се палпация с оглед установяване болезненост, размери, граници, повърхност, консистенция, състояние на околните тъкани, температура, флукуация.

б) Интраорален оглед – първо се определя обемът на отваряне и затваряне на устата. Тя нормално се отваря от 4 до 6 см. Ограниченията в отварянето се обозначават с тризмус, I степен (отваря 3 см), тризмус

II степен (отваря до 2 см) и тризмус III степен (отваря по-малко от 1 см). Те са свързани с травма или възпаление на зъбите и/или челюстите. Измерването се извършва при режещите ръбове между централните резци на челюстите. Следва оглед на съзъбието и оклузо-артикуляционните съотношения. Съзъбието се оглежда за вид на захапката (прикус) и състояние на отделните зъби (брой, цвят, положение в зъбната дъга, наличие на зъбен камък, кариес). Различаваме физиологичен (ортогнатичен) и патологичен (дълбок, открит, ръбцов, прогения, прогнатия) прикус. При патологичен прикус са налице нарушения във функциите на дъвчене и говор, както и промени във външния вид. Изследването продължава с цялостен оглед и палпация на лигавицата на вестибулума, гингивата, пода на устната кухина, бузите, небцето, езика. Следва перкусия – хоризонтална или вертикална на отделни зъби. Изследването чрез натиск с два инструмента (дентална сонда и огледало) се прилага за установяване на зъбна подвижност. Тя се определя в три степени: I степен – подвижност в медиодистална или вестибулоорална посоки по-малка от 1 мм; II степен – подвижност в медиодистална или вестибулоорална посоки по-голяма от 1 мм; III степен – подвижност в хоризонтална и вертикална посока. При диагностика на денталните заболявания се прилага и сондиране с дентална сонда, като се търси дефект по твърдите зъбни тъкани или се установява величината на пародонталните джобове.

Поставянето на прецизна клинична диагноза, която по своята същност е предварителна, спомага за определяне по нататъшния лечебен алгоритъм. В нашия случай определянето на локалния статус се свързва с установяването на етиологичния фактор, довел до хирургия на трети долен моларен зъб.

1.3. Параклинични изследвания

1.3.1. Лабораторни показатели на кръвта

При заболявания на зъбите, околозъбните тъкани и на челюстните кости, може да настъпят промени в хематологичните показатели. За нуждите на нашето проучване е необходимо те да бъдат в границите на референтните си стойности. Става въпрос за количеството на формените елементи на кръвта – тромбоцити (150-450 x 10⁹/л), еритроцити (4,2-6,2 x 10¹²/л), левкоцити (3,5-10,5 x 10⁹/л) с диференциално броене,

СУЕ (11-20 мм/ч), хемоглобин (120-160 г/л), време кървене (2-5 мин.) и съсирване (5-10 мин.), фибриноген (2-4 г/л), INR (International Normal Ratio – 0,9-1,2), кръвна захар (2,75-5,55 ммол/л).

От изключителна важност са нормалните стойности на тромбоцитите, изследвани в прясната цяла кръв, чиито ефект по отношение ускоряване на оздравителните процеси е в основата на нашите клинични опити. Друг важен показател е стойността на фибриногена, чието увеличаване може да бъде белег на заболяване на периферните кръвоносни съдове и повишен риск от венозна тромбоза, което е неблагоприятно за нашето изследване. От особено значение за нас като орални хирурзи, извършващи проучването е и стойността на протромбиновия индекс (INR). Неговата норма е оценка на външния коагулационен път, особено при лечение с индиректни антикоагуланти. Необходимо е той да е в референтните си граници, което е белег за нормално протичане на кръвосъсирващите процеси в един организъм. Именно инициалната, неусложнена и незабавена хемостаза е фактор за проява на търсения в този дисертационен труд стимулиращ тъканната регенерацията ефект на тромбоцитния концентрат, поставен в оперативните рани.

1.3.2. Рентгенови методи

В ежедневната практика за диагностика на заболяванията на зъбите и околозъбните тъкани най-често се прилагат сегментната прицелна рентгенография и панорамната рентгенография. По-рядко се използва рентгенографията в захапка.

При диагностика на заболяванията на челюстните кости се използват обзорна рентгенография – анфас и профил и компютърната томография (СТ) без контрастно усилване, която дава триизмерен реален образ в милиметри за разпространението на патологичния процес в трите равнини.

На пациентите в нашето проучване им бяха направени пред- и следоперативни ортопантомографии, на 3^{-ти} и 6^{-ти} постоперативен месец. Целта им е установяване на клиничната патология, наличие на долен мъдрец изискващ хирургична екстракция – обект на настоящия труд, както и за анализ на следоперативните резултати, свързани с костното възстановяване в следекстракционните рани в наблюдаваните пет из-

следвани групи според прилагането на ТК.

2. Методи за получаване на богата на тромбоцити плазма

За практическото изпълнение на заложените задачи в дисертационния труд се използват следните лабораторни консумативи: първият – вакутейнер 8 мл със сепариращ биосъвместим инертен гел (циклоалифатен полимерен гел), съставен от смес от полимери за плазмено разделяне (елиминиращи червените кръвни клетки), вторият вид – моновета 8 мл (S-Monovette, Sarstedt) без наличие на сепариращ гел. Всеки вакутейнер и моновета съдържат антикоагулант 3,2% тринатриев цитрат. Симетрично разположение на изпитваните епруветки и калибрирането на тежестта са задължителен елемент преди центрофугирането.

Венозната кръв се изтегля от всеки пациент в удобно положение, при спазване на условията за стерилност и добрата лабораторна практика. Венепункцията се извършва с игла с размер 22G, за да се избегне преждевременното активиране на тромбоцитите. Количеството изтеглена от всеки един участник кръв е около 10 мл. Тя се разпределя във вакутейнери и моновети с антикоагулант тринатриев цитрат за всеки пациент от четирите експериментални групи и се подлага на обработка по четирите експериментални метода. Всяка кръвна единица е обработена в рамките на до 2 часа от нейното изтегляне. За нуждите на научното изследване е използвана малка настолна лабораторна центрофуга DM 0412 на SCIOLOGEX като ъгълът на въртене на пробите в ротора е 32° (сн.1а., б.). Тя притежава гнездо за 12 обикновени или вакуумни епруветки (7/15 мл), ъглов ротор, функция за импулсно центрофугиране, регулиране на оборотите (RPM) и центрофужната сила на въртене (RCF), таймер в минути, защитно изключване при нарушен баланс, функция на старт-стоп режим и защитно антикорозивно покритие от химикали и механични повреди. Симетрично разположение на изпитваните епруветки и калибрирането на тежестта са задължителен елемент преди центрофугирането.

Ефективната сепарация и необходимата висока концентрация от жизнени биоактивни тромбоцити са продукт на гравитационните центробежни сили за определено време, обикновено измерено в минути, при работа на центрофугата с поставените в нея пълни с цяла кръв епруветки. Използват се различни методи, относно брой пъти на центрофуги-





ране на кръвта, както и различно време в минути и различни оборотите за центрофугиране. Ние, основавайки се на разработката на Иванова и сътр., използвахме и въведохме в нашата клинична практика следните нови протоколи за получаване на богатата на тромбоцити плазма.



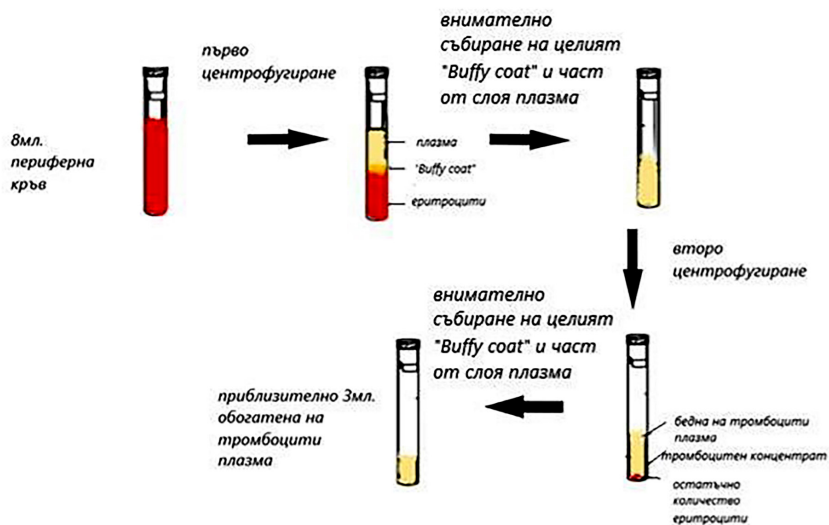
Снимка 1а, б. Лабораторна работна центрофуга.

Първият протокол на обработка на кръвта включва единично центрофугиране на моновета без гел, при стайна температура с центрофужна сила 1500xg за 10 мин. Вторият метод е при същите условия на единично центрофугиране с центрофужна сила 1500xg за 10 мин, но с използване на вакутейнер със сепариращ гел. Третият протокол включва процес на двойно центрофугиране на моновета без гел. Първото въртене (разделително) е с центрофужна сила 1150xg за 10 мин, второто – концентрационно въртене с центрофужна сила 350xg за 5 мин. Четвъртият метод подлага на обработка 8 мл кръв във вакутейнер със сепариращ гел в условия, както при метод три – първо въртене с центрофужна сила 1150xg за 10 мин и второ концентрационно въртене с центрофужна сила 350xg за 5 мин (табл. 1).

Таблица 1. Протоколи за получаване на PRP по четири различни метода (Иванова и сътр.)

Методи		Сепариращо въртене		Концентриращо въртене	
		Центрофужна сила (g)	Време (мин)	Центрофужна сила (g)	Време (мин)
1	 без гел	1500	10		
2	 с гел	1500	10		
3	 без гел	1150	10	350	5
4	 с гел	1150	10	350	5

И при четирите метода кръвта се подлага на центрофугиране при стайна температура 20-22°C. Работните стъпки за добив на обогатена с тромбоцити плазма се причисляват към т.нар. „buffy coat“ техника, а именно първото въртене е с високи стойности на RCF (Relative centrifugal force) – относителна центробежна сила. След първото сепариращо въртене и при четирите метода се образуват три видими слоя: най-долният, богат на червени кръвни клетки; среден, богат на тромбоцити и бели кръвни клетки – т.нар. „buffy coat“; най-горен – беден на тромбоцити слой (platelet poor plasma – PPP) (фиг. 1.).



Фигура 1. Схематично представяне на етапите в производството на PRP чрез техниката „Buffy coat“ (Иванова и сътр.)

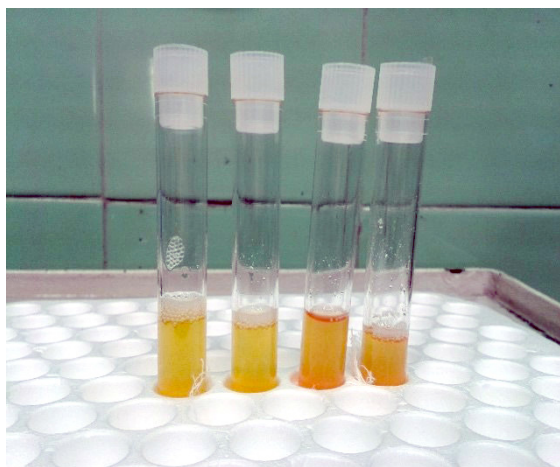
При метод 1 и 2 – единично центрофузиране, отстраняване част от повърхностния беден на тромбоцити слой (PPP). При протокол 1 внимателно отпипетирване 3 мл от останалия над еритроцитите продукт за последващо активиране и прилагане при експериментална група 1.

При метод 2 – част от останалата плазма (PPP) в епруветката се аспирира и връща с цел да се „отлепи“ полепналият слой клетки върху сепарация гел. След „отмиването“ на полепналите клетки от гела аспирираме продукта (също с обем 3 мл) за прилагането му при пациенти от експериментална група 2, след предшестващо екзогенно активиране.

При протокол 3 и 4 средният слой и по-голямата част от бедната на тромбоцити плазма (PPP) внимателно се отпипетирват и се пренасят в нова епруветка вече без наличие на антикоагулант за последващо второ концентрационно центрофузиране. След второто центрофузиране се отчита малък брой еритроцити, утаени в долната част на епруветката, тромбоцитен концентрат над него и отново слой бедна на тромбоцити

плазма най-отгоре (сн. 3, сн.4). Внимателно аспирираме част от повърхностния слой – бедната на тромбоцити плазма, който се елиминира. Останалото количество плазма (с обем 3 мл) се евакуира с пипета, за да може да се улови максимално тромбоцитния концентрат, като полученият продукт се прилага, постекстракционно при пациенти от експериментална група 3 и 4.

Като краен продукт във всеки вакутейнер и моновета, след всеки един от четирите протокола е налице 3 мл PRP обем, който бива прехвърлен за последваща екзогенна активация (сн.2).



