

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU

Katedra i Zakład Chirurgii Stomatologicznej



DANIEL SELAHI

**OCENA STOPNIA REGENERACJI ZĘBODOŁÓW POEKSTRAKCYJNYCH
TRZECICH ZĘBÓW TRZONOWYCH DOLNYCH Z ZASTOSOWANIEM
INŻYNIERII TKANKOWEJ ORAZ FOTOBIMODULACJI**

Promotor:

prof. dr hab. n. med. Marzena Dominiak

WROCŁAW 2023

SPIS TREŚCI

1. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW	4
2. WSTĘP	6
2.1. Ekstrakcje zębów	6
2.1.1. Ewolucja ekstrakcji na przestrzeni lat	6
2.1.2. Zatrzymane trzecie zęby trzonowe dolne – podstawowe informacje.....	13
2.1.3. Epidemiologia zatrzymanych trzecich zębów trzonowych	17
2.1.4. Wskazania do ekstrakcji zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych.....	17
2.1.5. Diagnostyka radiologiczna zębów zatrzymanych	20
2.1.6. Ekstrakcja zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego – procedura chirurgiczna ...	22
2.1.7. Powikłania po zbiegu chirurgicznego usunięcia trzeciego zęba trzonowego dolnego	26
2.2. Mechanizm regeneracji zębodołu po ekstrakcji	33
2.3. Metody wspomaganiej regeneracji zębodołu	34
2.3.1. Metody inżynierii tkankowej.....	34
2.3.2. Koncentraty krwi, wirówki – podstawowe informacje, rys historyczny.....	36
2.3.3. A-PRF.....	40
2.3.4. CGF	41
2.3.5. Laser biostymulujący.....	43
2.4. Analiza wymiaru fraktalnego – podstawowe informacje	49
2.5. Wpływ witaminy D3 na gojenie ran poekstrakcyjnych.....	51
3. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY	55
3.1. Cele pracy	55
3.2. Założenia pracy.....	55
4. METODOLOGIA.....	57
4.1. Materiały.....	57
4.2. Metody badań	59
4.3. Analiza statystyczna	69
5. WYNIKI	71
5.1. Dolegliwości bólowe a zastosowane metody wspomaganiania reparacji rany po ekstrakcji	72
5.1.1. Zależność bólu od czasu trwania zabiegu ekstrakcji TZT żuchwy	75
5.1.2. Zależność bólu od konieczności wykonania osteotomii.....	76

5.1.3. Zależność czasu trwania zabiegu od typu zatrzymania zęba.....	77
5.1.4. Zależność dolegliwości bólowych od stężenia witaminy D3	81
5.2. Zależność wielkości obrzęku od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobio- modulacji	81
5.2.1. Zależność wielkości obrzęku pozabiegowego od czasu gojenia	90
5.2.2. Zależność obrzęku od czasu trwania zabiegu.....	92
5.2.3. Zależność obrzęku od konieczności wykonania osteotomii.....	93
5.2.4. Zależność obrzęku od stężenia witaminy D3 we krwi	94
5.3. Pozabiegowy szczękościsk	96
5.3.1. Zależność zakresu rozwierania szczęk od czasu trwania zabiegu.....	100
5.3.2. Zależność zakresu rozwierania szczęk od konieczności wykonania osteotomii ..	101
5.3.3. Zależność zakresu rozwierania szczęk od stężenia witaminy D3 we krwi	103
5.4. Reparatcja tkanek twardych zębodołu	104
5.4.1. Zależność wymiarów fraktalnych nowo powstałej kości zębodołu od zastosowanej metody regeneracji	104
5.4.2. Zależność stężenia witaminy D3 we krwi od wartości wymiaru fraktalnego nowo powstałej kości zębodołu.....	107
5.5. Reparatcja tkanek miękkich zębodołu	108
5.5.1. Zależność stopnia zamknięcia rany od zastosowanej metody regeneracyjnej	108
5.5.2. Zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi	111
6. DYSKUSJA	113
6.1. Ból a zastosowanie metody inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji.....	113
6.2. Obrzęk a zastosowanie metod inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji.....	120
6.3. Szczękościsk a zastosowane metody inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji	129
6.4. Reparatcja tkanek twardych zębodołu na podstawie analizy wymiaru fraktalnego oraz zależność stężenia witaminy D3 i wymiaru fraktalnego nowej kości	133
6.5. Gojenie tkanek miękkich a zastosowana metoda regeneracji i stężenie witaminy D3	139
7. WNIOSKI.....	143
8. PIŚMIENNICTWO	145
9. STRESZCZENIE	163
10. SUMMARY	169
11. SPIS RYCIN.....	175
12. SPIS TABEL	178
ANEKS	180

1. WYKAZ UŻYWANYCH SKRÓTÓW

- A-PRF (ang. *advanced platelet-rich fibrin*) – zaawansowana fibryna bogatopłytkowa
- A-PRF+ (ang. *advanced platelet-rich fibrin +*) – zaawansowana fibryna bogatopłytkowa +
- ATP (ang. *adenosine triphosphate*) – adenozyotrójfosforan
- BMP (ang. *bone morphogenetic protein*) – białko morfogenetyczne kości
- BMSC (ang. *bone marrow stromal cells*) – komórki macierzyste szpiku kości
- CBCT (ang. *Cone Beam Computed Tomography*) – tomografia komputerowa o wiązce stożkowej
- CGF (ang. *concentrated growth factors*) – skoncentrowane czynniki wzrostu
- COL1 (ang. *collagen type 1*) – kolagen typu 1
- COX-2 (ang. *cyclooxygenase*) – cyklooksygenaza indukowana
- CSF (ang. *colony-stimulating factor*) – czynnik stymulujący kolonie
- EGF (ang. *epidermal growth factor*) – naskórkowy czynnik wzrostu
- FGF (ang. *fibroblast growth factor*) – czynnik wzrostu fibroblastów
- IGF-I (ang. *insulin-like growth factor 1*) – insulinopodobny czynnik wzrostu 1
- IGF-II (ang. *insulin-like growth factor 2*) – insulinopodobny czynnik wzrostu 2
- IL-10 (ang. *interleukin 10*) – interleukina 10
- IL-1 β (ang. *interleukin 1 β*) – interleukina 1 β
- IL-6 (ang. *interleukin 6*) – interleukina 6
- i-PRF (ang. *injectable platelet-rich fibrin*) – iniekcyjna fibryna bogatopłytkowa
- LLLT (ang. *Low Level Laser Therapy*) – terapia niskoenergetycznym promieniowaniem laserowym
- L-PRF (ang. *leukocyte- and platelet-rich fibrin*) – leukocytna fibryna bogatopłytkowa
- MMP-8 (ang. *matrix metalloproteinase-8*) – metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej-8
- MMP-9 (ang. *matrix metalloproteinase-9*) – metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej-9
- OCN (ang. *osteocalcin*) – osteokalcyna
- OKW – okołowierzchołkowe (tkanki)
- OPG – ortopantomograficzne (zdjęcie RTG)
- PDGF (ang. *platelet-derived growth factor*) – płytkopochodny czynnik wzrostu
- PPGF (ang. *plasma poor in growth factors*) – plazma uboga w czynniki wzrostu

PPP (ang. *platelet poor plasma*) – osocze ubogopłytkowe

PRF (ang. *platelet-rich fibrin*) – fibryna bogatopłytkowa

PRFM (ang. *platelet-rich fibrin matrix*) – bogata w płytki matryca fibrynowa

PRGF (ang. *plasma rich in growth factors*) – plazma bogata w czynniki wzrostu

PRP (ang. *platelet rich plasma*) – osocze bogatopłytkowe

ROIs (ang. *regions of interest*) – regiony zainteresowania

RUNX2 (ang. *RUNX family transcription factor 2*) – czynnik transkrypcyjny 2 należący do rodziny RUNX

TGF- β (ang. *transforming growth factor β*) – transformujący czynnik wzrostu β

TNF- α (ang. *tumor necrosis factor α*) – czynnik martwicy nowotworów α

T-PRF (ang. *titanium-prepared platelet-rich fibrin*) – fibryna bogatopłytkowa przygotowana w tytanowych probówkach

TZT – trzeci ząb trzonowy

VEGF (ang. *vascular endothelial growth factor*) – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

2. WSTĘP

2.1. Ekstrakcje zębów

2.1.1. Ewolucja ekstrakcji na przestrzeni lat



Ryc. 1. Obraz *Der Zahnarzt* (Gerard van Honthorst, 1622)

Choroby zębów oraz ich następstwa towarzyszą ludzkości od zarania dziejów. Pierwsze opisy próchnicy oraz towarzyszących jej objawów pojawiały się już na początku mezolitu i są datowane na 8000 lat p.n.e. Od tego czasu powstające cywilizacje stale rozwijały sztukę oczyszczania zębów. Za pierwszy znany dziś podręcznik stomatologii można uznać gliniane tabliczki odnalezione w dawnej babilońskiej miejscowości Asur, pochodzące z XVIII-XVI w. p.n.e. Zapisano na nich przepisy na przeróżne mieszanki mające uchronić zęby przed zepsuciem lub mające wykazywać działanie kojące ból. Przełomem okazał się również 21-metrowy papirus z ok. 1500 r. p.n.e. odkryty przez Georga Ebersa, stanowiący kompendium wiedzy zarówno medycznej, jak i stomatologicznej, którego powstanie sięga 3500 lat p.n.e. Opisane w nim informacje o środkach przeciwbólowych, ropniach dziąsła, zapaleniu miazgi, stanach zapalnych jamy ustnej, zwichnięciu żuchwy oraz o ich metodach leczenia za pomocą płynów do płukania jamy ustnej, specyfików używanych do żucia czy też dokładny opis nastawienia żuchwy – dają szeroki pogląd na problematykę schorzeń jamy ustnej oraz jej okolic tamtego okresu [1].



Ryc. 2. Rysunek koloryzowany *Zabieg stomatologiczny* (Şerafettin Sabuncuoğlu, Cerrâhiyyetü'l-Hâniyye, 1465)

O zębach wspominał również kodeks Hammurabiego będący pierwszym znanym ludzkości zbiorem praw. Stworzony w Babilonii w 1792-1750 r. p.n.e., w części dotyczącej odpowiedzialności zawodowej ówczesnych chirurgów obejmuje również przepisy dotyczące zębów. Wspomina się tam o karach za nieudane zabiegi chirurgiczne, w tym o usuwaniu zębów, a także określeniu opłat za usługi medyczne, jakich winni oczekiwać ówczesni lekarze. Zgodnie z kodeksem za popełniony w trakcie operacji błąd medyczny prowadzący do śmierci pacjenta lekarz pozbawiany był obu rąk. Wybicie oka, złamanie kończyny, wybicie zęba, gdy chodziło o pełnoprawnych obywateli, karane było według zasady odwetu. Drobnych zabiegów chirurgicznych podejmowali się wówczas praktykujący uzdrowiacze, którzy wiedzę o uśmierzeniu bólu zębów czerpali z medycyny ludowej. Wykorzystywali leki pochodzenia roślinnego, zwierzęcego i mineralnego, stosowali także praktyki zabobonne, głównie sporządzając wywary i napary. Praktykowali również okadzanie chorego zęba dymem z palącej się mieszanki nasion lulka czarnego z woskiem pszczelim, po czym ubytek zaklejali mieszanką powstałą ze sproszkowanych nasion lulka i mastyksu. Niestety jednak w czasach prehistorycznych i starożytnych, jeśli ząb wymagał usunięcia, po prostu wybijano go. Zabieg taki polegał na przystawieniu do konkretnego zęba kawałka drewna, który uderzano z całej siły kamieniem lub tym podobnym ciężkim przedmiotem, co nie wzbudzało sympatii pacjentów

do ówczesnych dentystów, zwłaszcza że stomatologia odtwórcza w tamtym okresie po prostu nie istniała.



Ryc. 3. Rysunek koloryzowany *Sans efforts* (Adrien Victor Auger, 1817)

W starożytnych Indiach (VI w. p.n.e.) znane były zabiegi z zakresu chirurgii szczękowej. Do usuwania zębów używano narzędzia o nazwie „bontasank” – podobnego do dźwigni „koziej stópki”, oraz „bodisy” – podobnej do haka na ryby. Zanim przyszli operatorzy zaczęli praktykę, ćwiczyli się na fantomach. Różne nacięcia lub amputacje wykonywano na melonach i dyniach, nacięcia ropni na pokrytych woskiem deskach, a usuwanie zębów na padłych zwierzętach. W tym czasie wiekopomne dzieło stworzył chirurg Sushruta, którego kompendium stanowi jedno z najważniejszych dzieł medycyny indyjskiej. Opisano w nim m.in. 65 schorzeń jamy ustnej, narzędzia chirurgiczne, w tym kleszcze do ekstrakcji, a także zawarto dokładny opis codziennej higieny jamy ustnej, której Sushruta był zwolennikiem. Hinduscy

chirurdzy szczękowi tamtych czasów, lecząc chorobę przyzębia, usuwając kamień nazębny i podwiązując rozchwiane zęby celem ich unieruchomienia, posługiwali się narzędziami zaskakująco nowoczesnymi pod względem ich konstrukcji [1].

Starożytny Daleki Wschód również rozwijał swoją stomatologię. Już w opisach mitycznego cesarza chińskiego Shennonga (ok. 3700 r. p.n.e.) można znaleźć sposoby radzenia sobie z bólem zęba polegające na stosowaniu płynów do płukania ust, masaży, leków ziołowych, przeczyszczających czy też akupunktury. W I w. p.n.e. dentyści japońscy doskonalili technikę usuwania zębów, praktykując u cieśli i stolarzy, wprawiając się na desce z powbijanymi kołkami. Po 3 latach ćwiczeń dochodzili do takiej wprawy i siły, że umieli usunąć każdy ząb wyłącznie palcami.

Swój udział w rozwoju współczesnej stomatologii mieli również Grecy, m.in. urodzony w 460 r. p.n.e. Hipokrates, który uznawał próchnicę zębów za następstwo indywidualnych predyspozycji oraz korozyjnego działania brudu i resztek pożywienia zalegającego w okolicy zębów. Jest on również twórcą wielu narzędzi stomatologicznych, w tym kleszczy ekstrakcyjnych, a także autorem pierwszego pisemnego opisu procedury stomatologicznej polegającej na ekstrakcji zęba.



Ryc. 4. Obraz *Dentysta* (Jan Miense Molenaer, 1629)

Pierwsze uzupełnienia protetyczne brakujących zębów pochodzą z terenów dzisiejszych Włoch sprzed 3000 lat. To tam Etruskowie jako pierwsi sporządzali mosty protetyczne wykonane ze złota i naturalnych zębów. Sztukę uzupełniania braków zębowych doskonalili i praktykowali później Rzymianie. Jednym z najznakomitszych lekarzy wywodzących się z Rzymu był żyjący w I w. n.e. Aulus Cornelius Celsus, zajmujący się również aspektami stomatologicznymi. W swoich dziełach opisał m.in. sposób nastawiania zwichniętej szczęki dolnej nieróżniący się od stosowanego obecnie, ponadto stan jamy ustnej traktował jako odzwierciedlenie stanu zdrowia całego ciała. Był także twórcą pierwszego wypełnienia składającego się z mieszanki włókien bawełny i ołowiu, lecz wypełniał zęby celem uzyskania odpowiedniego uchwytu kleszczy ekstrakcyjnych oraz uchronienia zęba od pęknięcia podczas ekstrakcji. Stąd słowo „plomba” pochodzi od rzeczownika *plumbum*, co z łaciny oznacza ołów [1].



Ryc. 5. Rysunek *Get Miester kou ie hant* (Adriaen Brouwer, 1605-1638)

W ten sposób kolejne pokolenia chirurgów, uzdrowicieli, wędrownych wyciągaczy zębów, cyrulików i innych specjalistów rozwijało sztukę usuwania zębów, tworząc coraz to doskonalsze narzędzia i techniki. Jednakże wszystkie ekstrakcje tego okresu wiązały się z gojeniem zębodołu w sposób naturalny, stawiając jedynie na dobroczynne działanie skrzepu powstającego w zębodole po ekstrakcji. Sytuacja ta zaczęła się zmieniać pod koniec XX w., kiedy to Robert Marx odkrył w 1998 r. koncepcję pozyskiwania z krwi własnej pacjentów koncentratów płytkowych cPRP jako alternatywy do naturalnego skrzepu krwi, ulepszanej, badanej i modyfikowanej przez licznych badaczy po dzień dzisiejszy [2].



Ryc. 6. Rysunek *Dentysta* (Lucas van Leyden, 1523)

2.1.2. Zatrzymane trzecie zęby trzonowe dolne – podstawowe informacje

O zatrzymaniu zęba mówi się w przypadku, gdy stały i w pełni rozwinięty ząb szczęki albo też żuchwy pozostaje w kości przez co najmniej 2 lata od czasu swojego fizjologicznego okresu wyrzynania [3].

W kwalifikacji zębów zatrzymanych wyróżnia się:

- zęby całkowicie zatrzymane – gdy cały ząb jest pogrążony w tkance kostnej,
- zęby częściowo zatrzymane – gdy korona zęba nie jest otoczona w całości kością, lecz pokrywa ją całkowicie lub częściowo dziąsło.

Najczęściej zatrzymaniu ulegają w kolejności: trzecie dolne trzonowce, górne kły, przedtrzonowce, zęby sieczne i pozostałe trzonowce.

Przyczyn zatrzymania zębów można się doszukiwać zarówno w wyniku działania czynników ogólnoustrojowych, jak i miejscowych. Niemniej jednak głównym czynnikiem są zmiany ewolucyjne związane ze skróceniem twarzoczaszki kosztem wzrostu mózgowiczaszki, przy mniej znaczących zmianach w liczbie oraz wielkości zębów. Wynika to ze zmiany trybu życia człowieka oraz spożywania mocno przetworzonego, niewymagającego tak silnego jak kiedyś narządu żucia, który nie jest stymulowany do odpowiedniego wzrostu w wieku rozwojowym [4].

Do miejscowych przyczyn retencji zębów zalicza się:

- niewystarczającą ilość miejsca w łuku (dysproporcja między wielkością i liczbą zębów a długością łuków zębowych),
- choroby zębów mlecznych: urazy, próchnicę, ankylozę, reinkluzę, zmiany OKW,
- przesunięcia zębów wynikające z przedwczesnej utraty zębów mlecznych,
- nieprawidłowe umiejscowienie zawiązka zęba stałego,
- zablokowanie/utrudnienie toru wyrzynania zęba stałego (np. przez grubą blaszkę kości zbitej, ząb nadliczbowy lub dodatkowy),
- obecność torbieli zawiązkowej.

Do ogólnoustrojowych czynników zalicza się:

- niedobory witamin A i D3,
- zaburzenia na tle hormonalnym (niedoczynność tarczycy, przynależność przysadki),
- zaburzenia genetyczne: chorobę Albersa-Schönberga, dysplazję obojczykowo-czaszkową,
- PFE syndrom (*primary failure of eruption*) – pierwotne zaburzenia wyrzynania [4, 5].

Klasyfikacja trzecich zębów trzonowych dolnych opiera się na głębokości ich retencji w kości oraz ułożeniu względem sąsiadujących struktur anatomicznych. Znajomość klasyfi-

kacji, będącej swego rodzaju wyznacznikiem potencjalnego czasu zabiegu, stanowi dla klinicystów niezwykle istotną wiedzę, a czas potrzebny na przeprowadzenie zabiegu określa z kolei poziom trudności ekstrakcji. Zgodnie z ustaleniami Susarla i wsp. z 2004 r. ekstrakcja prostej ósemki zajmuje średnio 10,3 min.

Czas ten wzrasta w przypadku:

- trzeciego zęba trzonowego dolnego (TZT) o 3,5 min,
- całkowicie zatrzymanego zęba w porównaniu do wyrzniętego o 5,6 min,
- mezialnokątowego ustawienia TZT o 1,3 min,
- horyzontalnego ustawienia TZT o 2,6 min,
- dystalnokątowego ustawienia TZT o 3,9 min.

Dodatkowymi czynnikami wydłużającymi proces ekstrakcji są:

- liczba procedur, jakie musi wykonać operator w trakcie zabiegu w postaci oceny potrzeb nacięcia i preparowanie płata, separacji lub znoszenia okolicznej kości,
- niekorzystna morfologia usuwanego zęba zależąca od liczby i kształtu korzeni, dilatacji korzeni i ich relacji względem nerwu zębodołowego dolnego,
- czynniki anatomiczne, jak szerokość otwarcia jamy ustnej lub podatność policzków na rozciąganie wpływające na ogólną ocenę trudności zabiegu,
- czynniki demograficzne, jak wiek pacjenta, płeć męska, pochodzenie etniczne, zwiększona masa ciała lub chrapanie.

Czynnikami obniżającymi długość ekstrakcji są natomiast:

- doświadczenie operatora (0,2 min na rok przepracowany w zawodzie),
- morfologia zębów (3,8 min w przypadku korzystnej morfologii),
- liczba usuniętych zębów podczas zabiegu (1,3 min na każdy ząb) [6-8].

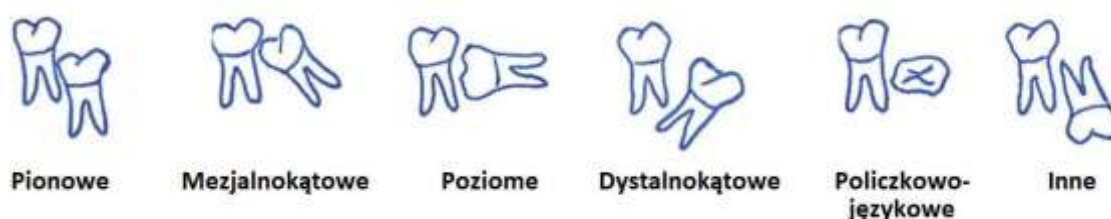
Klasyfikacji zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dokonuje się na podstawie wykonanego zdjęcia RTG 2D (najczęściej pantomograficznego), biorąc pod uwagę ich pochylenie względem sąsiednich struktur anatomicznych, stosunek do powierzchni okluzyjnej pozostałych zębów, jak też ilość miejsca pozostającą między przednim brzegiem gałęzi żuchwy a drugim zębem trzonowym.