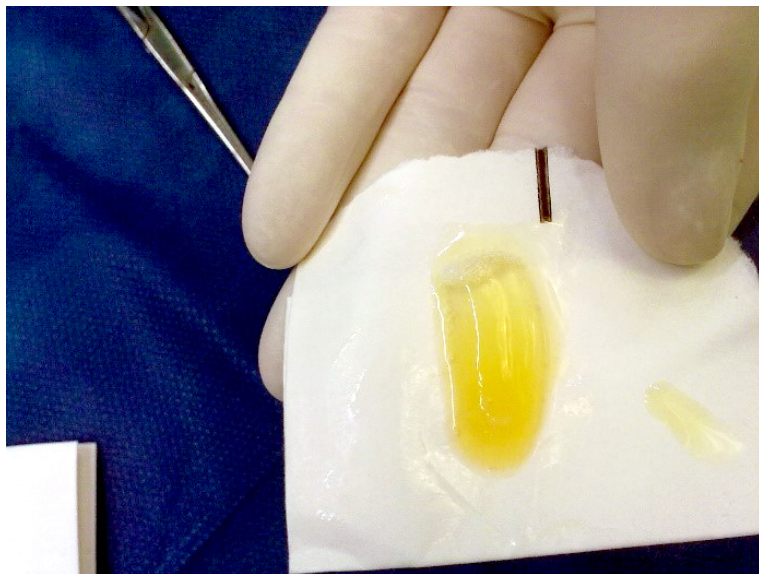
Снимка 2. Некоагулиран БТП обем за последваща екзогенна активация.

Така извлечената богата на тромбоцити плазма е в некоагулирано състояние и остава в такова, докато не се иницира процесът на кръвосъсирване, при който тромбоцитите отделят гранулите си с растежни фактори и така стимулират оздравителните процеси в оперативното поле. Биоактивността и жизнеспособността на тромбоцитния концентрат се запазват за 8 часа при стайна температура. Това дава възможност той да се използва в клинични случаи, изискващи продължителни хирургични интервенции или такива, при които оперативната процедура трябва да се отложи с няколко часа. Препоръчително е БТП да остане антикоагулирана до момента, в който тя трябва да се постави в оперативната рана. Не се практикува поставянето ѝ в хладилник или нейното замразяване,

защото по този начин се предизвиква разрушаване на тромбоцитната мембрана и компрометиране действието на растежните фактори.

За екзогенен активатор избираме калциев глюконат (Calcium gluconicum amp. 10%). В епруветка без антикоагулант поставяме добитата плазма, която смесваме с 1 мл. калциев глюконат, т.е. в съотношение 3:1.

Хомогенизираме сместа и оставяме в покой при стайна температура за 20 мин. При прилагането на активирания тромбоцитен концентрат след екстракцията на един зъб, установихме, че се нуждаем от около 4 милилитра количество, което извличаме чрез по-горе изложените протоколи от 8 мл автоложна венозна цяла кръв. В хода на нашето проучване, установихме, че така полученият активирани биологичен продукт е с изключително подходяща гелоподобна консистенция за аплициране в постекстракционните рани на пациентите (сн.3, 4).



Снимка 3. Краен биологичен продукт – ТК, прилаган е постекстракционните зъбни алвеоли.



Снимка 4. Интраоперативно аплициране на ТК след екстракция на долен трети моларен зъб.

3. Хирургични методи

Екстракция на ретинирани или полуретинирани долни трети молари

В настоящото проучване приложихме конвенционална хирургична екстракция на долни трети моларни зъби, един от основните оперативни методи в областта на оралната хирургия.

Тази оперативна процедура, независимо от етиологичните фактори довели до необходимостта ѝ, обикновено е свързана с по-продължителен и утежнено протичащ оздравителен процес, както и с различни усложнения (счупване на долната челюст, възпалителни и др.), в сравнение с екстракцията на останалите зъби.

Ретинираният или полуретинираният долен мъдрец е покрит с различно количество кост. Той, в зависимост от позицията на дългата му ос спрямо втори долен молар, бива в медиално, дистално, букално, хоризонтално, лингвално, вертикално или обърнат в обратно положение (Winter, G.B., 1926; Archer, W.H., 1975; Kruger, E., 1984). В зависимостта от дълбочината на ретенцията и разстоянието между втори молар и клона на челюстта, съществуват различни класификации – по Pell-Gregory, по Archer-Kruger. Във всички тези случаи е необходимо да се проведе хирургична екстракция, под местна или обща анестезия. Тя започва с отпрепарирането на триъгълно или пликсообразно муко-периостално ламбо, като с разпаториум се открива короната и се премахва костта над и/или около нея. Това се постига с отнемаща костна фреза или с кръгъл борер се маркира големината на костния прозорец, с фигурен борер се съединяват перфорационните отвърстия и се отстранява покриващата короната кост. След като тя се освободи, се пристъпва към екстракцията на зъба.

Когато долният мъдрец е разположен дълбоко вертикално, медио-ангуларно, медио-дистално или хоризонтално, екстракцията се извършва чрез издлетяване и премахване на краниално и вестибуларно разположената около зъба кост. При медио-ангуларно, дисто-ангуларно или хоризонтално разположение на долния мъдрец и плътен контакт на дъвкателната повърхност на короната му с корените и шийката на втория молар, за да не се отстранява излишно здрава кост, се прави срязване и отделяне на короната от корените, като се вадят по отделно. Следва обработка на костната рана – кюретаж, заглаждане на неравни костни ръбове, адаптиране и зашиване на муко-периосталното ламбо. В голяма част от клиничните случаи, мъдреците са свързани с фоликуларна или пародонтална киста, които се екстирпират преди зашиване на раната.

Въпреки подобряването на хирургичната техника във времето, въвеждането на авангардни ултразвукови и други нови поколения костни бормащини, въпреки използването на системно антибиотици, приложени дори и интраалвеларно, хирургията на трети долен молар се свързва с две основни добре познати следоперативни усложнения. Първото е алвеоларният остейт, често познат като сух алвеолит, чиято честота на поява достига 18%. На второ място е редуцираната костна регенерация в областта на долния мъдрец, особено в непосредствена близост

до втория долен молар, което води до задържане на храна и формиране на патологичен пародонтален джоб. Множество проучвания (Babbush, Mancuso et al) през последното десетилетие демонстрират значителното влияние на БТП, поставена интраалвеоларно, което намалява честотата на сухия алвеолит и стимулира костното възстановяване. Така познатите основни усложнения при хирургията на трети долен молар биват редуцирани, като се наблюдава превенция от патологични състояния, свързани с дисталната повърхност на втория молар.

Алвеоларният остейт е първично замърсяване на кръвния коагулум, от който бактериите преминават и колонизират костните стени на алвеолата. Такъв е механизмът на провокиране на възпаление, водещ до намалена костна регенерация в алвеолата на долния мъдрец. Възпалението обяснява следоперативната болка, а разграждането на кръвния съсирек и бактериалната колонизация – лошият дъх и вкус, свързани със състоянието. Това, което отличава алвеоларния остейт от истинския остеомиелит е фактът, че бактериите не нахлуват в костномозъчните пространства на долната челюст. В редки случаи, особено при имунокомпрометирани пациенти или възрастни пациенти с редица системни придружаващи заболявания, алвеоларният остейт прогресира в различни състояния на остеомиелит.

Когато алвеоларният остейт се развива и персистира, фокусът на пациента и хирургът е справяне с болевия симптом и превенция развитието на остеомиелит. Локални промивки на следекстракционната алвеола, аплициране на различни противовъзпалителни и антибактериални медикаменти в нея и понякога назначаването на системни антибиотици, води до отстраняване на усложненията в рамките на седмица. Раната се запълва с грануляционна тъкан, епител от гингивата по съседство мигрира по повърхността и затваря следекстракционния дефект. Костта бавно се регенерира чрез миграция през грануляционната тъкан (остеокондукция) на остеоцити от костните стени на алвеолата. Въпреки това, в екстракционните рани, усложнени и развили остейт, настъпва редукция на костната височина и отсъствие на кост по задната повърхност на дисталния корен на втория молар. Последствията са кариес на корена и неразрешим периодонтит. Намаленото количество кост в алвеолата на мъдреча е пряк резултат от загубата на кръвния съсирек и растежните фактори, секретиранни от тромбоцитите в него, както и от

загубата на фибрин-фибронектин-витронектин адхезионни молекули, които нормално стимулират остеокондукцията чрез остеопрогениторните клетки от костните стени.

Съществуват редица научно документирани доказателства за значително намаляване на клиничните симптоми при суха алвеола, при третиране на алвеолата с богата на тромбоцити плазма до четири пъти. Нашата работна хипотеза цели да потвърди тези данни и да осигури превенция на пациентите, нуждаещи се от хирургия на трети долен молар, от развитие на алвеоларен остейт и увреда на втория долен молар.

Механизмът, по който БТП предпазва от алвеоларен остейт и води до увеличаване на костната регенерация се дискутира и към този момент. Има се предвид, че съотношението на формените елементи в обикновения кръвен коагулум и тромбоцитния съсирек се различават съществено. PRP-съсирека е представен от 94% тромбоцити, 5% червени кръвни клетки (еритроцити) и 1% бели кръвни клетки (левкоцити), докато нормалният кръвен съсирек съдържа 94% еритроцити, 1% левкоцити и само 6% тромбоцити.

От друга страна PRP-съсирекът има стойности на рН 6.5-6.7 срещу рН 7.4 на нормалния съсирек, чиито ефект е инхибиране на бактериалния растеж. По-ниските стойности на рН в БТП е резултат от антикоагуланта във вакутейнерите (натриев цитрат). Освен това съдържанието на бели кръвни клетки, имащи противовъзпалителен ефект, особено в зависимост от протокола за добив на ТК, е също по-голямо в PRP-съсирека. Прилагането интраалвеоларно на БТП води и до по-бързо развитие на грануляционна тъкан с ранно формиране на кръвни капиляри, инхибиращи бактериалния растеж. Обяснението е привеждане във функция на макрофаги и неутрофили, които са в повишено количество в PRP-съсирека, създаващи по-богата на кислород среда в алвеолата, потискаща развитие на анаеробни микроорганизми. Счита се, че основният факт, който обяснява лечебното действие на БТП, е повишената концентрация на тромбоцити, отделяните от тях растежни фактори и клетъчните адхезионни молекули.

Обобщено, оралният хирург трябва да прецизира и подходи индивидуално във всеки клиничен случай, изискващ хирургия на трети долен молар, относно прилагането на тромбоцитен концентрат интраалвео-

ларно. Той намалява риска от развитие на алвеоларен остеоит при пушачи, жени на противозачатъчна хормонална терапия, пациенти над 30-годишна възраст с история за чести пери- и паракоронити (възпаление на меките тъкани при затруднен пробив на долен мъдрец), пациенти на кортикостероидна терапия или претърпели химио- и/или лъчетерапия в устната кухина, пациенти с диабет I и II тип, както и пациенти с импактирани долни трети моларни зъби, при които се предполага по-голям травматизъм от обикновено. Ние включваме още една група с показания за прилагане на ТК и това са военнослужещи, чиито длъжности изискват лек възстановителен постоперативен период, без усложнения, за своевременно връщане към работния процес.

4. Методи за оценка на терапевтичния резултат

4.1. Рентгенологична оценка

За оценка на терапевтичния резултат от приложението на автоложна богата на тромбоцити плазма в костните рани бяха използвани образни методи – основно ортопантомограма (панорамна зъбна снимка на двете челюсти), направени на 3^{-ти} и 6^{-ти} следоперативен месец. С помощта на панорамните рентгенографии от Digital Transtomograph ProMax – Planmeca (64,0kV 7,0mA 15,8s 79,1mGy/cm²) се обективизираха и бяха сравнявани получените клинични резултати след прилагане на тромбоцитни концентрати като допълнение към стандартното оперативно лечение, получени по четири стандартизирани нови протоколи за извличане на БТП, с цел стимулиране оздравителните процеси в устната кухина, превенция на дискутираните усложнения и оптимално костно възстановяване. Използвахме субективна визуална оценка относно регенерираната костна структура по вид – плътна хомогенна структура, хетерогенна структура, кост с малко трабекули. При малка част от пациентите използвахме данните от СТ – изследване, относно плътността на възстановената кост следоперативно, след прилагане на БТП, в сравнение със случаите, в които такава не беше използвана. Причина за само няколко направени компютърни томографии с апарат на Siemens Somatom III генерация е високата финансова стойност на изследването, което не всички пациенти, включени в този експеримент, можеха да си го позволят, а то не се реимбурсира от НЗОК. Използването основно на рентгеновата диагностика постоперативно пред КТ – резултатите

за установяване ефектът на действие на БТП, се дължи и на следните факти. При зряне на костта, когато тя след оперативна намеса се е възстановила количествено и продължават единствено процесите на минерализация, увеличаването на минералния ѝ състав е свързано с трупане на мастна тъкан между костните ламели. Тя е с по-малка плътност от останалите меки тъкани и в скалата на Хаунсфийлд е поставена под 0^{-та}, заемаща отрицателни стойности. Спонгиозната кост на СТ се оценява на около 130 Hounsfield units (HU), компактната – на над 250 HU, а мастната тъкан – около-65 HU. Така, поради изложеното по-горе, плътността на зрялата кост може да се визуализира в по-слаба степен, в сравнение с прясна оперативна костна рана, изпълнена с млада остеоидна тъкан. Затова постоперативната оценка на стимулиращия костната регенерация ефект на тромбоцитния концентрат чрез методите на КТ – изследването, не се приема със стопроцентова достоверност.

4.2. Анкетен метод

Анализ на получените резултати направихме и с помощта на анкетни карти, които пациентите попълниха една седмица и 3 месеца след проведените хирургични процедури, като предварително им бяха дадени подробни обяснения и пояснения, относно отговорите на въпросите в тях.

4.3. Обективна оценка от орален хирург на Status lokalis intraoralis postoperativa

Степента на възстановяване на меките тъкани околоръстно на зъбите и челюстите в оперативното поле и тяхното обективно състояние също беше оценено чрез Индекс на заздравяване на Landry, както и наличие на следекстракционни усложнения съгласно критериите по Cheung. Това се реализира при контролния преглед от орални хирурзи една седмица след хирургичната интервенция и прибавено като метод за определяне терапевтичния ефект на представения биологичен субстрат (PRP) в този дисертационен труд.