W związku z powyższym wyróżnia się 3 główne klasyfikacje:

- Wintera, bazującą na pochyleniu TZT względem długiej osi drugiego zęba trzonowego,
- Pella i Gregory'ego, opisującą retencję trzeciego trzonowca dolnego za pomocą 3 klas w wymiarze pionowym i 3 klas w poziomym,
- Tetscha i Wagnera – bazującą na ustawieniu długiej osi zęba zatrzymanego względem płaszczyzny zgryzu.

Tab. 1. Klasyfikacja Wintera [10]

Typ retencji	Opis retencji
Mezjalnokątowa	Przechylenie doprzednie w kierunku drugiego zęba trzonowego
Dystalnokątowa	Przechylenie dotylne względem drugiego zęba trzonowego
Horyzontalna	Długa oś trzeciego zęba trzonowego położona poziomo w orientacji mezjalno-dystalnej
Pionowa	Długa oś trzeciego zęba trzonowca równoległa do długiej osi drugiego trzonowca
Policzkowo/językowo-skośna	Dodatkowe przechylenie długiej osi w kierunku językowym lub policzkowym; występuje w połączeniu z poprzednimi typami retencji
Poprzeczna	Długa oś trzeciego zęba trzonowego położona poziomo w orientacji policzkowo-językowej
Odwrócona	Zatrzymany trzeci ząb trzonowy dolny położony odwrotnie: koroną w dół, a korzeniami w górę



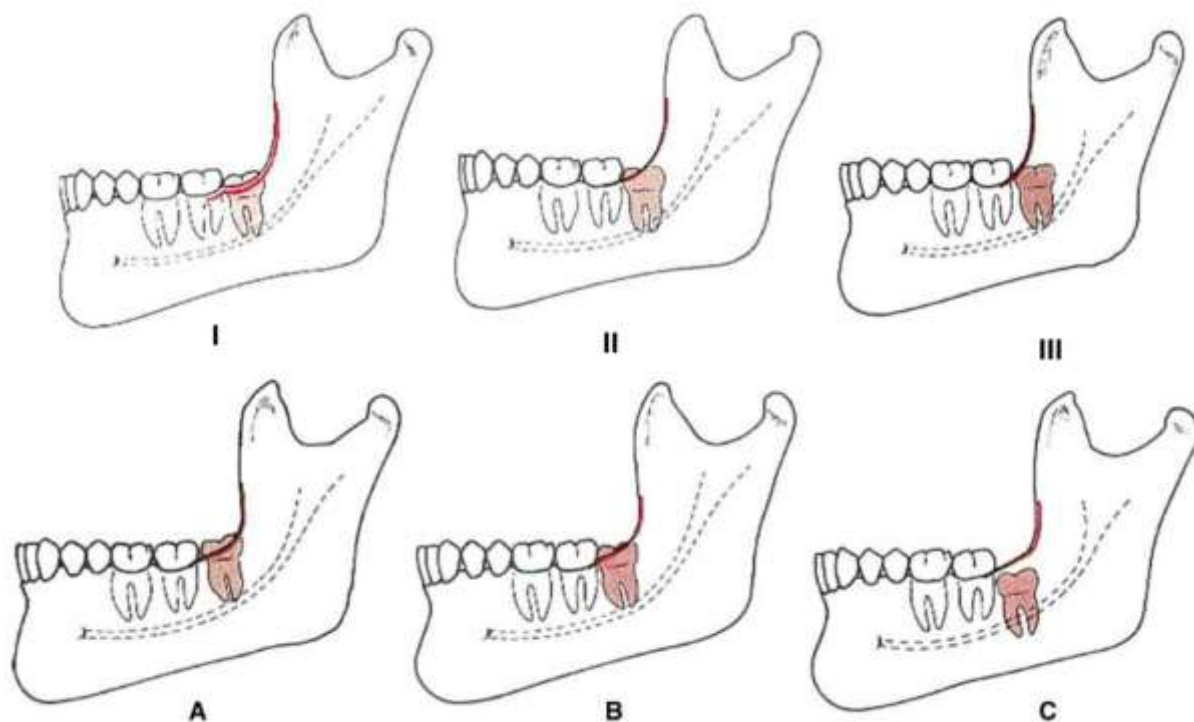
Ryc. 7. Klasyfikacja zatrzymanych trzecich trzonowców dolnych według Wintera [11]

Klasyfikacja Pella i Gregory'ego opisuje zatrzymane trzecie zęby trzonowe na podstawie ilości miejsca pozostającego na koronę ósemki między drugim zębem trzonowym a przednią krawędzią gałęzi żuchwy:

- I – odpowiednia ilość miejsca na koronę, cała korona mieści się przed gałęzią żuchwy,
- II – niewystarczająca ilość miejsca, około 50% korony TZT zatopione w kości gałęzi żuchwy,
- III – całkowity brak przestrzeni na koronę, korona pokryta w całości przez gałąź żuchwy;

oraz na podstawie stosunku korony do płaszczyzny okluzyjnej drugiego zęba trzonowego:

- A – okluzja zęba zatrzymanego i sąsiedniego w tej samej płaszczyźnie,
- B – powierzchnia zgryzowa trzeciego zęba trzonowego lokalizująca się między szyjką a powierzchnią zgryzową drugiego zęba trzonowego,
- C – powierzchnia zgryzowa trzeciego zęba trzonowego poniżej szyjki drugiego zęba trzonowego.



Ryc. 8. Graficzne przedstawienie klasyfikacji Pella i Gregory'ego do oceny położenia zatrzymanych TZT dolnych w stosunku do gałęzi żuchwy (klasa I, II i III), a także w stosunku do powierzchni zgryzowej i szyjki drugiego zęba trzonowego (klasa A, B i C) [12]

Przyjmuje się, że najtrudniejsze do ekstrakcji są trzecie zęby trzonowe opisywane klasą IIIC, zwłaszcza o bulwiastych korzeniach (tzn. szerszych w części środkowej w stosunku do części przyszyjkowej) [13].

Klasyfikacja Tetscha i Wagnera podobnie jak klasyfikacja Wintera bazuje na kątowności zatrzymanych trzecich zębów trzonowych względem zębów sąsiednich.

Wyróżnia się:

- 1) retencję pionową – ósemka jest ustawiona swoją długą osią pod kątem 90° do płaszczyzny okluzyjnej i równoległe do drugiego zęba trzonowego,
- 2) retencję poziomą – ząb zatrzymany ustawiony w pozycji horyzontalnej, pod kątem 90° do drugiego zęba trzonowego oraz równoległe do płaszczyzny okluzyjnej; w zależności od ułożenia korony wyróżnia się dodatkowo:
 - a) retencję poprzeczną
 - językowo-kątową,
 - policzkowo-kątową,
 - b) retencję strzałkową
 - mezialnokątową,
 - dystalnokątową,

- 3) retencję skośną – ząb zatrzymany pochylony względem płaszczyzny okluzyjnej w różnych wariantach:
 - a) mezjalnokątową,
 - b) dystalnokątową,
 - c) językowo-kątową,
 - d) policzkowo-kątową,
- 4) retencję z przemieszczeniem [14].

2.1.3. Epidemiologia zatrzymanych trzecich zębów trzonowych

Ekstrakcje zatrzymanych TZT należą do najczęstszych zabiegów przeprowadzanych w gabinetach stomatologicznych na całym świecie. Zgodnie z ustaleniami Cartera i wsp. [15] problem zatrzymanych trzecich trzonowców częściej dotyczy zębów żuchwy niż szczęki i dotyka 24,4% populacji świata. Ponadto w swojej metaanalizie obejmującej 49 publikacji Carter nie stwierdza korelacji częstości występowania zębów zatrzymanych z płcią, a do najczęściej występującego typu retencji zalicza w kolejności malejącej: retencję mezjalnokątową, pionową, dystalnokątową i horyzontalną. Do najczęściej występujących typów retencji TZT żuchwy w populacji wschodniego Bałtyku można zaliczyć retencję mezjalnokątową według Wintera, skośną mezjalnokątową według Tetscha i Wagnera oraz opisywaną jako IIA według Pella i Gregory'ego [16]. W badaniach przeprowadzonych na populacji Iranu spośród 1020 pacjentów 585 posiadało co najmniej 1 zatrzymany trzeci ząb trzonowy, z czego sytuacja dotyczyła żuchwy 1,9 razy częściej niż szczęki. Mężczyźni stanowili 62,7% pacjentów posiadających zatrzymane zęby. Ustawienie mezjalnokątowe było najczęściej spotykanym typem retencji (48,3%) trzecich zębów trzonowych w żuchwie, przy czym autorzy nie wykazali statystycznych różnic między lewą i prawą stroną [17]. W kolejnym badaniu na grupie 257 studentów stomatologii ze Szwecji połowa miała wszystkie 4 trzecie zęby trzonowe, a 10% uczestników badania nie miało żadnego trzeciego zęba trzonowego; 33% uczestników miało jeden lub więcej zatrzymanych TZT, najczęstszym zaś typem retencji była retencja mezjalnokątowa i pionowa. Nie wykazywano wpływu płci na wyniki, natomiast retencję częściej zauważano w żuchwie niż szczęce [18].

2.1.4. Wskazania do ekstrakcji zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych

Generalnie przyjmuje się, że całkowicie zatrzymane, asymptomatyczne trzecie zęby trzonowe niewykazujące ryzyka uszkodzenia sąsiedniego zęba oraz niekolidujące z ortodontycznym planem leczenia nie muszą być usuwane [19]. W przypadku wystąpienia

jakichkolwiek z opisanych poniżej wskazań należy rozważyć korzyści i ewentualne ryzyko powikłań związane z ekstrakcją zatrzymanego zęba.

Wskazania do ekstrakcji zatrzymanych trzecich trzonowców dolnych to:

- 1) wskazania profilaktyczne
 - a) brak funkcjonalnego zaangażowania zęba w czynność żucia,
 - b) niewłaściwa budowa lub wielkość zęba,
 - c) eliminacja ryzyka powstania potencjalnych problemów zdrowotnych w przypadku pozostawienia zęba w jamie ustnej,
- 2) wskazania lecznicze
 - a) chirurgiczne

– epizody (zwłaszcza powtarzające się) utrudnionego wyrzynania (*dentitio difficilis*)

Należą one do najczęstszych wskazań do ekstrakcji częściowo zatrzymanych trzecich zębów trzonowych [20]. Spowodowane są występowaniem stanów zapalnych w otaczających częściowo koronę zęba tkankach miękkich nadkażanych florą bakteryjną z jamy ustnej. Do wystąpienia *dentitio difficilis* predysponują zęby zaliczane w klasyfikacji Pella i Gregory'ego do grupy A.

Do objawów utrudnionego wyrzynania należy ból i obrzęk w okolicy zatrzymanego zęba promieniujący do okolicznych struktur anatomicznych. Objawami towarzyszącymi są: często nieprzyjemny zapach z jamy ustnej, ropny posmak wydostającej się spod kaptura dziąsłowego wydzielin, szczękocisk i bolesność przy przełykaniu. Może wystąpić również podwyższona temperatura ciała oraz powiększone węzły chłonne (głównie podżuchwowe grupy C).

Istnieje wiele metod leczenia objawów utrudnionego wyrzynania, które różnią się zależnie od preferencji i doświadczenia operatorów. Wynika to niestety z braku powszechnie przyjętych algorytmów postępowania. Zalicza się do nich metody niechirurgiczne, takie jak poprawa higieny jamy ustnej i płukanie przestrzeni pod kapturkiem roztworami chlorheksydyny, wody utlenionej lub w przypadku praktyki przyjętej w ambulatorium Poradni Chirurgii Stomatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego we Wrocławiu – płukanie roztworami dwuwęglanu sodu (*natrium bicarbonicum*) i metronidazolu. Zaleca się również farmakoterapię przeciwbólową, w przypadku zaś wystąpienia objawów ogólnoustrojowych antybiotykoterapię pod postacią amoksyliny 500 mg co 8 godz. przez 5 dni lub metronidazolu 400 mg co 8 godz., również przez okres 5 dni. W przypadku stwierdzonej alergii na penicyliny można rozważyć podanie erytromycyny [21] lub klindamycyny [22].

Do metod chirurgicznych leczenia utrudnionego wyrzynania zalicza się usunięcie kapturka dziąsłowego pokrywającego częściowo zatrzymany ząb. Procedurę tę przeprowadza się w nasiękowym znieczuleniu miejscowym za pomocą lasera, kauteryzacji, ablacji prądem lub skalpelem na ostro. Kolejnym zabiegiem jest osteotomia kości pokrywającej koronę częściowo zatrzymanego zęba, co może przyspieszyć proces wyrzynania. Zabiegi te jednak wykonuje się jedynie w przypadku prawidłowo ustawionych zębów, których pozostawienie w jamie ustnej jest możliwe. W innym przypadku jedynym rozsądnym rozwiązaniem eliminującym nawracające epizody *dentio difficilis* jest ekstrakcja zęba zatrzymanego, którą należy wykonać jak najszybciej celem uniknięcia ewentualnych powikłań infekcyjnych. Również ekstrakcja zęba antagonistycznego może być pewnego rodzaju rozwiązaniem problemu, w przypadku gdy głównym czynnikiem wywołującym powyżej opisane dolegliwości jest uraz mechaniczny i nagryzanie [21];

- zęby z obecnymi zmianami okołowierzchołkowymi lub okołokoronowymi, w tym zmianami związanymi z mieszkami zębowymi, którego prawidłowa szerokość powinna wynosić ok. 0,5 mm (torbiel zawiązkowa, guzy zębopochodne)

Przewlekłe drażniony w wyniku nawracających infekcji lub urazów mechanicznych mieszek zębowy (przypadku zębów zatrzymanych nieulegający całkowitemu zanikowi) ulega przerostowi, co w przypadku osiągnięcia 3-4 mm może świadczyć o obecności rosnącej torbieli zawiązkowej. Ta z kolei może ulec transformacji w kierunku keratocysty (OKC – *odontogenic keratocyst*) lub szkliwiaka jednokomorowego, rzadziej w kierunku raka płaskonabłonkowego lub wewnątrzkościowego raka śluzowo-naskórkowego [23].

- zęby, których obecność koliduje z prawidłowym przebiegiem leczenia ortodontycznego, zwłaszcza w przypadku progenii, przy której zabiegi operacyjne prowadzone są na żuchwie w okolicy trzecich zębów trzonowych,
- celem wykorzystania w procesie autotransplantacji jako dawca,
- zęby tkwiące w szparze złamania lub utrudniające repozycję pękniętych fragmentów,

b) ortodontyczne

- brak miejsca w łuku lub nieprawidłowe ustawienie zęba zatrzymanego,
- w przypadku, gdy ząb nie osiągnie płaszczyzny zgryzu,
- gdy podejrzewa się lub już występują objawy stłoczenia wtórnego zębów siecznych,

- jako alternatywa dla ekstrakcji zębów przedtrzonowych lub pozostałych zębów trzonowych,
 - celem wykonania dystalizacji TZT,
- c) inne
- nacisk na ząb sąsiedni mogący wywołać lub wywołujący resorpcję zewnętrzną
- Bezbolesny proces niszczenia korzenia na skutek nacisku wywołującego stan zapalny, który zazwyczaj daje pierwsze objawy, gdy resorpcja zewnętrzna dochodzi do komory/kanałów i wywołuje zapalenie miazgi lub tkanek OKW. Najczęściej występuje przy zębach żuchwy w przypadku mezialnokątowego lub horyzontalnego typu retencji, wykrywana zazwyczaj przypadkowo na zdjęciach OPG lub CBCT. Leczenie z wyboru zależy od zaawansowania oraz umiejscowienia zmiany i polega na leczeniu zachowawczym, kanałowym lub ekstrakcji zęba [24].
- próchnica w koronie zęba zatrzymanego lub na powierzchni dystalnej zęba sąsiedniego, zwłaszcza w przypadku częściowo zatrzymanych zębów, przy których gromadzące się resztki pokarmowe oraz płyta nazębna zalegają długi czas, co wynika z trudności w odpowiedniej higienie tych miejsc, a obecność przykrywającego ząb dziąsła ogranicza lub uniemożliwia wykonanie leczenia zachowawczego,
 - wystąpienie kieszeni kostnych – zazwyczaj bezobjawowych, co świadczy o prawidłowo działającym układzie immunologicznym oraz odpowiedniej higienie jamy ustnej, jednakże obecność kieszeni stanowi potencjalne ognisko zębopochodne, które należy wyeliminować,
 - przewlekłe drażnienie wywołane nieprawidłowym położeniem zęba – zęby częściowo zatrzymane często powodują przewlekłe drażnienie okolicznych tkanek poprzez przygryzanie np. błony śluzowej policzka lub przykrywającego je kaptura dziąsłowego, co zwiększa ryzyko nowotworzenia w miejscu przewlekłego urazu,
 - występowanie dolegliwości bólowych w obrębie głowy niewyjaśnionego pochodzenia lub uczucia ucisku w obrębie twarzy, kości szczęki i żuchwy.

2.1.5. Diagnostyka radiologiczna zębów zatrzymanych

Diagnostyka radiologiczna zatrzymanych zębów jest niezwykle ważnym elementem zarówno w profilaktyce, jak i w planowaniu leczenia chirurgicznego. Umożliwia ona dobór odpowiedniej techniki ekstrakcyjnej, oszacowanie ewentualnych czynników ryzyka związanych z ekstrakcją, a co za tym idzie – minimalizację ryzyka powstania powikłań poekstrakcyjnych. W diagnostyce radiologicznej zębów zatrzymanych wykorzystuje się zdjęcia zębowe, zgryzo-

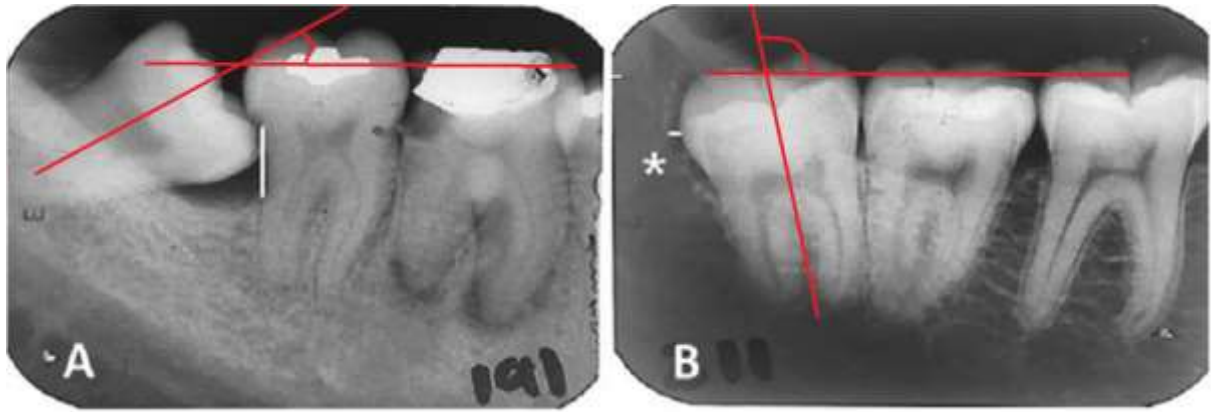
we, pantomograficzne, cefalometryczne i CBCT. W przypadku zatrzymanych trzecich zębów trzonowych rutynowo wykorzystuje się zdjęcia pantomograficzne, w przypadku zaś konieczności poszerzenia diagnostyki (np. bliskiej odległości korzeni zęba od nerwu zębodołowego dolnego lub zatoki szczękowej) niezastąpione jest wykonanie badania 3D pod postacią tomografii o wiązce stożkowej.

Analizując zdjęcie radiologiczne pod kątem zębów zatrzymanych, należy zwrócić szczególną uwagę na:

- budowę anatomiczną zatrzymanego zęba,
- stopień jego rozwoju,
- jego położenie względem płaszczyzn strzałkowej, czołowej i horyzontalnej,
- jego położenie względem otaczających struktur anatomicznych (np. zatoki szczękowej w przypadku górnych trzecich trzonowców, nerwu zębodołowego dolnego w przypadku dolnych trzecich trzonowców, nerwu przysiecznego i jamy nosowej w przypadku zębów nadliczbowych i zatrzymanych kłów górnych),
- wymiary mieszka zębowego,
- ewentualną przyczynę zatrzymania zęba (np. obecność przeszkody mechanicznej),
- szparę ozębną zatrzymanego zęba celem diagnostyki ankilozy.

Dysponując zdjęciem pantomograficznym pacjenta, można w łatwy sposób określić położenie zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego dolnego. Kąt utworzony między osią długą zatrzymanego zęba a powierzchnią zgryzową zębów dolnych informuje o:

- retencji pionowej – wartość kąta od 80° do 100° ,
- retencji poziomej – wartość kąta od 350° do 10° w przypadku korony zwróconej do przodu i od 170° do 190° w przypadku korony zwróconej dystalnie,
- retencji mezialnokątowej – wartość kąta od 10° do 80° ,
- retencji dystalnokątowej – wartość kąta od 100° do 170° ,
- retencji zęba w inwersji – pozostałe wartości kąta.



Ryc. 9. Kąt tworzony przez oś długą zęba zatrzymanego i powierzchnię zgryzową dolnych zębów. A (kąt ostry) – ustawienie mezjalnokątowe, B (kąt rozwarty) – ułożenie dystalnokątowe [25]

Dobrym sposobem oceny niedoboru miejsca dla trzeciego trzonowca dolnego pozostającego w relacji pionowej jest wyliczenie wskaźnika przestrzeni zatrzonowcowej *WPZ* ze wzoru:

$$WPZ = \frac{X}{Y},$$

gdzie: *WPZ* – wskaźnik przestrzeni zatrzonowcowej, *X* – szerokość przestrzeni zatrzonowcowej (określana przez punkt przecięcia linii wyznaczanych przez płaszczyznę zgryzu zęba zatrzymanego, styczną do powierzchni mezjalnej trzeciego zęba trzonowego i przedni brzeg gałęzi żuchwy), *Y* – największa szerokość zęba zatrzymanego.

O zbyt małej ilości miejsca dla trzeciego trzonowca można mówić, gdy $WPZ < 1$ [3].