4.4. Инструментални изследвания

С помощта на пародонтална зъбна сонда направихме инструментално измерване на 3^{-ти} и 6^{-ти} следоперативен месец във всички проучвани групи, като анализираниите критерии са чувствителност по дисталната

коренова повърхност на втория долен молар, наличие на пародонтален джоб при дисталния корен на 7^{-ми} зъб, както и задържане на храна поради евентуалното патологично състояние на тъканите в областта на отстранения долен мъдрец.

5. Статистически методи

Данните бяха въведени и обработени със статистическия пакет SPSS 16.0.1. При извършване на статистическите анализи за критично ниво на значимост е прието 0,05.

Използвани методи:

- Едномерни и двумерни разпределения с изчисляване на брой и относителен дял за категориите променливи, а за количествените - определяне на средна аритметична, медиана, мода, стандартно отклонение и 95% доверителен интервал.
- Хи квадрат анализ.
- Екзактен тест на Фишер за оценка на връзката между категориите променливи.
- t-тест за определяне дали има значими разлики в две средни от две независими извадки.
- Тест на Колмогоров-Смирнов за определяне дали разпределенията на количествените променливи се различават от нормалното разпределение.
- За сравнението между резултатите са приложени тестовете на Уилкоксън (при три категории на сравняваната променлива) и МакНемар (при две категории).

Графичните изображения на изследваните променливи са представени във вид на хистограми и секторни диаграми (bar chart, pie chart).

ДИЗАЙН НА ПРОУЧВАНЕТО

Настоящото изследване представлява рандомизирано, контролирано и докладвано проучване с паралелни групи пациенти. От преминалите през нашето отделение пациенти за периода октомври. 2022 година – март 2023 година ние избрахме 150 военнослужещи, показани за хирургия на трети долен молар, независимо от етиологичния фактор. Те бяха разделени в пет групи по 30 пациента – една контролна и четири експериментални. На пациентите във всяка от отделните четири експериментални групи беше прилагана БТП, в постекстракционния дефект, получена по четири различни протокола за извличане на тромбоцитен концентрат (Иванова и сътр.): експериментална група, подложени на хирургична екстракция на трети долен молар и приложен ТК, получен по метод 1; експериментална група с хирургична екстракция на трети долен молар и приложен ТК, получен по метод 2; експериментална група с хирургична екстракция на трети долен молар и приложен ТК, получен по метод 3; експериментална група с хирургична екстракция на трети долен молар и приложен ТК, получен по метод 4. На общо 120 пациента ние приложихме в допълнение към хирургичното им лечение автоложна, богата на тромбоцити плазма, за да изпълним поставената от нас цел на дисертационния труд.

При подбора на пациентите ние оформихме критерии и условия за включване и изключване от проучването, на които оперираните пациенти трябваше да отговарят. Това са изискванията за участие в изследването:

- Здрави мъже и жени на възраст 18 и повече години;
- Пациенти с доказуема нужда от оперативно отстраняване на долен мъдрец, които ще бъдат подложени на локална или обща анестезия.

На военнослужещите, които бяха готови да ни сътрудничат и отговаряха на изискванията, свързани с протокола на проучването, им бе предоставено да попълнят писмено подходящо информирано съгласие, след подробно обяснение от страна на медицинския ни екип.

Пациенти, отговарящи на един или някои от следните критерии, не бяха допуснати до изследването:

- Придружаващо заболяване – синдром на тромбоцитна дисфункция или критична тромбоцитопения.
- Съпътстващо лечение с нестероидни противовъзпалителни средства, включително и аспирин, антибиотици, системни кортикостероиди, антикоагуланти или имunosупресивни средства.
- Захарен диабет.
- Сърдечно – съдови заболявания, включително анамнеза за ревматична треска или други състояния, изискващи антибиотична профилактика.
- Неоплазия или злокачествени хематологични заболявания.
- Бъбречни, чернодробни или ендокринни заболявания.
- Метаболитно костно заболяване като остеомаляция, хипокалциемия или хиперкалциемия.
- Бременност и кърмене.
- Прием на алкохол над 50 мл/ден; тютюнопушене – над 10 цигари, дневно.
- Участие в друго проучване.

Участващите в нашите 5 прицелни групи пациенти бяха първично прегледани в диагностично – консултативния кабинет на Отделението по орална хирургия при ВМА, гр. София. Беше им предоставена информацията относно целта на проучването и им се даде достатъчно време, за да преценят желанието си за участие. След това те бяха приети планирано в ООХ.

Предоперативно се направи рентгенографска проверка, изразяваща се в необходимостта от налични панорамни или прицелни, сегментни рентгенографии. Те определиха причината за приложението оперативен метод, например: усложнен кариес, локализиран или генерализиран пародонтит, пери- и паракоронарит, ортодонтска причина, ендодонтска недостатъчност, фрактуриран зъб или зъбен корен, зъб в малпозиция, импактирани в челюстите зъби, зъби с периапикална патология.

Така също се събраха данни за всеки пациент, включващи пол, възраст, тютюнопушене (непушач, умерен пушач – до 10 цигари на ден,

заклет пушач – повече от 10 цигари на ден), консумация на алкохол в единици, като за една единица приехме еквивалент от 10 мл алкохол (трезвеник, умерено пиене до 5 единици алкохол и алкохолик с прием на повече от 5 единици). Относно цигарите и алкохола подбрахме пациенти, попадащи в първите две групи.

Непосредствено преди провеждането на оперативната интервенция беше изготвяна автоложната богата на тромбоцити плазма от нашия екип за пациентите в четирите експериментални групи. Тя беше прилагана в костните рани в заключителния етап на операциите, преди зашиването на муко-периосталните ламба.

Извличането на БТП се получава чрез сепарация и концентрация на тромбоцитите от автоложна цяла прясна кръв. Този процес стартира с асептична и минимално травматична техника за флеботомия обикновено на антекубиталната вена, откъдето се изтеглят около 10 мл кръв. Количеството взета кръв се определя в зависимост от очаквания предположаем обем на костната рана, която ще се получи при оперативната интервенция. Важно е да се отбележи, че процесът на вземане на кръвта и получаването на тромбоцитен концентрат предшества хирургичната намеса. Той се извършва непосредствено преди пациента да бъде вкаран в операционната зала или след поставянето му на операционната маса, преди започване подготовката на оперативното поле, свързана с обработка на кожата на лицето и дезинфекция на устната кухина.

При по-голямата част от извършените от нас оперативни процедури за целта на това проучване ние използвахме местна инфилтрационна проводна или терминална анестезия. В някои от клиничните случаи пациентите бяха подложени на обща ендотрахеална анестезия. За да се избегне попадането в общата циркулираща кръв на местни и/или общи анестетици, които биха повлияли търсеното действие на тромбоцитите, както и за да не се активира тромбоцитната функция и коагулационната система от самата операция, изтеглянето на цялото количество венозна кръв предшества всичко това.

Както бе споменато, съществуват различни протоколи за извличане на ТК. За целта на този труд, да се проучи клиничния ефект на БТП върху оздравителния процес след ХЕ на ДТМЗ, ние използвахме ТК, получен по нови четири протокола за извличане на PRP, представени

от Иванова и сътр. Първият протокол на обработка на кръвта включва единично центрофугиране на моновета без гел, при стайна температура с центрофужна сила 1500xg за 10 мин. Вторият метод е при същите условия на единично центрофугиране с центрофужна сила 1500xg за 10 мин, но с използване на вакутейнер със сепариращ гел. Третият протокол включва процес на двойно центрофугиране на моновета без гел. Първото въртене (разделително) е с центрофужна сила 1150xg за 10 мин, второто – концентриционно въртене с центрофужна сила 350xg за 5 мин. Четвъртият метод подлага на обработка 8 мл кръв във вакутейнер със сепариращ гел в условия, както при метод три – първо въртене с центрофужна сила 1150xg за 10 мин и второ концентриционно въртене с центрофужна сила 350xg за 5 мин. Контейнерите с кръв ние центрофугирахме в малка настолна лабораторна центрофуга DM 0412 на SCIOLOGEX (подробно описани в глава Методи за получаване на БТП). Накрая получавахме екзогенно коагулиран кръвен субстрат с гелоподобна консистенция и бледожълт цвят, който много лесно аплицирахме в костните рани на пациентите от четирите експериментални групи, след отстраняване на долните мъдречи. В контролната група пациенти не прибавяхме БТП и операциите завършваха с кюретаж, костна хемостаза с ревизия и мекотъканна сутура на раните. На всички пациенти им беше назначавана аналгетична и противовъзпалителна терапия (НПВС) per os – за 3-5 дни.

Една седмица след операцията проведохме първия контролен преглед. След подробно обяснение от наша страна, на всички пациенти от контролната и експерименталните групи им бе предоставена анонимна анкетна карта, която те попълниха. За нуждите на настоящото изследване въпросите в нея бяха свързани със здравето, оценено чрез възприятието за възстановяване на пациента след проведената оперативна процедура, с или без тромбоцитна плазма, в четири основни области: болка, орална функция, обща дейност и други симптоми. Тежестта на болката се свързва с консумацията на аналгетици. Оралната функция се занимава със способността да се яде храна, с преглъщането, отварянето на устата и говорната реч. Промяна в общата активност се търсеше по отношение способността за извършване на ежедневните рутинни действия – работа, спане, самообслужване. Другите симптоми включват наличие на оток, кръвонасядане, кървене, лош вкус или халитоза.

Беше оценено и състоянието на меките тъкани в оперативното поле, използвайки лечебния индекс на Landry et al., показващ налични отклонения от нормалното протичане на ранния оздравителен процес (табл.2). То включва степента на цвета на гингивата, епителизацията на венечните ръбове, кървене при палпация, гранулиране и нагнояване.

Таблица 2. Критерии за мекотъканен оздравителен процес.

Лечебен индекс	Критерии
Много лошо 1	Цвят на гингивата: повече от 50% червено Отговор при палпация: кървене Грануляционна тъкан: има Ръбове на оперативната рана: неепителизирани, със загуба на епител Нагнояване: има
Лошо 2	Цвят на гингивата: повече от 50% червено Отговор при палпация: кървене Грануляционна тъкан: има Ръбове на оперативната рана: неепителизирани, с открита съединителна тъкан
Добро 3	Цвят на гингивата: по-малко от 50% червено Отговор при палпация: без кървене Грануляционна тъкан: няма Ръбове на оперативната рана: без открита съед.тъкан
Много добро 4	Цвят на гингивата: по-малко от 25% червено Отговор при палпация: без кървене Грануляционна тъкан: няма Ръбове на оперативната рана: без открита съед. тъкан
Отлично 5	Цвят на гингивата: розов Отговор при палпация: без кървене Грануляционна тъкан: няма Ръбове на оперативната рана: без открита съед. тъкан

На 7^{-ми} следоперативен ден се направи оценка и на постекстракционните усложнения в проучваните групи, където има такива. Бяха отразявани персистиращо постоперативно кървене и тризмус (ограничение в

отварянето на устата) след 48^{-мия} час; затруднено хранене, говор и като следствие – смущения в качеството на редовия ежедневен работен процес.

Нормален оздравителен процес е този, при който при вторичното зарастване на алвеолите, те са изпълнени с грануляционна тъкан, в присъствие или отсъствие на болка. Критерии за усложнения, съгласно Cheung et al са:

- Алвеоларен остейт/локализиран остеомиелит– диагностицира се чрез присъствието на персистираща пулсираща следоперативна болка в и около екстракционната рана, която не се повлиява от предписаните аналгетици, включително и повишена телесна температура, изискващи системни антибиотици.
- Сух алвеолит – остро възпаление на екстракционните рани, болезнено, но без ексудат или повишена температура.

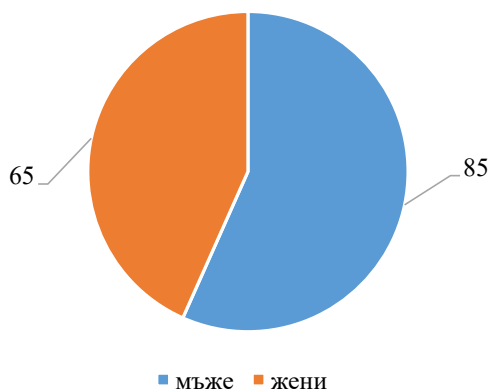
На 3-следоперативен месец се проведе втори контролен клиничен преглед на оперираните пациенти (всички проучвани групи) от нашия екип. Те трябваша да представят актуална ортопантомограма, на която ние, чрез обективна визуална оценка, класифицирахме регенерацията на костната структура в областта на отстранения ДМ, както следва: плътна хомогенна, хетерогенна и кост с малко трабекули. При обективния преглед се фокусирахме върху локалния статус в областта на вече липсващия ДМ, като чрез сондиране, установявахме има ли задържане на храна и наличие на пародонтален джоб $>/<$ от 5 мм, дистално при втория долен молар, както и има или не чувствителност по задната повърхност на дисталния му корен, предшестваш развитие на кариозен дефект.

На 6^{-ти} следоперативен месец отново събрахме данни за анализ на разглежданата от нас методология. Подобно, както при посещението на 3^{-ти} следоперативен месец, военнослужещите от петте изследвани групи се явиха с нова ОПГ и при обективния преглед, интересът ни беше насочен към локалния статус, свързан с евентуални усложнения от страна на дисталния корен на долен втори молар.