Należy jednak pamiętać, że niezastąpionym narzędziem diagnostycznym w przypadku zatrzymanych, zwłaszcza skomplikowanych przypadków trzecich zębów trzonowych jest badanie CBCT umożliwiające najbardziej prawidłową ocenę ilości miejsca dla korony zatrzymanego zęba wraz z oceną jej morfologii [26]. Jest ono również nieodzownym elementem w procesie diagnostyki, planowania zabiegu oraz w ocenie złożoności i trudności, jakie może napotkać operator. Szczególnie sprawdza się w przypadkach, w których korzenie trzeciego zatrzymanego zęba trzonowego rzutują na zdjęciu pantomograficznym na kanał żuchwy. Wykonanie badania CBCT pozwala oszacować, a następnie zminimalizować ryzyko porażenia nerwu zębodołowego dolnego w trakcie zabiegu poprzez obranie odpowiedniej strategii ekstrakcji [27].

2.1.6. Ekstrakcja zatrzymanego trzeciego zęba trzonowego – procedura chirurgiczna

Zabiegi chirurgicznego usunięcia TZT należą do najtrudniejszych zbiegów przeprowadzanych na wyrostku zębodołowym i powinny być wykonywane przez doświadczonych operatorów. Niejednokrotnie wiążą się one z koniecznością znoszenia kości (osteotomii) wyrostka i zawsze wymagają wykonania cięcia w zakresie okolicznych tkanek miękkich. Sam przebieg

ekstrakcji różni się bowiem znacząco w zależności od przypadku klinicznego, którego różnorodność wynika z bardzo zmiennej budowy morfologicznej koron i korzeni ósemek, ich położenia w kości wyrostka zębodołowego, a także innych zmiennych, które mogą utrudniać proces ekstrakcji, takich jak wąskie rozwarcie ust pacjenta w trakcie zabiegu lub niepodatne, silnie napięte mięśnie policzków. Powyższe czynniki niejednokrotnie wymuszają na operatorze konieczność kreatywnego, nieszablonowego myślenia i umiejętność dostosowania techniki zabiegu do warunków klinicznych.

Po wcześniejszej wnikliwej analizie zdjęcia pantomograficznego lub obrazowania CBCT zabieg powinien się rozpocząć od miejscowego znieczulenia przewodowego okolicznych tkanek jedną z wybranych metod znieczulenia przewodowego, którego zakres działania obejmuje nerw językowy, zębodołowy dolny i policzkowy. Następnie wykonuje się cięcie uwalniające na gałęzi żuchwy, przechodząc przez szczyt wyrostka nieco na zewnątrz od linii skośnej w przypadku całkowicie zatrzymanego zęba lub prowadząc skalpel przez kieszonkę strony policzkowej częściowo zatrzymanego zęba, dochodząc do powierzchni mezialnej drugiego zęba trzonowego. Ostrze zawsze prowadzi się po kości, ponieważ celem jest odwarstwienie pełnego płata śluzówkowo-okostnowego. W zależności od warunków klinicznych i konieczności większej mobilizacji płata cięcie można przedłużyć zarówno na gałęzi żuchwy, jak i do powierzchni mezialnej pierwszego zęba trzonowego. Można również przeprowadzić cięcie jedynie do wysokości dystalnego korzenia drugiego zęba trzonowego, gdzie wykonuje się cięcie uwalniające skierowane w stronę dna przedsionka. Należy przy tym uważać na tętnicę policzkową, której naruszenie wydłuża i utrudnia proces ekstrakcji. Istnieje również metoda preparacji płata z ominięciem brodawek, gdy cięcie prowadzi się przez kieszonki i podstawy brodawek dziąsłowych.

Po odwarstwieniu płata pełnej grubości w przypadku zębów całkowicie zatrzymanych lub ustawionych mezialnokątowo należy znosić kość różyczką na prostnicy w chłodzeniu wodnym, zaczynając od powierzchni okluzyjnej, następnie policzkowo, a w razie potrzeby także dystalnie. W przypadku zębów częściowo zatrzymanych ustawionych pionowo oraz lekko dystalnie warto podjąć próbę ekstrakcji bez osteotomii, przechodząc bezpośrednio do użycia luksatorów i dźwigni. Zęby z rozbudowanym systemem korzeniowym ustawione poziomo, mocno mezialno- lub dystalnokątowo wymagają dodatkowo separacji koronowo-korzeniowej. Należy w takim przypadku prowadzić wiertło w okolicy szyjki zęba, następnie dźwignię wprowadzić do szpary separacji oraz lekkim ruchem półrotacyjnym doprowadzić do oddzielenia korony od korzeni (charakterystyczny dźwięk przypominający kliknięcie myszki komputerowej), usunąć koronę zęba, a następnie korzenie, które w miarę potrzeby można również

rozseparować, co zmniejsza traumatyczność zabiegu. Następnie należy przepłukać zębodoł oraz przestrzeń pod płatem roztworem soli fizjologicznej celem pozbycia się ewentualnych opłóków kości powstałych w trakcie używania narzędzi rotacyjnych, sprawdzić wzrokowo integralność ścian kostnych, łyżeczką kostną skontrolować i oczyścić ściany zębodołu, usunąć pozostały po ekstrakcji mieszek zębowy oraz tkankę ziarninową wypełniającą kieszeń kostną. Etap ten najlepiej wykonać na tępo np. łyżeczką kostną, bez użycia ostrza. Szczególną uwagę na prawidłowe oczyszczenie zębodołu należy zwrócić w przypadku częściowo zatrzymanych trzecich dolnych trzonowców ustawionych w pozycji mezjalnokątowej – na dystalnej ścianie drugiego trzonowca, zwłaszcza w przypadku niejednokrotnie nawracających epizodów utrudnionego wyrzynania występuje tkanka ziarninowa, którą należy usunąć doszczętnie. Zabieg kończy się szyciem rany pozabiegowej. Zaleca się użycie nici nieresorbowalnych 5/0 lub 6/0 oraz szczelne zamknięcie rany celem minimalizacji kontaktu gojących się tkanek ze środowiskiem jamy ustnej. Po zakończonym zabiegu warto wykonać również adaptację płata poprzez uciśnięcie płata do kości, co usuwa nadmiar obecnej pod okostną krwi. Założone szwy należy usunąć po 8-10 dniach [6].



Ryc. 10. Zestaw narzędzi chirurgicznych do ekstrakcji TZT dolnych

2.1.7. Powikłania po zbiegu chirurgicznego usunięcia trzeciego zęba trzonowego dolnego

Jak po każdej interwencji chirurgicznej ekstrakcji zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych niosą ze sobą ryzyko wystąpienia szeregu powikłań. Wpływ na ich występowanie mają takie czynniki, jak wiek pacjenta, głębokość zatrzymania oraz relacja korzeni zęba zatrzymanego względem kanału żuchwy. Przyjmuje się, że optymalnym wiekiem na ekstrakcję ww. zębów jest 25.-26. rok życia, a zwiększenie wieku o rok zwiększa szanse na uszkodzenie nerwu zębodołowego dolnego o 6,9%. Wraz z wiekiem rośnie bowiem twardość kości, zmniejsza się jej elastyczność i obniża zdolność organizmu do regeneracji, co utrudnia ekstrakcję i wydłuża rekonwalescencję pozabiegową. Głębokie zatrzymanie zęba w tkankach twardych również ma wpływ na poziom trudności ekstrakcji: szacuje się, że pograżenie w kości zęba o 1 mm skutkuje 3 razy trudniejszą ekstrakcją [28]. Do czynników mogących wywierać wpływ na wystąpienie powikłań zalicza się również stan ogólny zdrowia, przyjmowanie doustnej antykoncepcji, palenie wyrobów tytoniowych, złą higienę jamy ustnej, czas i technikę zabiegu, doświadczenie operatora, przedzabiegowe użycie płynów odkażających jamę ustną, antybiotykoterapię okołozabiegową i technikę znieczulenia.

Powikłaniami, jakimi najczęściej obarczone są zabiegi ekstrakcji zatrzymanych trzecich trzonowców, dolnych są:

1. Zapalenie zębodołu/suchy zębodół (*alveolar osteitis AO / alveolitis sicca dolorosa ASD*)
 - a) wynika z utraty lub nieuformowania się skrzepu w zębodole będącego naturalną barierą ochronną, co prowadzi do nadkażenia bakteryjnego zębodołu i podrażnienia zakończeń nerwowych,
 - b) rozwija się najczęściej w 2.-3. dobie od zabiegu,
 - c) częstość występowania waha się od 0,3% do 26%,
 - d) za etiologię uważa się utratę skrzepu oraz drażnienie zakończeń nerwowych zębodołu

W wyniku przedłużających się zabiegów chirurgicznych, w tym ekstrakcji zęba, dochodzi do wzmożonego wydzielania przez śródbłonek tkankowych aktywatorów plazminogenu, które wraz z urokinazą powodują aktywację i przejście plazminogenu w plazminę. Plazmina, rozkładając fibrynę stanowiącą rusztowanie skrzepu, wywołuje rozpad skrzepu (fibryrolizę). Nadmierna traumatyzacja tkanek zwiększa również wzmożoną aktywację kalikrein tkankowych należących do enzymów proteolitycznych. Wpływają one na kininogeny będące białkami tkankowymi, prowadząc do

uwolnienia z nich kinin. Kininy, depolaryzując nagie zakończenia nerwowe odsłoniętych ścian zębodołu, powodują powstawanie impulsów bólowych [29].

- e) do czynników ryzyka należą: zaawansowany wiek, płeć żeńska, doustne środki antykoncepcyjne, palenie tytoniu, ciężki i długi przebieg ekstrakcji oraz zapalenie okołokoronowe,
- f) zębodół wypełniają szarobrunatne, cuchnące masy składające się z resztek skrzepu i resztek pokarmowych,
- g) występuje kilka dni po ekstrakcji,
- h) objawia się silnym, pulsującym bólem, ściany zębodołu tkliwe przy palpacji,
- i) częstym objawem dodatkowym jest halitoza jamy ustnej,
- j) charakterystyczne jest otoczenie zębodołu, które nie wykazuje cech zapalnych,
- k) schemat leczenia jest niestety nieujednolicony i w dużej mierze zależy od preferencji lekarza lub jednostki medycznej

Zgodnie ze szkołą wrocławską w przypadku suchego zębodołu należy usunąć włóknik, nie należy łyżeczkować zębodołu. Następnie obficie płukać zębodół 3-procentowym dwuwęglanem sodu i metronidazolem, zakładając następnie do pustego zębodołu np. Nipas, Antalv, Aperyln. Zaleca się również biostymulację laserem o niskiej mocy, a całe leczenie powinno trwać 1-2 tygodnie.

2. Infekcja pozabiegowa / ropne zapalenie zębodołu

- a) częstość występowania waha się od 0,8% do 4,2% przypadków ekstrakcji trzecich zębów trzonowych,
- b) przyczyny można podzielić na miejscowe i ogólne:
 - miejscowe: pozostawienie ciał obcych w zębodole (resztek zęba, kamienia nazębnego) i ostrych brzegów wyrostka, niedoszczętne usunięcie zakażonej ziarniny zapalnej, rozwój infekcji na tle suchego zębodołu,
 - ogólne: zły stan zdrowia, niedobory odporności nabyte i wrodzone, niedożywienie, skłonności osobnicze,
- c) czynnikami mającymi wpływ na częstość występowania są: wiek, kąt, pod jakim zatrzymany jest ząb, konieczność znoszenia kości i separacji zęba, aktywna choroba przyzębia i zapalenie okołokoronowe, użycie antybiotyków, doświadczenie operatora oraz miejsce wykonania zabiegu (szpital, ambulatorium),
- d) objawy bardzo zbliżone do suchego zębodołu, z tą różnicą, że w przypadku infekcji okoliczne tkanki wykazują cechy stanu zapalnego,

- e) może szerzyć się na okoliczne przestrzenie anatomiczne, tzn. podżwaczową, policzkową, skrzydłowo-żuchwową, podżuchwową i przygardłową; dwie ostatnie są najbardziej niebezpieczne, ponieważ ich obrzęk może utrudnić proces oddychania. W przypadku braku ingerencji medycznej infekcja może się szerzyć na przestrzeń zagardłową, a następnie do śródpiersia, co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia,
- f) leczenie polega na toalecie zębodołu: płukaniu 3-procentowym dwuwęglanem sodu i metronidazolem oraz wyłóżeczkowaniu zębodołu w przypadku obecności ciał obcych, drenażu ropni i podaniu niesterydowych leków przeciwzapalnych oraz antybiotyków systemowo

Za antybiotyk pierwszego rzutu uważa się amoksyycylinę ze względu na szerokie spektrum działania względem mieszanej flory bakteryjnej. Dodatkowo może być użyty metronidazol ze względu na jego doskonałe działanie na bakterie beztlenowe. W przypadku uczulenia na penicyliny zaleca się lek drugiego rzutu – klindamycynę, której spektrum działania obejmuje bakterie tlenowe i beztlenowe.

3. Krwawienie/krwotok

- a) Częstość występowania waha się od 0,2% do 5,8%, według Chiapasco i wsp. [5], natomiast nadmierne krwawienie śródoperacyjne dotyczy 0,7%, pooperacyjne zaś 0,6% przypadków ekstrakcji trzecich trzonowców w żuchwie,
- b) większe prawdopodobieństwo krwawienia występuje u pacjentów starszych oraz przy ekstrakcji zębów położonych dystalnokątowo i głęboko zatrzymanych,
- c) podział krwawień:
 - ze względu na czas krwawienia: śródoperacyjne oraz pooperacyjne wczesne (do 24 godz.) lub późne (w 5. lub 6. dobie),
 - ze względu na etiologię: wynikające z przyczyn miejscowych lub spowodowane czynnikami ogólnoustrojowymi
 - ogólnoustrojowe – nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, miażdżyca, miesiączka, choroby wątroby, skazy krwotoczne: osoczowe (choroba von Willebrandta, hemofilia A lub B), płytkowe (małopłytkowość), naczyniowe,
 - miejscowe – wynikające z uszkodzenia naczyń przebiegających w tkankach operowanych,
 - ze względu na źródło krwawienia: mięszone, żyłne, tętnicze, kostne, z tkanek miękkich,
- d) leczenie dzieli się na miejscowe i ogólnoustrojowe
 - miejscowe

- niefarmakologiczne: lokalizacja źródła krwawienia, tamowanie przez ucisk, chłodny okład, miażdżenie kości okolicy przerwanego naczynia (w przypadku krwawień kostnych), szycie hemostatyczne rany, podkłucie lub podwiązanie naczynia,
- farmakologiczne: spongostan, gąbki kolagenowe, trombina, kwas traneksamowy,
- ogólnoustrojowe
 - farmakologiczne: kwas traneksamowy (p.o. 25 mg/kg m.c. 2 godz. przed ekstrakcją, następnie przez 7 dni w tej samej dawce), cyklonamina (p.o. 25 mg co 6 godz. lub i.m. 50 mg co 12 godz.; w obu przypadkach leczenie trwa 3 dni), kwas askorbinowy + rutozyd [14].

4. Obrzęk – stanowi jedno z głównych (poza bólem i szczękosciskiem) powikłań po ekstrakcji zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych

Uwalniane poekstrakcyjnie mediatory stanu zapalnego zwiększają przepuszczalność układu naczyniowego, co w efekcie prowadzi do rozprzestrzeniania się głównie poprzez mięśnie policzka i przestrzeń nadokostnową przesącza gromadzącego się w tkankach miękkich okolicy pooperacyjnej. Swoje maksimum osiąga po 48 godz. od zabiegu, stopniowo malejąc z czasem, żeby ustąpić całkowicie po około 7 dniach [30]. Złotym standardem w kontroli pooperacyjnego obrzęku jest stosownie chłodnych okładów przykładanych zewnątrzustnie do skóry w okolicy operowanej. Zabiegi takie powinny być przeprowadzane jedynie w 1. dobie od zabiegu, ponieważ zimno wpływa negatywnie na ukrwienie chłodzonej okolicy i tym samym utrudnia proces gojenia [31]. Nasilenie obrzęku może się zmniejszyć w przypadku pooperacyjnego naświetlania zewnątrzustnie i zewnątrzustnie LLLT (Low Level Laser Therapy) o długości fali 660-830 nm [32]. Zewnątrzustne jednorazowe zastosowanie lasera o długości fali 940 nm (0,5 W, 10 J/cm², fala ciągła, 20 s w każdym z 3 miejsc naświetlania) nie przynosi statystycznie dużej redukcji obrzęku pozabiegowego [33]. Również zastosowanie w dniu ekstrakcji podśluzówkowo iniekcji z glikokortykosteroidem (deksametazonem) zmniejsza obrzęk zarówno na wczesnych etapach gojenia, jak i w późniejszej fazie [34]. Podśluzówkowe podanie 4 mg deksametazonu ok. 1 godz. przed zabiegiem redukuje powstający obrzęk [35], a efekt nasila dodatkowe zastosowanie opisanej powyżej fotobiomodulacji o parametrach wiązki światła 4 J/cm² bezpośrednio po ekstrakcji [36]. Istnieje również możliwość podania deksametazonu dożylnie, ale w badaniach na 130 pacjentach podanych ekstrakcji trzeciego trzonowca nie wykazano statystycznie istotnej różnicy w

nasileniu obrzęku, szczękościsku i dolegliwości bólowych u pacjentów po zastosowaniu sterydu podśluzówkowo lub dożylnie [37]. Działanie przeciwzapalne, a co za tym idzie – również przeciwobrzękowe wykazuje ibuprofen w połączeniu z arginina. Podanie 1 godz. przed zabiegiem 600 mg ibuprofenu z 555 mg argininy wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne, przeciwobrzękowe i przeciwbólowe w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie ibuprofenu, a szczękościsk w drugiej dobie pozostaje zredukowany [38]. Dostyć nowatorskim sposobem przeciwdziałania powstającemu obrzęku jest *kinesiotaping*, czyli terapia z zastosowaniem plastrów. Pozabiegowe oklejenie taśmami kąta żuchwy, okolicy podżuchwowej i policzka redukuje powstający obrzęk o ok. 60%, jak też wpływa na jego szybsze ustąpienie (największa redukcja następowała w 2. dobie od zabiegu), co w związku z nieinwazyjnością oraz prostotą tego rozwiązania skłania do szerszego stosowania tej metody [39].

5. Szczękościsk – definiowany jest jako przedłużający się skurcz mięśni żucia, w efekcie czego wymiar międzysieczny przy maksymalnym rozwarciu szczęk wynosi nie więcej niż 40-45 mm. Podobnie jak w przypadku obrzęku jego szczyt wypada na 2. dzień od ekstrakcji, a ustąpienie objawów następuje po ok. 7 dniach. Do potencjalnych przyczyn indukujących powstanie szczękościsku należy zranienie i nadkażenie igłą mięśnia skrzydłowego przyśrodkowego (zwłaszcza przy wielokrotnej penetracji) oraz preparacja płata, którego zakres sięga poza kresę skośną zewnętrzną (zwłaszcza w przypadku naruszenia ciągłości otaczających mięśni, których naturalną reakcją jest przykurcz – stan ten nazywany jest „ochroną mięśnia”). Niekiedy wystąpienie odruchowego szczękościsku indukowane jest pogryzieniem przez pacjenta własnego języka lub policzka w wyniku działania znieczulenia. Czynnikiem predisponującym do występowania szczękościsku są ponadto: *pericoronitis* (zapalenie okołokoronowe), w przebiegu którego występuje stan zapalny okolicznych tkanek oraz silny ból, które w 1. i 2. dobie po zabiegu wpływają na znaczne ograniczenie rozwierania szczęk, dystalnokątowe ułożenie trzeciego zęba trzonowego dolnego oraz konieczność przeprowadzenia separacji koronowo-korzeniowej i osteotomii, co dotyczy zwłaszcza zębów zatrzymanych ustawionych poziomo. Po 7 dniach od zabiegu u większości pacjentów (85%) rozwieranie szczęk wraca do pierwotnych wartości przedzabiegowych, natomiast niewielki odsetek pacjentów doświadcza trwałej redukcji w zakresie rozwarcia szczęk (zwłaszcza w przypadkach, w których przedekstrakcyjnie można było odnotować *pericoronitis*). Również silny ból pozabiegowy można skorelować z nasileniem szczękościsku – w przypadkach,

w których pacjenci doświadczają silnych dolegliwości bólowych, odruchowo dochodzi do przykurczu mięśni żucia [40].

6. Uszkodzenie nerwu zębodołowego dolnego i językowego – powikłania te należą do wyjątkowo uciążliwych dla pacjentów, ponieważ okres ich utrzymywania się w przeważającej liczbie przypadków jest dłuższy niż utrzymanie pozostałych objawów ubocznych (powyżej tygodnia). Ze względu na etiologię można mówić o podrażnieniu, skaleczeniu lub całkowitym przerwaniu nerwu. W przypadku podrażnienia dochodzi najczęściej do ucisku nerwu w kanale poprzez powstający skrzep i obrzęknięte tkanki miękkie. Skaleczenie nerwu może być spowodowane igłą do iniekcji w trakcie znieczulenia przewodowego, przerwanie jest związane zazwyczaj z mechanicznym uszkodzeniem nerwu (przecięcie nerwu zębodołowego dolnego w trakcie separacji koronowo-korzeniowej lub przecięcie nerwu językowego w trakcie preparowania płata, w którym zbyt dojrzyczo wprowadzono cięcie uwalniające na gałęzi żuchwy)

a) uszkodzenie nerwu zębodołowego dolnego

Występuje dość rzadko, szacuje się, że dotyczy od 0,5% do 8% (średnio 5%) przypadków ekstrakcji trzecich trzonowców dolnych, z czego przeważająca część (96% przypadków) jest odwracalna i ustępuje samoistnie po upływie 1-2 miesięcy. Czynniki predysponującymi do uszkodzenia nerwu są: horyzontalne ułożenie zęba, całkowita retencja, osteotomia podczas zabiegu (zwłaszcza dystalnie od usuwanego zęba), wiek powyżej 21 lat (do 21. r.ż. szczyt korzeni pozostaje nadal w rozwoju, co zmniejsza ryzyko urazu nerwu; ponadto wraz z wiekiem zmniejszają się możliwości naprawcze organizmu oraz rośnie twardość kości, co wydłuża i utrudnia zabieg), wykonywanie zabiegu w znieczuleniu ogólnym (zależność ta nie jest do końca poznana, wiąże się ona prawdopodobnie z większym pośpiechem i traumatycznością zabiegów przeprowadzanych na nieprzytomnym pacjencie), zakrzywienie przebiegu kanału nerwu zębodołowego dolnego w okolicy przyszczytowej zęba lub zagięcie korzenia widoczne w badaniu ortopantomograficznym (należy podkreślić, że największą wartość diagnostyczną w przypadku sprawdzania relacji kanał żuchwy – korzeń zęba ma badanie CBCT), ból przy wyważaniu zęba z zębodołu (świadczy zazwyczaj o bliskiej relacji korzeń – nerw zębodołowy dolny i wynika z ucisku nerwu, który może zostać zmiażdżony),

b) uszkodzenie nerwu językowego

Częstość występowania dotyczy ok. 2% przypadków ekstrakcji chirurgicznych trzecich zębów trzonowych dolnych (badania przeprowadzone na grupie 1117 osób pod-

danych chirurgicznej ekstrakcji). Dochodzi do niego zazwyczaj w trakcie znieczulenia przewodowego poprzez zranienie igłą, przy cięciu uwalniającym na gałęzi żuchwy, które przeprowadzono zbyt dojęzykowo, przy niedelikatnym unoszeniu płata po stronie językowej lub w trakcie separacji koronowo-korzeniowej. Czynniki predysponujące do uszkodzenia nerwu językowego to głównie: niedoświadczenie operatora oraz dojęzykowe pochylenie korony zatrzymanego trzeciego trzonowca żuchwy [39-41].