РЕЗУЛТАТИ ОТ СОБСТВЕНО ПРОУЧВАНЕ

Проследени са 150 военносслужещи, преминали през ООХ при ВМА-София, за периода октомври 2022 г. – март 2023 г., подложени на хирургична екстракция на трети долен моларен зъб и разпределени в 5 групи по 30 пациента. Едната група я определяме като контролна – при тези пациенти не използваме тромбоцитен концентрат. Останалите 4 са както следва: група с екстрахиран долен мъдрец и приложен ТК получен по метод 1; група с екстрахиран долен мъдрец и приложен ТК получен по метод 2 група с екстрахиран долен мъдрец и приложен ТК получен по метод 3; група с екстрахиран долен мъдрец и приложен ТК получен по метод 4.

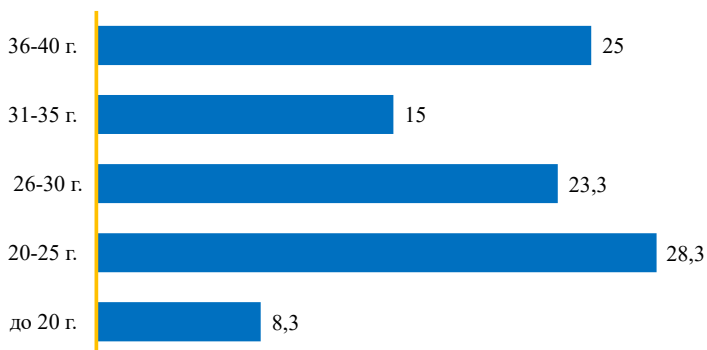
Малко над половината пациенти (56,7%) са мъже, а останалите 43,3% са жени, Фиг. 2.



Фигура 2. Разпределение на пациентите по пол (относителен дял, n=150).

Средната възраст на пациентите е 28,8 г., медианата е 27 г., най-младият пациент е на 19 а най-възрастният – на 40 г. Стандартното отклонение е 6,74, а 95% доверителен интервал варира от 27,06 до 30,54 г. Всеки четвърти пациент (28,3%) е във възрастовата група между 20 и

25 г., още толкова лица (25%) са на възраст 36-40 г., а 23,3% са между 26 и 30 г. Представителите на групата 31-35 г. са 15%, а тези под 20 г. – едва 8,3%, Фиг. 3.



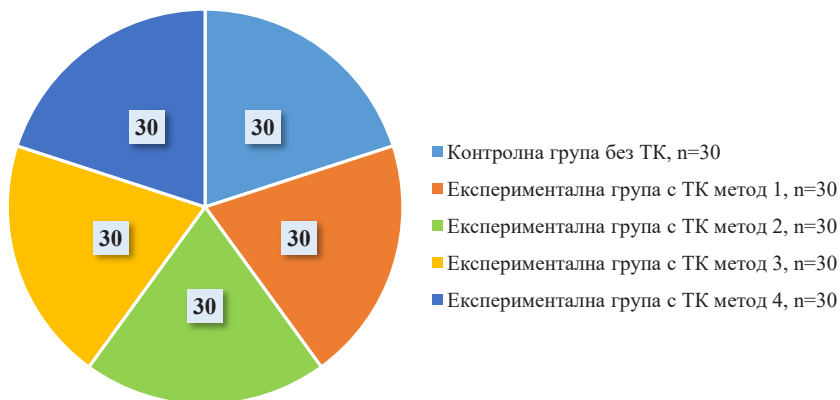
Фигура 3. Разпределение на пациентите по възраст (относителен дял, n=150).

T-тест за независими извадки установи, че няма статистическо значимо различие за средноаритметичната стойност на възрастта на мъжете и жените: $t=-1.311$, $p>0.05$.

Проверка за нормалното разпределение на изследваните лица по възраст е извършена чрез тестовете на Kolmogorov-Smirnov, $D=0.154$, $p>0.05$ и Shapiro-Wilk, $D=0.927$, $p>0.05$, като резултатите показват, че двата теста не са статистически значими, т.е. разпределението по възраст на изследваните лица е нормално.

Статистическият анализ на представените по-долу данни е направен въз основа на попълнените от всички проучвани пациенти анкетни карти с помощта на членове от екипа ни, заедно със снет обективен статус, 7 дни след отстраняване на мъдреците.

При 4/5 от всички проучвани пациента беше приложен в следекстракционните участъци ТК, получени по 4 различни протокола, докато при останалата 1/5 – следекстракционните рани се зашиха с наличие на нормален кръвен коагулум в тях, Фиг.4.



Фигура 4. Разпределение на пациентите според приложението на ТК (относителен дял,

1.1. Сравнителен анализ на резултатите при проучваните групи пациенти – първи контролен преглед, 7^{-ми} следоперативен ден

Сравняване на всяка група с останалите

Статистически методи: резултатите са представени като абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%) на пациентите в отделните групи. Сравнението между групите е направено с хи квадрат анализ (екзактен тест на Фишер, когато е приложим).

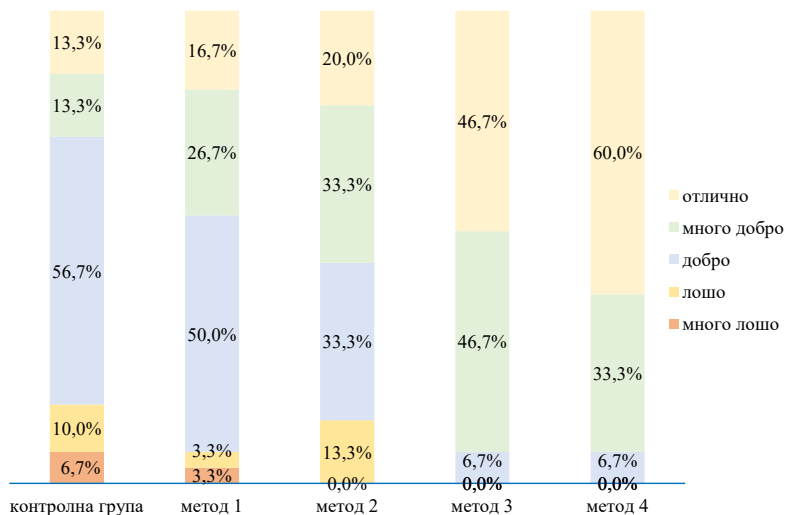
Проследени са 150 пациента, разпределени в 5 групи, както следва: контролна група -30 пациенти с екстракция на долни мъдречи без прилагане на тромбоцитен концентрат; група от 30 пациенти с екстрахиранни долни мъдречи и приложен тромбоцитен концентрат по метод 1; група с екстрахиранни мъдречи и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 2; група с екстрахиранни долни мъдречи и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 3; група с екстрахиранни долни мъдречи и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 4.

Определяне степента на оздравителния процес чрез индекса на Landry et al (7^{-ми} следоперативен ден)

Таблица 3. Разпределение на пациентите според степента на оздравителния процес чрез индекса на Landry et al, по групи.

	контролна група без прилагане на тромбоцитен концентрат		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 2		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 3		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 4	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<p>Определяне степента на оздравителния процес чрез индекса на Landry et al (7^{-ми} следоперативен ден)</p>	2	6,70%	1	3,30%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
	3	10,00%	1	3,30%	4	13,30%	0	0,00%	0	0,00%
	17	56,70%	15	50,00%	10	33,30%	2	6,70%	2	6,70%
	4	13,30%	8	26,70%	10	33,30%	14	46,70%	10	33,30%
	4	13,30%	5	16,70%	6	20,00%	14	46,70%	18	60,00%
	много лошо									
	лошо									
	добро									
	много добро									
	отлично									

Разгледано за цялата извадка, се доказва връзка между резултатите индекса на Landry et all и групата ($p < 0,001$). На Фиг. 5. се вижда как с нарастване номера на групата нараства и дела пациенти, оценени като отлично и много добро, а намалява лошо и много лошо (последната група липсва при методи 3 и 4).



Фигура 5. Разпределение на пациентите според степента на оздравителния процес чрез индекса на Landry et al, по групи.

Статистическите данни от клиничните ни резултати потвърждават становището за приноса на ТК, получени по 4^{те} протокола. БТП в първите две експериментални групи повлияват слабо продължителното след 48^{ми} час кървене, болка и затруднено отваряне на устата. Резултатите от контролната група почти съвпадат с тази от група с ТК по метод 1. Идентични са данните по отношение индекса на Landry et al при пациентите с ТК от група с метод 3 и 4 – имаме над 60% „отлично“ състояние на меките тъкани в оперативното поле, в рамките на първа следоперативна седмица.

Изследвана е връзката между резултатите и групите по двойки.

Таблица 4. Изследване на връзката между степента на оздравителния процес чрез индекса на Landry et al и групите по двойки.

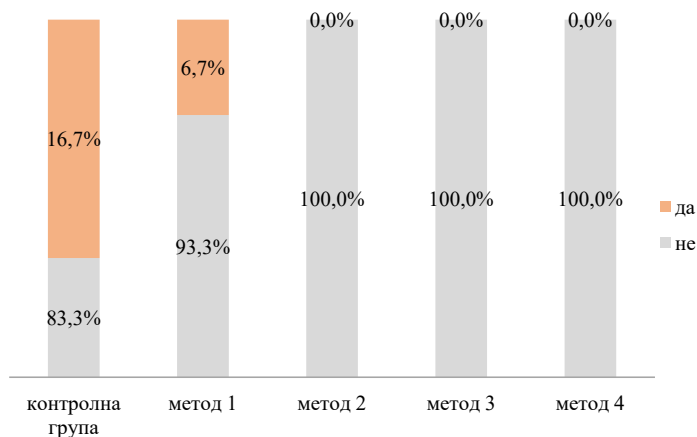
Двойки групи		p
контролна група	метод 1	0,547
контролна група	метод 2	0,14
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,391
метод 1	метод 3	0,001
метод 1	метод 4	0,001
метод 2	метод 3	0,004
метод 2	метод 4	0,002
метод 3	метод 4	0,558

Оценка на постекстракционните усложнения съгласно критериите на Cheung et al (7^{-ми} следоперативен ден)

Таблица 5. Разпределение на пациентите според остекстракционните усложнения съгласно критериите на Cheung et al, по групи.

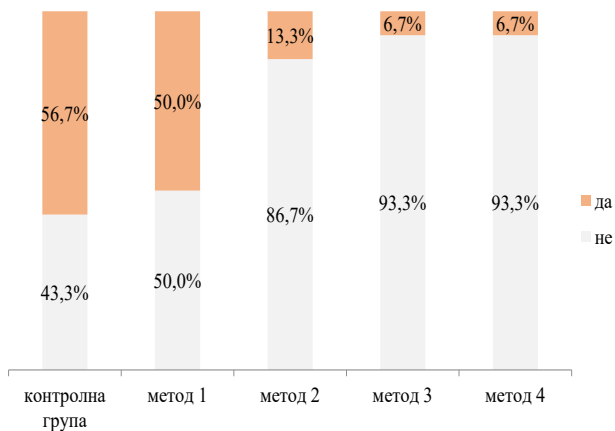
		контролна група без прилагане на тромбоцитен концентрат		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 2		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 3		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 4	
		п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
алвеоларен остейт - пулсираща болка, подутина, повишена температура	не	25	83,30%	28	93,30%	30	100,00%	30	100,00%	30	100,00%
	да	5	16,70%	2	6,70%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
алвеолит - болка, без подутина и ексудация, без повишена температура	не	13	43,30%	15	50,00%	26	86,70%	28	93,30%	28	93,30%
	да	17	56,70%	15	50,00%	4	13,30%	2	6,70%	2	6,70%
постоперативно кървене	не	16	53,30%	26	86,70%	28	93,30%	30	100,00%	29	96,70%
	да	14	46,70%	4	13,30%	2	6,70%	0	0,00%	1	3,30%
персистиращ тризмус след 48 ^{-ми} час	не	9	30,00%	11	36,70%	21	70,00%	28	93,30%	28	93,30%
	да	21	70,00%	19	63,30%	9	30,00%	2	6,70%	2	6,70%
затруднено хранене, говор, работен процес след 48 ^{-ми} час	не	4	13,30%	10	33,30%	20	66,70%	26	86,70%	26	86,70%
	да	26	86,70%	20	66,70%	10	33,30%	4	13,30%	4	13,30%

Всеки един от четирите изследвани показателя е свързан с променливата за група ($p=0,006$ за алвеоларен остеит и $<0,001$ за останалите показатели). Посоката на връзката е видна на Фиг. 6-10, с нарастване номера на групата намалява дела на пациентите с наличие на оценените параметри.



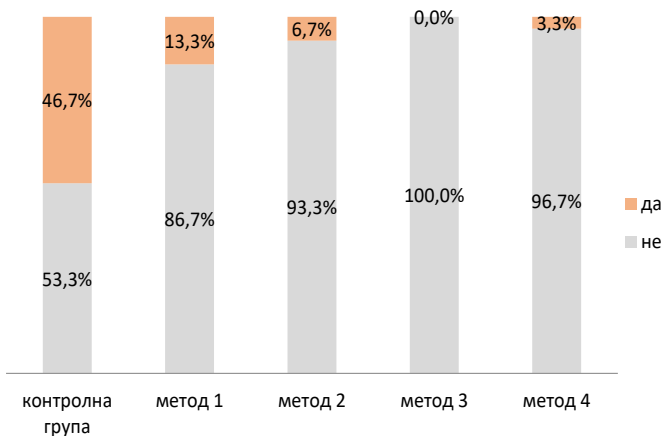
Фигура 6. Разпределение на пациентите според наличие на алвеоларен остеит, по групи.

Най-тежкото постоперативно усложнение при ХЕ на ТДМЗ е развитието на алвеоларен остеит, който би могъл да премине в локализиран остеомиелит на долночелюстната кост. Симптоматично възпалителният процес се характеризира с подутина, пулсираща болка, трудно повлияваща се от аналгетици, ексудация от раната и дори повишена телесна температура. Данните от Фиг. 6 показват, че $<1/5$ от пациентите от контролната група са развили алвеоларен остеит, само 2^{-ма} от експерименталната група с ТК по метод 1 са с такова усложнение и в останалите групи, няма разпространение,



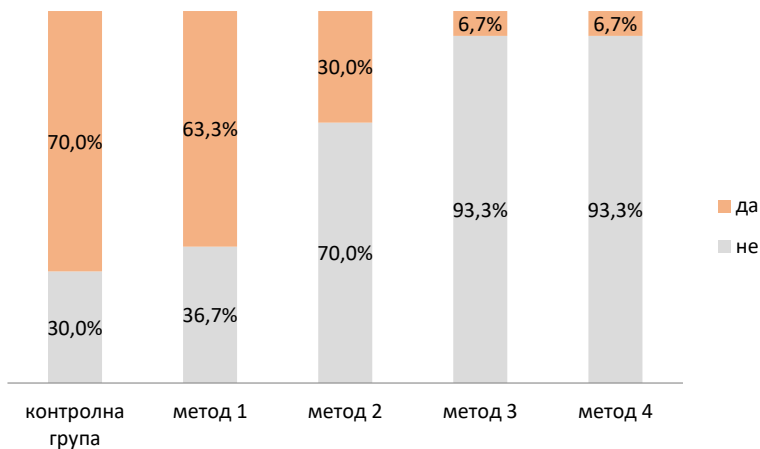
Фигура 7. Разпределение на пациентите според наличие на алвеолит, по групи.

Идентични са данните по групи и според наличието на сух алвеолит (Фиг.7-10) постекстракционно усложнение със следните симптоми: хронична болка с нисък интензитет, без подуване и ексудация в оперативното поле; без повишена обща температура. Резултатите показват категоричния лечебен и профилактичен ефект на ТК, получени по метод 3 и 4.



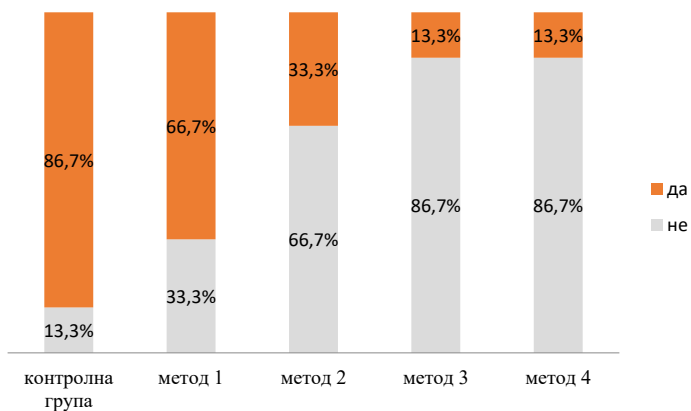
Фигура 8. Разпределение на пациентите според наличие на постоперативно кървене, по групи.

Фиг. 8 показва хемостатичния ефект на ТК при пациентите от всички експериментални групи и почти 50% от случаите в контролната група (без ТК) с персистиращо, след 48^{-мия} час, кръвене.



Фигура 9. Разпределение на пациентите според наличие на персистиращ тризмус след 48-ми час, по групи.

По-честата поява на тризмуса сред пациентите се дължи на обичайния травматизъм, който съпровожда ХЕ на ДМ. Въпреки това от Фиг. 9 се вижда, че е минимално разпространен в групите с ТЛ по метод 3 и 4, докато при метод 1 и контролната група – почти няма разлика в резултатите.



Фигура 10. Разпределение на пациентите според наличие на затруднено хранене, говор, работен процес след 48^{-ми} час, по групи.

Анализът на разпространение на нарушените функции в устната кухина и забавянето относно възстановяване на нормалните ежедневни дейности на пациентите (Фиг.10) е идентичен с този от предходния изследван критерий.

Изследвана е връзката между резултатите и групите по двойки

Таблица 6. Изследване на връзката между наличието на алвеоларен остейт и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,248
контролна група	метод 2	0,02
контролна група	метод 3	0,02
контролна група	метод 4	0,02
метод 1	метод 2	0,15
метод 1	метод 3	0,15
метод 1	метод 4	0,15
метод 2	метод 3	
метод 2	метод 4	
метод 3	метод 4	

Таблица 7. Изследване на връзката между наличието на алвеолит и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,605
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,002
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,389
метод 2	метод 4	0,389
метод 3	метод 4	0,999

Таблица 8. Изследване на връзката между наличието на постоперативно кървене и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,005
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,389
метод 1	метод 3	0,038
метод 1	метод 4	0,161
метод 2	метод 3	0,15
метод 2	метод 4	0,554
метод 3	метод 4	0,313

Таблица 9. Изследване на връзката между наличието на персистиращ тризмус след 48^{-ми} час и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,584
контролна група	метод 2	0,002
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,01
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,02
метод 2	метод 4	0,02
метод 3	метод 4	0,999

Таблица 10. Изследване на връзката между наличието на затруднено хранене, говор, работен процес след 48-ми час и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,067
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,01
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,067
метод 2	метод 4	0,067
метод 3	метод 4	0,999

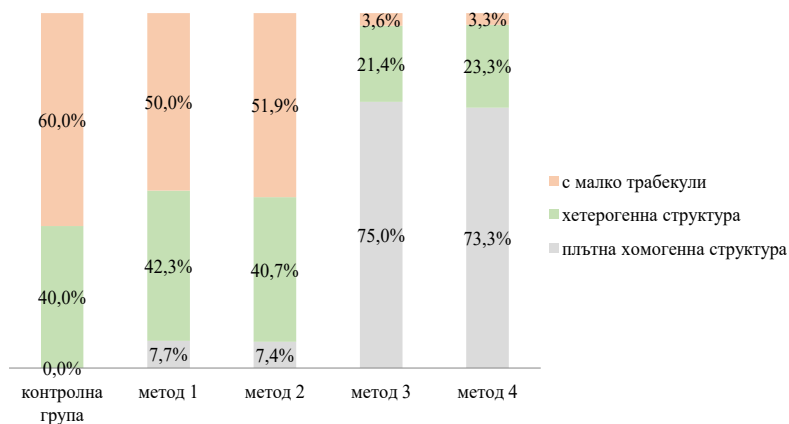
1.2. Сравнителен анализ на пациентите от проучваните групи – втори контролен преглед, 3^{ти} следоперативен месец

Клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург (3 следоперативен месец)

Таблица 11. Разпределение на пациентите според направения клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург (3-ти следоперативен месец), по групи.

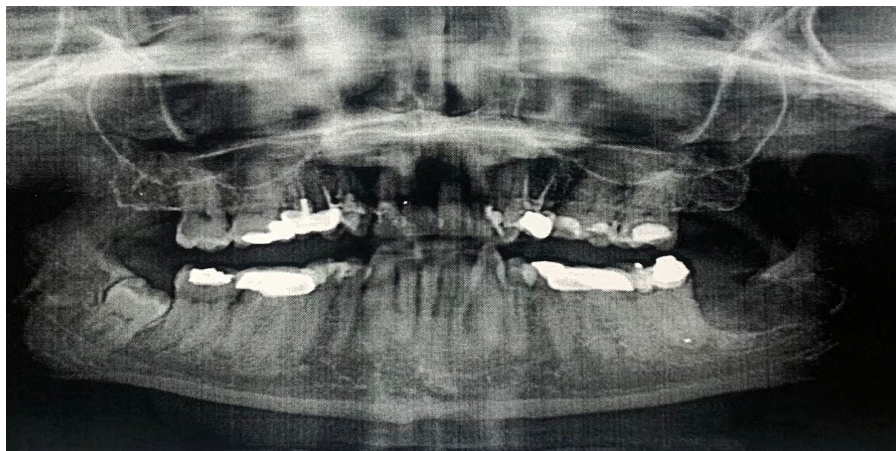
Клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург (3 ^{ти} следоп.м.)				
		плътна хомогенна структура	хетерогенна структура	с малко трабекули
контролна група без прилагане на тромбоцитен концентрат	n	0	10	15
	%	0,00%	40,00%	60,00%
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1	n	2	11	13
	%	7,70%	42,30%	50,00%
група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 2	n	2	11	14
	%	7,40%	40,70%	51,90%
група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 3	n	21	6	1
	%	75,00%	21,40%	3,60%
група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 4	n	22	7	1
	%	73,30%	23,30%	3,30%

Доказа се връзка между направения клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми и групите ($p < 0,001$). Посоката на връзката е видна на Фиг. 11, с нарастване номера на групата нараства дела на пациентите с плътна хомогенна структура.

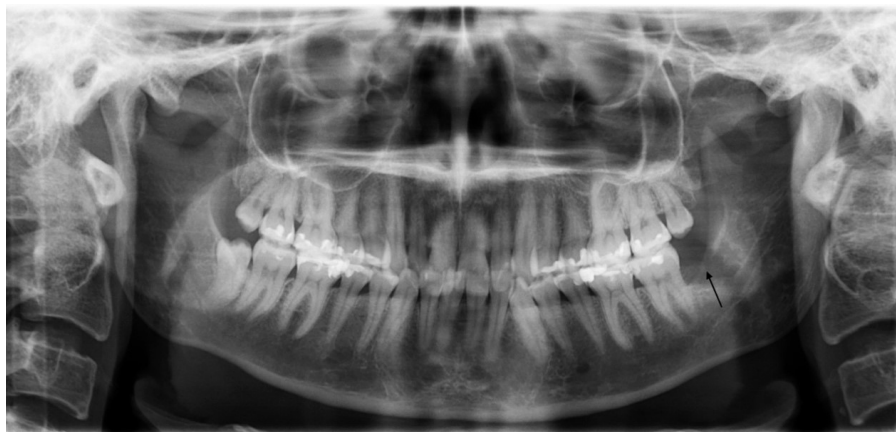


Фигура 11. Разпределение на пациентите според направения клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург (3-ти следоперативен месец), по групи.

От посочените по-горе данни (Фиг. 11) се вижда, че търсената от всеки орален хирург, след оперативно отстраняване на ДМ, плътна хомогенна структура на регенерираната кост, има почти $\frac{3}{4}$ разпространение при пациентите с ТК по методи 3 и 4. В контролната група не се установява нито един случай, а в експерименталните групи с ТК по метод 1 и 2 – преобладава най-нежеланата от хирурзите рядка нехомогенна кост с малко трабекули (сн. 5-9)



Снимка 5. Възстановена костна структура след хирургична екстракция на 38 зъб на пациент от контролната група, без тромбоцитен концентрат.



Снимка 6. Костна структура в областта на 38 зъб на пациент от експериментална група с метод 1.



Снимка 7. Костна структура в областта на 38 зъб на пациент от група с метод 2.



Снимка 8. Възстановена костна структура в областта на 48 зъб при пациент от група с метод 3.



Снимка 9. Възстановена костна структура в областта на 38 зъб при пациент от група с метод 4.

Изследвана е връзката между резултатите и групите по двойки.

Таблица 12. Изследване на връзката между направения клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми и групите по двойки.

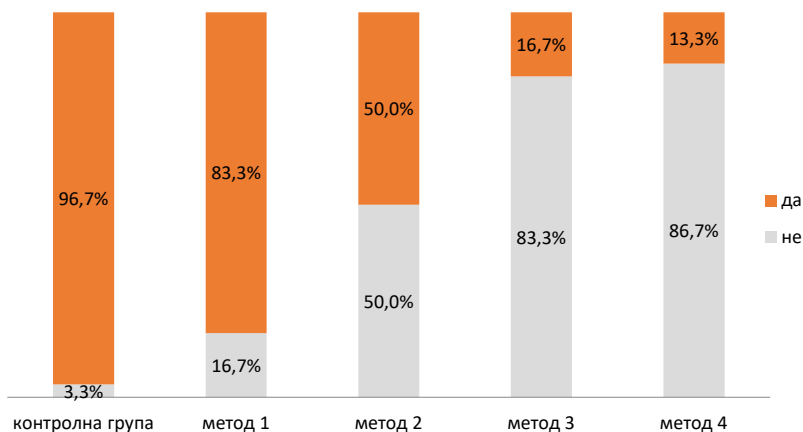
Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,338
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,991
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	<0,001
метод 2	метод 4	<0,001
метод 3	метод 4	0,984

Клинични резултати при контролен преглед от орален хирург – 3^{-ти} следоперативен месец

Таблица 13. Разпределение на пациентите според клиничните резултати при контролен преглед от орален хирург – 3^{-ти} следоперативен месец, по групи.