7. Uszkodzenie przylegającego zęba – zazwyczaj powikłanie to związane jest z dużą siłą przykładaną do dystalnej powierzchni drugiego zęba trzonowego w trakcie wyważania trzeciego zęba trzonowego. Ryzyko rośnie również w przypadku konieczności użycia narzędzi rotacyjnych (kątnica z wiertłem do separacji, prostnica z różyczką), zwłaszcza w przypadku dystalnokątowego ustawienia zęba, którego korzenie uległy złamaniu i znajdują się w podcieniu tworzonym przez korzenie drugiego trzonowca. Czynniki predysponującymi są głównie: niedoświadczenie operatora lub jego zmęczenie czy też roztargnienie w trakcie zabiegu.
8. Złamanie żuchwy – występuje niezmiernie rzadko, częściej jako powikłanie pooperacyjne niż śródoperacyjne. Do przyczyn jego powstania można zaliczyć głębokie zatrzymanie TZT w kości żuchwy (klasa II i III, pozycja B lub C zgodnie z klasyfikacją Pella i Gregory’ego), stosowanie zbyt dużej siły w trakcie zabiegu, pozabiegowe przedwczesne kontakty okluzyjne i bruksizm (siły zgryzu działające na osłabioną strukturę żuchwy w miejscu usuniętego zęba mogą doprowadzić do złamania, do którego dochodzi najczęściej w okresie do 4 tygodni od zabiegu). Ponadto czynnikami ryzyka są również: płeć męska, wiek powyżej 40 lat (związany ze spowolnieniem procesów naprawczych, postępującym wraz z wiekiem zmniejszaniem się elastyczności kości, pojawianiem się osteoporozy oraz zwiększeniem trudności zabiegu, co wymaga zastosowania osteotomii dodatkowo osłabiającej strukturę żuchwy); złamanie pojawia się stosunkowo częściej przy zabiegach po stronie lewej pacjenta, co prawdopodobnie związane jest z gorszą widocznością operatora i koniecznością przeprowadzenia bardziej rozległej osteotomii [44].
9. Jatrogenne przemieszczenie zęba – dochodzi do niego najczęściej w przypadku ekstrakcji TZT ustawionego dojęzykowo z towarzyszącym ścienieniem blaszki korowej zębodołu od strony językowej, zwłaszcza w przypadkach odłamania wierzchołków korzeni i ich prób dalszego usunięcia. W przypadku nieumiejętnego operowania narzędziami może dojść do wtłoczenia fragmentu przez blaszkę zębodołu do przestrzeni podżu-

chwowej. W takiej sytuacji zaleca się wprowadzenie antybiotykoterapii oraz bezwzględnie usunięcie fragmentu ze względu na ryzyko przemieszczenia do przestrzeni znajdujących się głębiej, co stwarza ryzyko rozwoju zakażenia.

10. Aspiracja zęba – zdarza się najczęściej w momencie zwicnięcia zęba oraz jego przemieszczenia w stronę przełyku u pacjenta leżącego. Aspiracja może nastąpić zarówno do układu pokarmowego, jak i oddechowego. O ile w przypadku połknięcia zęba nie powinien on stanowić zagrożenia zdrowia dla pacjenta, aspiracja do dróg oddechowych jest poważnym powikłaniem i bezpośrednim zagrożeniem życia. W takim przypadku należy jak najszybciej posadzić pacjenta oraz nakłaniać do kaszlu, a w przypadku niepowodzenia zastosować rękoczyn Heimlicha.
11. Powikłania związane ze stawem skroniowo-żuchwowym – zazwyczaj są związane z poziomem trudności usunięcia zatrzymanego trzeciego trzonowca. Dłuższe trzymanie przez pacjenta szeroko rozwartych szczęk powoduje zmęczenie mięśni, jak też całego układu stomatognatycznego, co prowadzi do rozwoju problemów związanych ze stawem skroniowo-żuchwowym. Również nieprawidłowa technika ekstrakcyjna oraz stosowanie zbyt dużej siły w połączeniu z brakiem stabilizacji (podparcia zewnątrzustnego) żuchwy mogą być przyczyną urazów stawów skroniowo-żuchwowych. W niektórych przypadkach użycie zbyt dużej siły może doprowadzić do zwicnięcia żuchwy, co może występować częściej w przypadku pacjentów, u których wcześniej dochodziło do takich incydentów. Do czynników ryzyka powikłań związanych ze stawem można zaliczyć również wiek powyżej 21 lat, płeć żeńską (4 razy częściej raportowane problemy pozabiegowe ze stawem skroniowo-żuchwowym w porównaniu z mężczyznami) [45].

2.2. Mechanizm regeneracji zębodołu po ekstrakcji

W momencie ekstrakcji zęba rozpoczyna się naturalny proces mający na celu reparację uszkodzonych tkanek miękkich, jak też odbudowę tkanek twardych. W fizjologicznych warunkach przebiega ona w formie pięcioetapowej kaskady następujących po sobie złożonych procesów. W etapie pierwszym, bezpośrednio po usunięciu zęba, zębodoł wypełnia się krwią, która w przeciągu od kilku minut do kilku godzin formuje skrzep bogaty w trombocyty, neutrofile, limfocyty, makrofagi, mastocyty oraz m.in. białka morfogenetyczne BMP-2 i BMP-4. W procesie degranulacji mastocytów uwalniana jest z ich ziarnistości heparyna wpływająca na procesy osteo- i angiogenezy. Przez elementy morfotyczne krwi wydzielane są również

czynniki wzrostu, stymulujące angiogenezę także proliferacji fibroblastów i komórek pluripotencjalnych tkanki łącznej, takie jak: FGF, PDGF, TGF- β , BMP, IGF-I i II, CSF i VEGF. Następnie skrzep w czasie kolejnych 5 dni zamienia się w bogato unaczynioną tkankę ziarninową (etap drugi), która po 16 dniach zostaje zastąpiona tkanką łączną zawierającą liczne fibroblasty, kolagen i substancję podstawową (*ground substance*), wypełniającą 2/3 zębodołu w 21. dniu od usunięcia zęba (etap trzeci). Dzięki wspomnianym mediatorom i czynnikom wzrostowym komórki mezenchymalne i pluripotencjalne różnicują się w osteoblasty. W czwartym etapie tkanka ta ulega powolnej mineralizacji (powstaje osteoid), co po 6 tygodniach skutkuje wypełnieniem zębodołu beleczkami kostnymi (*bone trabeculae*). W piątym etapie trwającym do 35. dnia od ekstrakcji następuje pokrycie zębodołu tkanką nabłonkową, a po upływie 10 tygodni można mówić o wypełnieniu zębodołu niedojrzałą kością [43]. Powyższy proces skutkuje zmianami na poziomie zarówno tkanek miękkich, jak i twardych: dochodzi do zmniejszenia gęstości oraz ilości tkanki kostnej, czego efektem jest zanik wyrostka zębodołowego, a także okolicznych tkanek miękkich [44, 45]. Średni zanik wyrostka zębodołowego w wymiarze poziomym (od dokoronowego brzegu ściany policzkowej do dokoronowego brzegu ściany językowej zębodołu) po 6 miesiącach od ekstrakcji wynosił 4,56 mm, a pionowy (od dna zębodołu do dokoronowego brzegu ściany policzkowej wyrostka zębodołowego) 3,94 mm według Lekovica i wsp. [50], a według Camargo i wsp. [51]: 3,06 mm w wymiarze poziomym i 4 mm w wymiarze pionowym. Resorpcja wyrostka postępuje i już po 12 miesiącach sięga 50% początkowej szerokości według badań Schroppa i wsp. z 2003 r. [52].

2.3. Metody wspomaganej regeneracji zębodołu

2.3.1. Metody inżynierii tkankowej

W obecnych czasach, w których ubytki międzyzębowe są zastępowane uzupełnieniami protetycznymi lub implantoprotetycznymi, szczególnie istotna jest objętość, jak też jakość nowo powstałej kości i zregenerowanych tkanek miękkich pokrywających zębodół. Stąd klinicyści od lat dążą do opracowania schematów terapeutycznych mających na celu minimalizację zaniku objętości wyrostka zębodołowego [53]. Jedną z metod wykorzystywanych klinicznie w celu przyspieszenia regeneracji tkanek poekstrakcyjnych jest augmentacja zębodołu fibryną bogatopłytkową pozyskiwaną bezpośrednio przed zabiegiem z krwi pacjenta w proce-

się odwirowania lub biostymulacja laserami niskiej mocy (LLLT), a także połączenie obu powyższych metod [54, 55].

2.3.2. Koncentraty krwi, wirówki – podstawowe informacje, rys historyczny

Pierwszymi koncentratami uzyskiwanymi z osocza były wprowadzone pod koniec lat 70. XX w. w Europie tkankowe kleje fibrynowe. Ich wykorzystanie indukowało powstanie końcowego produktu koagulacji krwi, a mianowicie skrzepu fibrynowego. Znalazły one zastosowanie w łączeniu i uszczelnianiu brzegów ran, jako środek agregujący cząsteczki biomateriału przy zabiegach augmentacyjnych kości oraz do uzyskania powierzchniowej homeostazy. Uzyskiwane były ze stężonego preparatu białek osocza dawców pod postacią 2 komponentów: koncentratu trombiny rozpuszczonej w niestężonym roztworze chlorku wapnia oraz fibrynogenu/fibronektynie/czynnika XIII rozpuszczonym w antyfibrynolitycznym roztworze aprotyniny. Nierozpuszczalna w wodzie matryca fibrynowa stanowiąca rusztowanie skrzepu powstaje w wyniku aktywacji czynnika XIII, który katalizuje w obecności jonów Ca^{2+} tworzenie się wiązań krzyżowych między cząsteczkami fibryny. Preparaty te stanowiły krok miłowy w zastosowaniu preparatów krwiopochodnych w medycynie, lecz miały niestety dużą wadę: pozyskiwane komercyjnie z krwi dawców niosły ze sobą ryzyko zakażenia biorcy patogenami krwiopochodnymi (np. wirusami zapalenia wątroby typu B lub C). W związku z tym naukowcy poszukiwali rozwiązania eliminującego udział dawców w procesie produkcji klei tkankowych. Jednym z nich było pozyskiwanie klei tkankowych z osocza własnego pacjenta z zastosowaniem trombiny bydlęcej, lecz jej użycie niekorzystnie wpływało na proces produkcji poprzez zmniejszenie powtarzalności właściwości fizycznych (np. lepkośćprężystych) otrzymywanych preparatów [56].