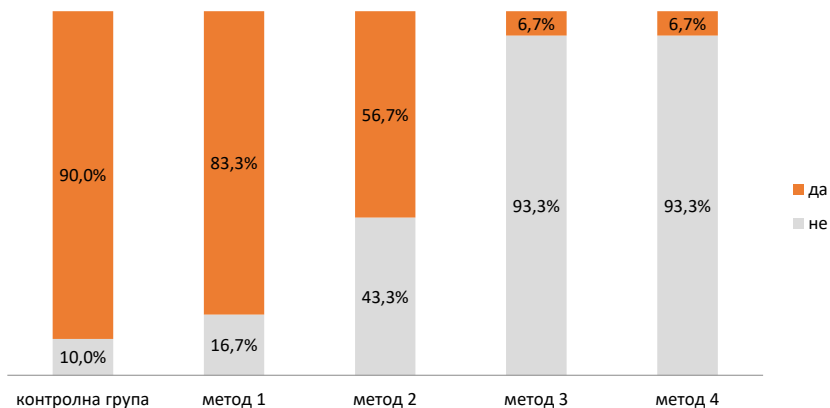
		контролна група без прилагане на тромбоцитен концентрат		група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 2		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 3		група с приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 4	
		n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
чувствителност дистално при вторите долни молари	не	1	3,30%	5	16,70%	15	50,00%	25	83,30%	26	86,70%
	да	29	96,70%	25	83,30%	15	50,00%	5	16,70%	4	13,30%
дълбочина на пародонталния джоб дистално при долните втори молари >5мм	не	3	10,00%	5	16,70%	13	43,30%	28	93,30%	28	93,30%
	да	27	90,00%	25	83,30%	17	56,70%	2	6,70%	2	6,70%
задържане на храна в екстракционната рана	не	3	10,00%	10	33,30%	23	76,70%	28	93,30%	28	93,30%
	да	27	90,00%	20	66,70%	7	23,30%	2	6,70%	2	6,70%
халитоза въпреки личната орална хигиена	не	3	10,00%	10	33,30%	23	76,70%	28	93,30%	28	93,30%
	да	27	90,00%	20	66,70%	7	23,30%	2	6,70%	2	6,70%

И четирите проследени параметъра при контролния преглед имат връзка с групата, $p < 0,001$. Посоката на връзката е видна на Фиг. 12-15, с нарастване номера на групата намалява дела на пациентите с наличие на оценените параметри.



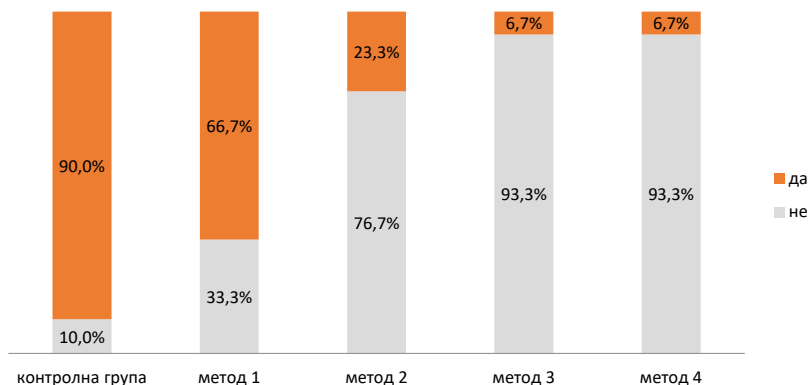
Фигура 12. Разпределение на пациентите според наличието на чувствителност дистално при вторите долни молари, по групи.

Патологията дистално при 7-ми зъб следоперативно е често срещана и неприятна за пациентите, претърпели ХЕ на ДТМЗ. Данните от Фиг. 12 сочат изключителната ефективност на ТК по метод 3 и 4, както и абсолютната честота на поява при пациентите от контролната група и тези с ТК по метод 1.



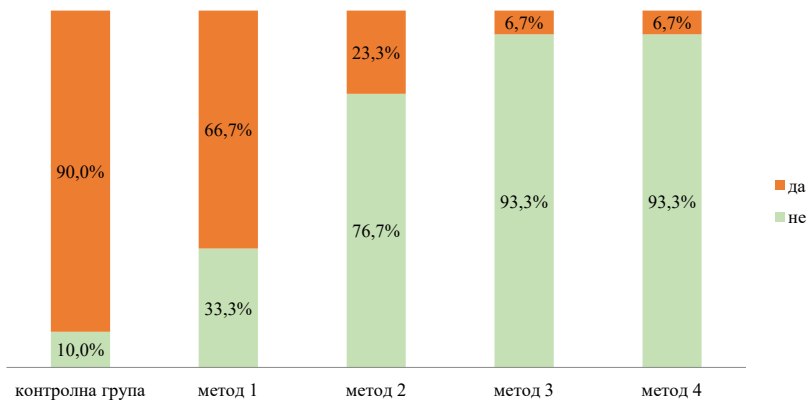
Фигура 13. Разпределение на пациентите според наличието на дълбочина на пародонталния джоб дистално при долните втори молари >5мм, по групи.

Идентични са статистическите данни от клиничните ни резултати след сондиране във венечната бразда по задната повърхност на 7-ми зъб, дистално (Фиг. 13), по отношение ефективността на ТК, получен по четирите различни протокола.



Фигура 14. Разпределение на пациентите според задържане на храна в екстракционната рана, по групи.

Връзката между задържане на храна в раната поради костна резорбция и недостатъчна регенерация е показана на Фиг. 14. Отново в групите с ТК по метод 3 и 4 се установява почти пълно костно възстановяване, стимулирано от приложената БТП. Контролната група и тази с ТК по метод 1 резултират с непълноценно костно възстановяване.



Фигура 15. Разпределение на пациентите според наличието на халитоза въпреки личната орална хигиена, по групи.

Връзката между халитозата и задържането на храна е правопрпорционална. Резултатите са идентични по тези показатели и показват непълноценност при контролната група и тази с метод 1.

Изследвана е връзката между резултатите и групите по двойки.

Таблица 14. Изследване на връзката между наличието на чувствителност дистално при вторите долни молари и групите по двойки.

Двойки групи		p
контролна група	метод 1	0,085
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,006
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,006
метод 2	метод 4	0,002
метод 3	метод 4	0,718

Таблица 15. Изследване на връзката между наличието на дълбочина на пародонталния джоб дистално при долните втори молари >5мм и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,448
контролна група	метод 2	0,004
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,024
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	<0,001
метод 2	метод 4	<0,001
метод 3	метод 4	0,999

Таблица 16. Изследване на връзката между наличието на задържане на храна в екстракционната рана и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,028
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,001
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,071
метод 2	метод 4	0,071
метод 3	метод 4	0,999

Таблица 17. Изследване на връзката между наличието на халитоза въпреки личната орална хигиена и групите по двойки.

Двойки групи		р
контролна група	метод 1	0,028
контролна група	метод 2	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001
метод 1	метод 2	0,001
метод 1	метод 3	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001
метод 2	метод 3	0,071
метод 2	метод 4	0,071
метод 3	метод 4	0,999

Обобщение на сравнението по двойки групи

Метод 1 показва по-добри резултати спрямо контролната група само по отношение на 3 показателя: постоперативно кървене, задържане на храна в екстракционната рана и халитоза въпреки личната орална хигиена.

Метод 2 превъзхожда контролната група по 10 показателя – това са всички, без първия, индекса на Landry et al.

Методи 3 и 4 показват по-добри резултати спрямо контролната група, метод 1 и 2 по всички показатели.

Метод 2 превъзхожда метод 1 по 7 показателя, метод 3 и 4 превъзхожда 1 по 10 показателя, а метод 4 по 9 показателя.

Методи 3 и 4 са по-добри от 2 по 5 показателя.

Метод 4 не се доказва да е по-добър от 3 по нито един показател.

Таблица 18-1. Обобщение на сравнението на групите по двойки.

Двойки групи		Определяне степеня на оздравителния процес чрез индекса на Landy et al (7 ^{-ми} следоперативен ден)	алвеолярен остейт - пулсираща болка, подутина, повишена температура	алвеолит - болка, без подутина и ескуадация, без повишена температура	постоперативно кръвене	перистиращ тризмус след 48 ^{-ми} час
p						
контролна група	метод 1	0,547	0,248	0,605	0,005	0,584
контролна група	метод 2	0,14	0,02	<0,001	<0,001	0,002
контролна група	метод 3	<0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001	0,02	<0,001	<0,001	<0,001
метод 1	метод 2	0,391	0,15	0,002	0,389	0,01
метод 1	метод 3	0,001	0,15	<0,001	0,038	<0,001
метод 1	метод 4	0,001	0,15	<0,001	0,161	<0,001
метод 2	метод 3	0,004		0,389	0,15	0,02
метод 2	метод 4	0,002		0,389	0,554	0,02
метод 3	метод 4	0,558		0,999	0,313	0,999

Таблица 18-2. Обобщение на сравнението на групите по двойки.

Двойки групи		затруднено хранене, говор, работен процес след 48 ^{ми} час	Клиничен анализ на пооперативни ортопантограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург (12 седмица)	чувствителност дистално при вторите долни молари	дълбочина на пародонталния джоб дистално при долните втори молари >5мм	задръжане на храна в екстракционната рана	халитоза въпреки личната орална хигиена
P							
контролна група	метод 1	0,067	0,338	0,085	0,448	0,028	0,028
контролна група	метод 2	<0,001	<0,001	<0,001	0,004	<0,001	<0,001
контролна група	метод 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
контролна група	метод 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
метод 1	метод 2	0,01	0,991	0,006	0,024	0,001	0,001
метод 1	метод 3	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
метод 1	метод 4	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
метод 2	метод 3	0,067	<0,001	0,006	<0,001	0,071	0,071
метод 2	метод 4	0,067	<0,001	0,002	<0,001	0,071	0,071
метод 3	метод 4	0,999	0,984	0,718	0,999	0,999	0,999

1.3. Сравнителен анализ при проучвани групи пациенти – трети контролен преглед, 6-ти следоперативен месец

Статистически методи: резултатите са представени като абсолютни честоти (n) и относителни честоти (%) на пациентите в отделните групи. Сравнението между групите е направено с хи квадрат анализ (екзактен тест на Фишер, когато е приложим).

Проследени са 150 пациента, разпределени в 5 групи, както следва: контролна група с екстрахирани долни трети моларни зъби без приложен тромбоцитен концентрат – 25 пациенти; група пациенти с екстрахирани долни трети моларни зъби и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 1 – 26 пациенти; група пациенти с екстрахирани долни трети моларни зъби и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 2 – 27 пациенти; група пациенти с екстрахирани долни трети моларни зъби и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 3 – 28 пациенти; група пациенти с екстрахирани долни трети моларни зъби и приложен тромбоцитен концентрат получен по метод 4 – 30 пациенти.

Пациентите са проследени на 6^{-тия} месец след интервенцията. Резултатите са сравнени по два показателя: анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург и дълбочина на пародонталния джоб при сондиране зад долните втори молари.

Не се доказаха значми различия между отделните групи нито за цялата извадка, нито по двойки, по отношение резултатите от анализа на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург ($p > 0,05$), Табл. 19 и Табл. 20. Търсената като нормален оздравителен процес, след ХЕ на ТДМЗ, плътна хомогенна костна структура е налице в около 80% от клиничните случаи. Приемаме, че е невъзможно нейното теоретично разпространение от 100% – 6 месеца след операцията, поради индивидуални биологични особености на всеки пациент, свързани както с генетиката, така и с режима на хранене и професионални вредности.

Таблица 19. Разпределение на пациентите от петте проследени групи според анализа на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург на 6-тия месец след операцията.

	Клиничен анализ на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург - 6 месеца след зъбните екстракции						
	пълтна хомогенна структура		хетерогенна структура		с малко трабекули		
	n	%	n	%	n	%	
p=0,988							
контролна група без приложен тромбоцитен концентрат	20	80,00%	5	20,00%	0	0,00%	
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1	21	80,80%	5	19,20%	0	0,00%	
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 2	21	77,80%	6	22,20%	0	0,00%	
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 3	23	82,10%	5	17,90%	0	0,00%	
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 4	25	83,30%	5	16,70%	0	0,00%	

Таблица 20. Резултати от сравнението по двойки групи на анализа на постоперативни ортопантомограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург на 6-тия месец след операцията.

	p
контролна група-метод 1	0,945
контролна група-метод 2	0,945
контролна група-метод 3	0,942
контролна група-метод 4	0,75
метод 1-метод 2	0,788
метод 1-метод 3	0,897
метод 1-метод 4	0,803
метод 2-метод 3	0,686
метод 2-метод 4	0,74
метод 3-метод 4	0,999

Не се доказаха значми различия между отделните групи нито за цялата извадка, нито по двойки, по отношение резултатите от дълбочината на пародонталния джоб при сондиране зад долните втори молари, 6-ти следоперативен месец ($p > 0,05$), Табл. 21 и Табл. 22. Диагностицирането на патологичен пародонтален джоб при дисталния корен на 7^{-ми} зъб $> 5\text{mm}$ се установи в спорадични случаи от всички изследвани групи, което бихме могли да обясним отново с наследствените фактори на всеки пациент, както и с начина им на живот. Установяването над 95% липса на такъв венечен джоб сред всички участници в проучването, 6 месеца следоперативно отговаря на изискванията за нормално протекъл костен и мекотъканен оздравителен процес.

Таблица 21. Разпределение на пациентите от петте проследени групи според дълбочината на пародонталния джоб при сондиране зад долните втори молари, 6^{-ти} следоперативен месец.

p=0,947	Дълбочина на пародонталния джоб при сондиране зад долните втори молари, 6 ^{-ти} следоперативен месец			
	наличие на пародонтален джоб < 5мм		наличие на пародонтален джоб > 5мм	
	n	%	n	%
контролна група без приложен тромбоцитен концентрат	24	96,00%	1	4,00%
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 1	25	96,20%	1	3,80%
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 2	25	92,60%	2	7,40%
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 3	27	96,40%	1	3,60%
група с приложен тромбоцитен концентрат по метод 4	29	96,70%	1	3,30%

Таблица 22. Резултати от сравнението по двойки групи на дълбочината на пародонталния джоб при сондиране зад долните втори молари, 6-ти следоперативен месец.

	p
контролна група-метод 1	0,999
контролна група-метод 2	0,999
контролна група-метод 3	0,999
контролна група-метод 4	0,999
метод 1-метод 2	0,999
метод 1-метод 3	0,999
метод 1-метод 4	0,999
метод 2-метод 3	0,611
метод 2-метод 4	0,599
метод 3-метод 4	0,999

1.4. Сравнителен анализ при проучваните пациенти на резултатите между 3-ти и 6-ти следоперативен месец

Сравнението между резултатите на 3 и 6 следоперативен месец е направено с тестовете на Уилкоксън (при три категории на сравняваната променлива) и МакНемар (при две категории). Сравненията са направени за цялата извадка, както и за всяка група по отделно: контроли, пациенти с тромбоцитен концентрат по методи 1, 2, 3 и 4. Тъй като част от пациентите не са проследени на 6-тия следоперативен месец, те са изключени от анализа. Резултатите при стойности на $p < 0,05$ са приети за значими.

По отношение постоперативните ортопантомограми, се доказва значима промяна в посока подобрение на цялата извадка, както и сред контролите и пациентите с тромбоцитен концентрат, получен по методите 1 и 2 ($p < 0,001$), Табл. 23. За пациентите по метод 3 не се доказва значима промяна ($p > 0,05$), вероятно защото голяма част от тях са показали много добри резултати още на 3-тия следоперативен месец. Пациентите, получили тромбоцитен концентрат по метод 4, показаха значимо подобрение, но значимостта му е близка до граничната ($p = 0,046$) защото и при тях е имало значимо подобрение още на 3-тия следоперативен месец.

Наличието на пародонтален джоб > 5 мм показва значима промяна в посока подобрение, при сравняване на 3-ти и 6-ти следоперативен месец: за цялата извадка, за контролната група и за пациентите, получили тромбоцитен концентрат по методите 1 и 2 ($p < 0,001$), табл. 24. За групите на пациентите, при които е приложен тромбоцитен концентрат по методите 3 и 4 не се доказва значима промяна ($p > 0,05$), защото при почти всички от тях дълбочината на пародонталния джоб е била под 5 мм още на 3-тия следоперативен месец.

Таблица 23. Разпределение на пациентите – общо и по групи, според резултатите от клиничния анализ на по-стоперативни ортопантограми чрез субективна визуална оценка от орален хирург на 3^{-ти} и 6^{-ти} следоперативен месец.

Групи	Резултати	3 м		6 м		p
		n	%	n	%	
за цялата извадка	пълна хомогенна структура	47	34,60%	110	80,90%	<0,001
	хетерогенна структура	45	33,10%	26	19,10%	
	с малко трабекули	44	32,40%	0	0,00%	
контролна група	пълна хомогенна структура	0	0,00%	20	80,00%	<0,001
	хетерогенна структура	10	40,00%	5	20,00%	
	с малко трабекули	15	60,00%	0	0,00%	
метод 1	пълна хомогенна структура	2	7,70%	21	80,80%	<0,001
	хетерогенна структура	11	42,30%	5	19,20%	
	с малко трабекули	13	50,00%	0	0,00%	
метод 2	пълна хомогенна структура	2	7,40%	21	77,80%	<0,001
	хетерогенна структура	11	40,70%	6	22,20%	
	с малко трабекули	14	51,90%	0	0,00%	
метод 3	пълна хомогенна структура	21	75,00%	23	82,10%	0,083
	хетерогенна структура	6	21,40%	5	17,90%	
	с малко трабекули	1	3,60%	0	0,00%	
метод 4	пълна хомогенна структура	22	73,30%	25	83,30%	0,046
	хетерогенна структура	7	23,30%	5	16,70%	
	с малко трабекули	1	3,30%	0	0,00%	

Таблица 24. Разпределение на пациентите – общо и по групи, според резултатите от измерената дълбочина на пародонталния джоб дистално при долните втори молари (под или над 5 мм) на 3-ти и 6-ти следоперативен месец.

Групи	Резултати	3 m		6 m		p
		n	%	n	%	
цялата извадка	наличие на пародонтален джоб < 5мм	65	47,80%	130	95,60%	<0,001
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	71	52,20%	6	4,40%	
контролна група	наличие на пародонтален джоб < 5мм	0	0,00%	24	96,00%	<0,001
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	25	100,00%	1	4,00%	
метод 1	наличие на пародонтален джоб < 5мм	1	3,80%	25	96,20%	<0,001
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	25	96,20%	1	3,80%	
метод 2	наличие на пародонтален джоб < 5мм	10	37,00%	25	92,60%	<0,001
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	17	63,00%	2	7,40%	
метод 3	наличие на пародонтален джоб < 5мм	26	92,90%	27	96,40%	0,999
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	2	7,10%	1	3,60%	
метод 4	наличие на пародонтален джоб < 5мм	28	93,30%	29	96,70%	0,999
	наличие на пародонтален джоб > 5мм	2	6,70%	1	3,30%	

ОБСЪЖДАНЕ

Целта на настоящия дисертационен труд е да изследва ефекта на БТП (PRP, ТК), получена по 4 нови утвърдени в страната ни протокола, във връзка с оздравителния процес след хирургична екстракция на долен трети моларен зъб. Това е една от основните оперативни интервенции в областта на оралната хирургия, от която се нуждае почти всеки човек, по-рано или по-късно през живота си. Тя е свързана с известен травматизъм, постоперативно, който в голяма част от случаите причинява ранни и късни негативни последствия. Наблюдават се персистиращи симптоми като кървене, болка, ограничение в отварянето на устата, подутина, развитие на възпалителни усложнения – алвеоларен остейт и сух алвеолит, с или без повишаване на телесната температура. Те са с индивидуален количествен и качествен характер, но в някои случаи, водят до нарушено хранене и говор, в рамките на 7 дни след отстраняването на ДМ, отразяващо се понякога и на нормалните ежедневни дейности на пациентите. Налични са и късни усложнения при тази патология, увреждащи втория долен молар, разположен в съседство на оперативната рана, както и формиране на пародонтален джоб при дисталния му корен, водещ до задържане на храна и лош дъх – ежедневен дискомфорт, смущаващ социалните контакти. Методологията с аплициране на БТП в следекстракционните участъци при премахване на ДМ, интраоперативно, има за цел да осигури по-комфортен ранен следоперативен оздравителен период, без евентуални усложнения и по-добро дентално здраве за по-кратки срокове – респективно да подобряват качеството на живот на пациентите и своевременното им връщане към ежедневните дейности. Тази теза се превърна в работна хипотеза на нашето изследване.

Поради множеството дискусии относно БТП, изложени по-горе, ние избрахме да проучим клиничните резултати на тромбоцитни концентрати, получени по 4 нови предложени за страната ни протокола (Иванова и сътр.), приложени в следекстракционните рани на отстранени от нас долни трети моларни зъби и да направим възможните сравнения на лечебното действие на ТК между отделните групи, както и с контролна група, в която пациентите с екстрахиран ДМ, не получиха БТП, интраалвеоларно.

Посочените от Иванова и сътр. резултати за добив на обогатена с тромбоцити плазма и по четирите експериментални протокола са с константни стойности на първоначално изтеглена венозна кръв от 8 мл и финално получен краен продукт PRP – 3 мл. Както бе споменато, за избор на екзогенен активатор се приема калциев глюконат, лесен за набавяне като фармацевтичен продукт и надежден източник на Са йони, който води до получаване на гелоподобна обогатена с тромбоцити плазма за около 20 минути.

Както беше отбелязано, Marx (2004) предлага да се зададе прагова концентрация от 1×10^6 тромбоцит/ μL или от 3-5 пъти насищане с тромбоцити, която да осигури терапевтично ефективно количество растежни фактори в PRP продуктите. В настоящото научно изследване обогатената плазма, получена по условията на **метод 1** (единично центрофугиране на кръв в моновети без сепариращ гел), има най-ниско количество насищане с тромбоцити – 1.92 пъти спрямо контролната стойност. В плазмата, получена по **протокол 2** (единично центрофугиране във вакутейнери със сепариращ гел), тромбоцитното насищане е 4.37 пъти спрямо съдържанието на тромбоцити в контролата от цяла кръв. В плазмата, получена по експериментален **метод 3** (двойно центрофугиране в моновета без сепариращ гел) – 4.52 пъти, в продукта, получен по **протокол 4** (двойно центрофугиране във вакутейнери със сепариращ гел), насищането с тромбоцити е 4.9 пъти. Придържайки се към дефиницията, предложена от Marx, продуктът, получен от Иванова и сътр. по метод 1, не може да се определи като същински вид PRP, посочваните PRP продукти в литературата са с насищане на тромбоцити над 2 пъти над контролните сравними стойности.

Автоложната обогатена плазма, съдържаща високи стойности концентрирани тромбоцити, притежава изобилие от растежни фактори, позволяващи заздравяване и регенерация на тъканите. Lee et al. (2013) доказва, че растежните фактори се съдържат в най-висока концентрация в тромбоцитите (в техните α -гранули) и имат съществена роля в процеса на заздравяване на раните и регенерация на тъканите – основните с доказано клинично действие са PDGF-AB и TGF beta 1. Редица автори разглеждат задълбочено зависимостта на броя на тромбоцитите в PRP и нивото на растежните фактори Anitua et al. (2009), Eppley et al. (2004),

Magalon et al. (2014), McCarrel & Fortier (2009), Sanchez et al.

PDGF-AB се отделя от тромбоцитите и оказва влияние върху множество клетки. В проведеното от Иванова и сътр. изследване, след направен Т-тест за корелирани извадки, е установено статистическо значимо различие между средните стойности на PDGF-AB преди и след активиране по методи ($p < 0.05$). За **метод 1** средните стойности на PDGFAB в активираната плазма нарастват с 1,18 пъти, спрямо неактивираната плазма, получена при същите условия ($p < 0.05$). За **метод 2** средните стойности на PDGF-AB в активираната плазма нарастват с 1,20 пъти спрямо неактивираната плазма, получена при същите условия ($p < 0.05$). При **метод 3** стойностите на PDGF-AB в активираната плазма се увеличават с 1,13 пъти, спрямо неактивираната плазма, получена при същите условия ($p < 0.05$), а при **метод 4** увеличаването на PDGF-AB в активираната плазма е 1,08 пъти спрямо неактивираната плазма. От получените резултати ясно се вижда, че PDGF-AB позитивно корелира с броя на тромбоцитите от контролната група ($p < 0.05$). Установена е обаче и положителната корелация между броя на левкоцитите, получени след добиване на обогатената плазма по методи, спрямо PDGF-AB ($p < 0.05$). Впечатление прави най-висока стойност на PDGF-AB в пробите от метод 2. Това е автоложният обогатен с тромбоцити продукт, в който с високи стойности са представени както съдържанието на тромбоцити, така и съдържанието на левкоцити на едно място. Като извод трябва да отбележим, че количеството на PDGF-AB зависи и от съдържанието на левкоцити в крайния продукт.

Друг от основните растежни фактори в автоложните тромбоцитни продукти с клинични резултати за медицинската практика е TGF beta-1. Това е мултифункционален цитокин, участващ в контрола на растежа на клетките и стимулация на матриксна продукция. В изследването на Иванова и сътр. имаме следните данни (чрез Т-тест за корелирани извадки): в ТК, изготвени по метод 1 и 2, се наблюдава минимално понижаване на стойностите на TGF beta 1 след добавяне на активатор. В ТК, изготвени по метод 3 и метод 4, се наблюдава повишаване на средната стойност на TGF beta 1 в активираните проби, като най-високите средни стойности на TGF beta 1 са в пробите от метод 4. Най-ниска средна стойност на TGF beta 1 се установява в пробите от метод 1.

Относно класифицирането на получените ТК по тези представени по-горе протокола, трябва да се има предвид следното: според съдържанието на еритроцити пробите от метод 1 и 2 са богати на еритроцити, а пробите от метод 3 и 4 са бедни на остатъчно количество еритроцити (съдържание 15 пъти по-ниско спрямо контролните стойности). Спрямо насищането с тромбоцити продуктът, получен по метод 1, не може да се класифицира спрямо посочените минимални насищания в граница от 2-3 пъти над базовите контролни стойности (средна стойност 1.92 пъти над средната стойност от контролната група). Тромбоцитните концентрации, получени чрез метод 2, 3 и 4, са в границите на насищане между 4-6 пъти спрямо средната стойност от контролната група. Продуктите, получени по метод 1 и 2, са богати на левкоцитно съдържание (средна стойност на пробите над средната стойност от контролната група), а продуктите, получени чрез метод 3 и 4, са бедни на левкоцити (средна стойност на пробите по-ниска от средната стойност на контролната група).

В таблица 25 са представени абривиатурните означения на получените от Иванова и сътр. автоложни тромбоцитни концентрати, класифицирани спрямо PAW и MARSPILL системите.

Таблица 25. Класифициране на получените от Иванова и сътр. четири продукта спрямо системите на PAW и MARSPILL.

Класификационна система	Автоложен обогатен с тромбоцити продукт			
	метод 1	метод 2	метод 3	метод 4
PAW	P2-Aα P2-x-Aα	P4-Aα P4-x-Aα	P4-Bβ P4-xBβ	P4-Bβ P4-x-Bβ
MARSPILL	M(H) A(A-) R(RBCR) S(Sp1) P(PL-) I(G-) L(LR) L(L-)	M(H) A(A-) R(RBCR) S(Sp1) P(PL 4-6) I(G-) L (LR) L(L-)	M(H) A(A-) R(RBC- P) S(Sp2) P(PL 4-6) I(G-) L (P) L(L-)	M(H) A(A-) R(RBC-P) S(Sp2) P(PL 4-6) I(G-) L (P) L(L-)
	M(H) A(A+) R(RBCR) S(Sp1) P(PL-) I(G-) L(LR) L(L-)	M(H) A(A+) R(RBCR) S(Sp1) P(PL 2-3) I(G-) L (LR) L(L-)	M(H) A(A+) R(RBC- P) S(Sp2) P(PL 4-6) I(G-) L (P) L(L-)	M(H) A(A+) R(RBC-P) S(Sp2) P(PL 4-6) I(G-) L (P) L(L-)

Изводи относно получаването на автоложни тромбоцитни концентрати по 4 нови собствени протокола за извличане на ТК (Иванова и сътр.)

Според проучената литература и натрупани данни относно видовете PRP и тяхното насищане с тромбоцити продуктът, получен в условията на метод 1, не може да се нарече същинска обогатена с тромбоцити плазма поради насищане с тромбоцити в нея по-ниско от два пъти над контролните стойности. Обогатената с тромбоцити плазма, доби-та в условията на метод 2, според разгледаните класификации по-горе се означава като LR-PRP. Този вид тромбоцитен концентрат се характеризира и с повишаване количеството на PDGF-AB I IL-8 протеина (растежни фактори). Продукт с такива характеристики може да повлияе заздравяването на меките тъкани и налично персистиращо мекотъканно възпаление, поради антибактериалната си активност. Обогатената с тромбоцити плазма, получена чрез методи 3 и 4, е сходна по своите характеристики за количествено присъствие на клетъчните компоненти с лечебно действие. Това са „пречистени“ по своята същност продукти – предимно богати на тромбоцити, означени като LP-PRP, с предложение за прилагане в клиничната практика, като продукти с установена липса на левкоцити. Тромбоцитните концентрати, добити чрез методи 2, 3 и 4, могат да намират своето приложение след прилагане на активатор или не в зависимост от състоянието, в което трябва да бъдат приложени. При ТК, получени по метод 1 и 2, се установява, че след активация, в зависимост от незначително повишение стойностите на TGF beta 1 и PDGF-AB, могат да имат обемнозаместващ ефект и при необходимост да се ползват за запълване на кухини или костни дефекти.

Алгоритъм на нашето проучване

В настоящото проучване обхванахме общо 150 пациенти с оперативно отстранени ДМ за периода октомври 2022 г. – март 2023 г., разделени в пет групи по 30. Формирахме една контролна група, в която не използвахме ТК. В останалите 4 групи аплицирахме автоложен ТК, в костната рана на отстранения ДМ, който ние извличахме предоперативно чрез четирите нови протокола на получаване по Иванова и сътр.(дискутирани по-горе). Всички 30 пациенти от една експериментална група получаваха ТК по метод 1, 2, 3 или 4, въз основа на което направихме групи-

рането. След извличане на ТК (краен продукт около 3 мл), последваше процес на екзогенна активация с 10% р-р на калциев глюконат, в съотношение 3:1, на стайна температура за около 20 минути. Полученият от процеса гелоподобен автоложен биологичен субстрат, ние поставяхме в следекстракционните костни дефекти на ДТМЗ.

Участниците в проучването са военнослужащи в системата на Министерството на отбраната, лекувани в нашето Отделение по орална хирургия при ВМА гр. София, на които подробно им беше обяснена целта на настоящото изследване. Те подписаха информирано съгласие, относно тяхното участие в това проучване. За тях, особено тези, служещи в Авиационния отряд при ВВС, е изключително важно следоперативният период да протича леко, бързо и без усложнения. Това им позволява скоростно възстановяване на длъжностните задължения.

Осъществихме 3 контролни прегледа – 7 дни след проведената им хирургична интервенция, на 3^{-ти} и 6^{-ти} следоперативен месец. На първия от тях се явиха всички 150 оперирани пациенти. С помощта на колеги от екипа ни, военнослужещите попълниха предварително изготвени от нас анонимни анкетни карти. Обективно, беше оценено състоянието на меките тъкани в устната кухина, в областта на оперативната рана, както и наличието на евентуални следоперативни усложнения – алвеоларен остейт/сух алвеолит. Вторият контролен преглед реализирахме на 3^{-ти} следоперативен месец, когато изискахме от пациентите контролни рентгенови панорамни зъбни снимки, направени на същото устройство като предоперативните. Тях ние подложихме на анализ чрез субективна визуална оценка (от членове на екипа ни заедно с рентгенолог), относно плътността на възстановената костна структура в областта на отстранения ДМ. Също така, диагностицирахме чрез сондиране и интраоралния локален статус по отношение на изявена патология при долния втори молар от страната на хирургичната екстракция – чувствителност и пародонтален дцоб при дисталния корен на 7^{-ми} зъб, задържане на храна в мястото на екстракцията и халитоза (попълвани бяха нови анкетни карти). Явиха се отново всички изследвани пациенти (150), но само 136 от тях имаха исканите от нас ОПГ. Останалите 14 бяха направили зъбни снимки в рентгенова лаборатория, различна от първоначалната, които ние не включихме в изследването. На 6^{-ти} следоперативен месец проведохме трети контролен преглед. За анализ на резултатите по това време

ни беше нужно от всеки пациент актуална постоперативна ОПГ (направена на същия апарат като предходните две), както и определяне дълбочината на трайно формиран, ако има такъв, пародонтален джоб при дисталния корен на 7^{-ми} зъб. Явиха се 136 пациента – същите, които бяха наблюдавани и при втория контролен преглед.

Клиничните и статистически данни от нашето проучване потвърдиха фактите относно връзката между начина на извличане на БТП и търсения ѝ лечебен/профилактичен ефект. Нашият екип установи, че за нуждите на практиката ни, свързана с хирургична екстракция на долен трети моларен зъб, добавеният ТК е необходимо да бъде получен по метод 3 или 4.

ИЗВОДИ

Автоложните PRP продукти са широко промотирани като възможност за лечение и подобряване на зарастването на костни, както и мекотъканны атонични рани чрез насърчаване на образуване на грануляционна тъкан.

Богата на тромбоцити плазма все повече се използва като ефективно средство за възстановяване на костите и тъкани в областта на всички направления – традиционни и авангардни, от денталната хирургия, както и при поставяне на зъбен имплант.

PRP продуктите придобиват все по-нарастваща популярност и е общоприето схващането, че правилната стратегия в лечението на рани е използването на автоложна богата на тромбоцити плазма, съдържаща растежни фактори, която се аплицира директно (локално) на местата с хирургични интервенции, костни рани или мекотъканны наранявания.

Направихме следните изводи от проведеното проучване:

1. Прилагането на БТП/ТК (PRP) в костните дефекти на челюстите може да се прилага в допълнение към някои от стандартните оперативни методи в оралната хирургия, най-често срещания от които е хирургичната екстракция на долен трети моларен зъб.
2. Използването на ТК в следекстракционните дефекти на долния мъдрец стимулира и оптимизира костния и мекотъканны оздравителен процес.
3. След проведените сравнителни анализи в петте проучвани от нас групи, между контролните/експерименталните пациенти, установихме лечебен и профилактичен ефект на действие на ТК.
4. Потвърдиха се съществуващите литературни данни относно клиничните резултати на ТК, в зависимост от начина на добиването им – многобройните протокола за извличане на БТП водят до различни последиствия върху оздравителните процеси, като някои от тях почти нямат клинично значение.
5. Използваните от нас 4 метода за извличане на ТК (по Иванова и сътр.) са обект на предшестващ научно-практичен труд, където са

детайлно анализирани получените биологични субстрати – количеството на формените елементи и основни действащи протеини (PDGF-AB, TGF-beta1 и др.), в зависимост от необходимото клинично приложение.

6. Нашите клинични резултати, в зависимост от използваните 4 протокола за получаване на БТП, потвърждават разликите между тях и показват кои от тях са за предпочитане при проучваното от нас оперативно отстраняване а долен мъдрец.
7. Прилагането на ТК подобрява комфорта на пациента в ранния следоперативен период, до 7 дни след операцията, както и профилактира появата на постхирургични усложнения. Превенцията се дължи на факта, че БТП е физиологичен антибиотик – рН 6,6.
8. Добавен, следекстракционно, ТК предпазва и разпространение на късни следоперативни усложнения, свързани с патология на втори долен молар.
9. Пациентите, при които приложихме БТП, съобщават за по-бързо локално и общо възстановяване следоперативно, свързано със своевременно връщане към нормалните им рутинни задължения
10. Методологията за извличане и ползване на БТП е безопасна, ефективна (извличането на автоложните ТК бе реализирано от налични в структурата ни медицински професионалисти в болничен стационар) с възможност за 8-часова продължителност на оперативната интервенция, поради жизнеността на активираните тромбоцити за този период от време.
11. Финансовият анализ на самостоятелното прилагане на PRP е в полза на пациента.
12. Методологията с използване на извлечен автогенен ТК, при хирургия на долен трети молар, не изисква продължителен болничен престой и не удължава времето на оперативната дейност, поради предварителното му изготвяне.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото проучване представя вариация на травматичния оперативен метод по отстраняване на долни трети моларни зъби, който в голям процент от случаите е свързан с нарушаване качеството на живот на пациентите. Предлагаме добавяне на автоложен тромбоцитен концентрат, интраалвеоларно в следекстракционните дефекти, извлечен по някои от новите стандартизирани за страната ни протоколи, което води до стимулиране на обичайно тежкия следекстракционен период, без развитие на усложнения. Смеем да заявим, че тази рационализация е в абсолютна полза на съвременния пациент и не смущава ежедневните му дейности.

**Забележка: Номерата на фигури, таблици и снимки в настоящия автореферат не следва номерацията на същите в дисертационния труд.*

ПРИНОСИ

С оригинален характер:

1. За първи път в България, във Военномедицинска академия, е изготвено предложение за авангарден алгоритъм на поведение при летците от военната авиация, нуждаещи се от хирургична екстракция на долен трети моларен зъб, а именно – добавяне в следекстракционния дефект на автоложна БТП. Основна цел – максимално бързо и пълноценно възстановяване на длъжностните ангажименти в летателното пространство на Република България.

С приложен характер:

2. Анализирани са трудностите на най-често използвания оперативен метод в нашето отделение по орална хирургия – хирургична екстракция на долни трети моларни зъби сред военнослужещите.
3. Изведени са необходимите мерки за оптимизиране, нуждаещи се от стимулиране на костния оздравителен процес след хирургична екстракция на долни мъдрец, чрез използване на автоложни тромбоцитни концентрати.
4. Създаден е алгоритъм на поведение в Отделението по орална хирургия при ВМА гр. София – при хирургична екстракция на долни трети молари при военнослужещите да се прилага БТП в следекстракционните дефекти по стандартизирани за страната ни протокол 3 и 4 – по Иванова и сътр.

С потвърдителен характер:

5. Доказан е стимулиращия ефект на ТК по отношение на ранния възстановителен период след хирургия на долен мъдрец.
6. Установена е оптимизирана костна регенерация в оперативната рана и профилактика на последваща патология при втори долен молар, в резултат от действията на тромбоцитния концентрат, 3 месеца след хирургичната интервенция.
7. Потвърдено е, че клиничните следоперативни резултати при хирургия на долен мъдрец, корелират с техниката на получаване на тромбоцитния концентрат, т.е. налице е пряка зависимост от коли-

чеството, концентрацията на клетъчните компоненти и действащите протеини в тях.

8. Потвърдено е, че добивът на обогатена с тромбоцити плазма е надежден при използване на ръчни методи със стандартна малка лабораторна центрофуга, без помощта на затворени търговски комплекти и китове, което прави методологията лесно изпълнима и надеждна при стандартни условия, дори и в амбулаторната дентална хирургична практика.

НАУЧНИ ПУБЛИКАЦИИ ПО ТЕМАТА

1. Чешмеджиева А. Нови протоколи за получаване на тромбоцитни концентрати, // Сп. Военна медицина, София, 2022, бр. 4, ISSN 1312-2746, стр. 22-27.
 2. Чешмеджиева А. Тромбоцитни концентрати-видове, класификация, приложение, // Сп. Военна медицина, София, 2022, бр. 2, ISSN 1312-2746, стр. 72-78.
 3. Чешмеджиева А, Насева Е. Ранни клинични резултати при използване на автоложни тромбоцитни концентрати след екстракция на, долен трети молар, // Сп. Военна медицина, София, 2023, бр. 1, ISSN 1312-2746, стр. 23-28
 4. Използване на Platelet – Rich Plasma след конвенционална екстракция на зъби. Чешмеджиева А., Васева В., Насева Е., Митов Ст., Колев Ст., Коларов Р., сп. Военна медицина бр.1-2/2015г.
- I. Гландуларна одонтогенна киста – диагностична дилема със съдбоносен характер, А.Чешмеджиева, С.Колев, С.Петров. case report...25th CONGRESS OF BALKAN MILITARY MEDICINE COMMITTEE – к.к. Албена ,28-31.05.2023г.
- II. Иmediатно поставяне на дентални импланти, облечени в тромбоцитна пелерина – А.Чешмеджиева, С.Колев, В.Николова, SDM may 2017

БЛАГОДАРНОСТИ:

В заключение изказвам благодарности на:

- *Научния ми ръководител проф. Росен Господинов Коларов, д.м. – за подкрепата и помощта при разработването, анализа и подготовката на дисертационния труд*
- *Проф. Стефан Василев Пеев, д.м.н. – за споделения професионален опит относно PRR добиване и приложение*
- *ФДМ при МУ-Варна, Катедра по орална хирургия, където е представен и защитен дисертационния труд*
- *Ръководството на ВМА-гр.София, където е проведена практическата част от научното изследване;*
- *Всички мои колеги за споделения опит, професионална и техническа помощ при извършване на експерименталната част; за последващото статистическо и технологично оформление на дисертационния труд*
- *Николета Иванова и сътр. за използваните техни научно-практични резултати за целите на собственото проучване*