Przełomem w dziedzinie użycia krwiopochodnych koncentratów płytkowych stało się opracowanie w 1998 r. przez Marxa i wsp. metody pozyskiwania plazmy bogatopłytkowej PRP (*platelet-rich plasma*). Proces jej uzyskania polegał na odwirowaniu z prędkością 5600 obr./s od 400 ml do 450 ml pełnej krwi pacjenta z dodatkiem dekstrozy cytrynianowo-fosforanowej. Efektem centryfugacji był 3-warstwowy produkt zawierający warstwę najniższą składającą się z czerwonych krwinek, pośrednią właściwą warstwę PRP (tzw. kożuszek leukocyarno-płytkowy) i najwyższą warstwę PPP (plazmy ubogopłytkowej – *platelet-poor plasma*), którą zbierano i odrzucano. Pozostały preparat poddawano ponownej centryfugacji z prędkością 2400 obr./min, co miało na celu precyzyjną separację czerwonych krwinek od PRP. Następnie do strzykawkę o pojemności 10 ml pobierano po 6 ml PRP i dodawano 1 ml 10-procentowego chlorku wapnia zmieszanego z trombiną bydlęcą celem rozpoczęcia procesu koagulacji i mieszano przez 6-10 s, czego efektem było uzyskanie właściwego preparatu PRP o konsystencji żelu [2].

Modyfikację schematu uzyskania PRP zaproponowali w 2013 r. Jo i wsp. [57]. Proces rozpoczął się od wirowania 9 ml krwi obwodowej pacjenta z prędkością 900 obr./min przez 5 min, czego efektem był 3-warstwowy roztwór składający się z najniższej warstwy czerwonych i białych krwinek, środkowej warstwy kożuszka leukocytno-płytkowego (PRP) i górnej warstwy PPP. Kolejny krok polegał na zebraniu warstw PPP i PRP oraz poddaniu ich kolejnemu procesowi centryfugacji z prędkością 1500 obr./min przez 15 min. Następnie górną warstwę PPP usuwano, w probówce zaś pozostawało 2 ml PRP, do którego dodawało się 0,2 ml 10-procentowego glukonianu wapnia. Efektem końcowym był żel, w którym stężenie płytek było 4,2 razy większe niż stężenie płytek we krwi obwodowej.

Kolejną modyfikację koncentratu z krwi wchodzącego w skład rodziny PRP zaproponowali również Anitua i wsp. [58, 59]. Koncentrat fibryny o nazwie PRGF (*plasma rich in growth factors*) powstawał poprzez 8-minutowe odwirowanie w plastikowych probówkach 5 ml krwi pacjenta z prędkością 1850 obr./min. Jako antykoagulant Anitua zaproponował cytrynian sodu. Efektem wirowania jest roztwór, w którym zauważalne są 3 warstwy: dolna tworzona przez czerwone krwinki, środkowa zwana kożuszką leukocytno-płytkową i górna składająca się z pozbawionej komórek plazmy, w której można empirycznie wyróżnić 2 warstwy: dolną bogatą w czynniki wzrostu (PRGF) i górną o znacznie mniejszym ich stężeniu (PPGF). Kolejnym krokiem było zebranie ze wszystkich odwirowanych probówek warstwy PRGF i umieszczenie ich w jednej zbiorczej probówce wraz z dodatkiem indukującego krzepnięcie chlorku wapnia, co po 15-20 min dało PRGF o konsystencji żelu. Preparat ten poza brakiem konieczności użycia preparatów odzwierzęcych (nie jest wykorzystywana trombina bydlęca) nie zawiera w swoim składzie ani erytrocytów, ani leukocytów. W związku z tym aplikacja preparatu w obręb gojących się tkanek nie niesie ze sobą ryzyka zaburzenia gojenia w wyniku produkowanych przez neutrofile wielojądrowe metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej MMP-8 i MMP-9 ani wolnych rodników (aktywnych form tlenu i azotu) uszkadzających nie tylko szkodliwe mikroorganizmy, ale też komórki okolicznych tkanek.

Powyższe preparaty należące do rodziny PRP tworzą pierwszą generację koncentratów płytkowych. Niewątpliwie były one prekursorami preparatów wspomagających regenerację tkanek opartą na koncentraty krwi. Niestety nie są jednak pozbawione wad. Proces ich uzyskania w większości przypadków opierał się na podwójnym wirowaniu, ponadto wymagały one stosowania antykoagulantów, koagulantów i trombiny bydlęcej mogącej być powodem wystąpienia koagulopatii związanych z tworzeniem przeciwciał skierowanych do walki z trombiną oraz czynnikami krzepnięcia V i XI [60].

Przełomowym odkryciem okazało się opracowanie przez Choukrouna w 2001 r. protokołu uzyskania PRF (*platelet-rich fibrin*), który charakteryzował się zarówno prostotą wykonania, jak i brakiem konieczności stosowania jakichkolwiek dodatków. W pierwotnym założeniu krew pacjenta pobierana była do plastikowych probówek o objętości 10 ml pokrytych od wewnątrz szkłem i poddawana 10-minutowemu odwirowaniu z prędkością 3000 obr./min. Pod wpływem kontaktu krwi ze szklaną powierzchnią aktywowała się kaskada krzepnięcia napędzana przez autogenną trombinę znajdującą się we krwi pacjenta, dzięki której w trakcie wirowania rozpuszczalny fibrynogen zajmujący górną część probówki przekształcał się w nierozpuszczalny skrzep fibrynowy w części środkowej, w którym pomiędzy włóknami fibryny pozostawały uwięzione czynniki wzrostu, płytki krwi i leukocyty. Powyżej skrzepu zauważalna była plazma ubogopłytkowa w formie płynnej, natomiast dolną część stanowiła warstwa erytrocytów [60-62].

Pierwotną modyfikację PRF stanowił L-PRF (*leukocyte- and platelet-rich fibrin*), który charakteryzował się parametrami wirowania ustawionymi na 2700 obr./min z czasem wirowania 12 min [63, 64].

Drugą generację koncentratów krwi tworzą – poza wymienionym PRF – Vivostat PRF, płynny i-PRF, T-PRF, PRFM, A-PRF, A-PRF+ i CGF. Część autorów utrzymuje jednak, że ze względu na odmienną procedurę uzyskiwania CGF zalicza się do trzeciej generacji preparatów [66].

1. Vivostat PRF jest pozyskiwany w procesie wirowania trwającego 26 min przy zastosowaniu wirówki Vivostat Processor Unit z parametrami ustawionymi poprzez wybór programu „płytki”. W wyniku centryfugacji uzyskuje się 6 ml preparatu, a proces nie wymaga użycia trombiny [67].
2. i-PRF (*injectable platelet-rich fibrin*) to płynna postać skoncentrowanej fibryny uzyskiwana w probówkach z tworzywa sztucznego w procesie centryfugacji 10 ml krwi pacjenta z prędkością 700 obr./min przez 3 min. W procesie nie używa się antykoagulantów [68].
3. T-PRF (*titanium-prepared platelet-rich fibrin*) to fibryna otrzymywana w tytanowych probówkach o objętości 10 ml, również bez użycia antykoagulantów ani substancji koagulujących. Parametry wirowania to 15 min z prędkością 3500 obr./min [69].
4. PRFM (*platelet-rich fibrin matrix*) to proces pozyskiwania fibryny bogatopłytkowej bez zastosowania trombiny bydlęcej, wymagający jednak 2-etapowego procesu wirowania. W pierwszym etapie krew pacjenta odwirowywana jest z małą prędkością w probówkach o objętości 9 ml z dodatkiem cytrynianu sodu, czego efektem jest separacja białek

osocza i trombocytów od czerwonych krwinek. W drugim etapie wirowania rozpuszczalny fibrynogen w obecności CaCl_2 przekształca się w usieciowany skrzep fibrynowy z uwiecznionymi między włóknami m.in. płytkami krwi [70].

Po 13 latach od swojego odkrycia Choukroun i Ghanaati (2014) zaproponowali zmianę w schemacie otrzymywania koncentratów fibryny bogatopłytkowej, nazywając nowy produkt A-PRF (*advanced platelet-rich fibrin*). W oryginalnym protokole z 2001 r. stosowano plastikowe probówki pokryte wewnątrz warstwą szkła, w A-PRF krew pobierano do szklanych probówek próżniowych o objętości 10 ml i poddawano odwirowaniu przez 14 min z prędkością 1500 obr./min. Zmniejszenie szybkości wirowania z 3000 obrotów do 1500 i wydłużenie czasu z 10 min do 15 min skutkowało zwiększeniem ilości neutrofilów w skrzepie fibrynowym, których produkty degranulacji, oddziałując na monocyty, powodowały ich różnicowanie w makrofagi. Natomiast makrofagi, posiadając w swoich ziarnistościach m.in. czynniki wzrostu, mogły akcelerować procesy reparacyjne zarówno tkanek miękkich, jak i twardych [71].

Powyższy protokół zmodyfikowali i przedstawili w 2017 r. – również we współpracy z Choukrounem – Fujioka-Kobayashi i wsp., określając swój koncentrat fibryny nazwą A-PRF+. Probówki pozostały bez zmian (szklane, 10 ml), natomiast redukcji uległ zarówno czas wirowania (z 14 min do 8 min), jak i prędkość wirowania (z 1500 obr./min do 1300 obr/min). Badania *in vitro* wykazały, że redukcja powyższych parametrów zwiększyła stężenie czynników wzrostu (PDGF, TGF- β), a także kolagenu typu 1 i leukocytów w A-PRF+ w stosunku do A-PRF [72].

Odmienne koncepcja Sacco z 2006 r. uzyskania koncentratów z krwi własnej pacjenta została przybliżona w 2011 r. pod kątem właściwości biologicznych i budowy histologicznej skrzepu przez Rodellę i wsp. Krew pobiera się do szklanych probówek próżniowych o objętości 10 ml i odwirowuje w wirówce Silfradent Medifuge MF200. Proces centryfugacji w przypadku CGF jest następujący: 30 s przyspieszania, 2 min wirowania z prędkością 2700 RPM, 4 min wirowania z prędkością 2400 RPM, 4 min z prędkością 2700 RPM, 3 min z prędkością 3000 RPM, 36 s zwalniania aż do pełnego zatrzymania. Przyjmuje się, że poza płytkami krwi, leukocytami i czynnikami wzrostu zawierają one w swojej budowie komórki macierzyste CD34+, w większości tracone podczas procesu wirowania w przypadku innych protokołów [73].

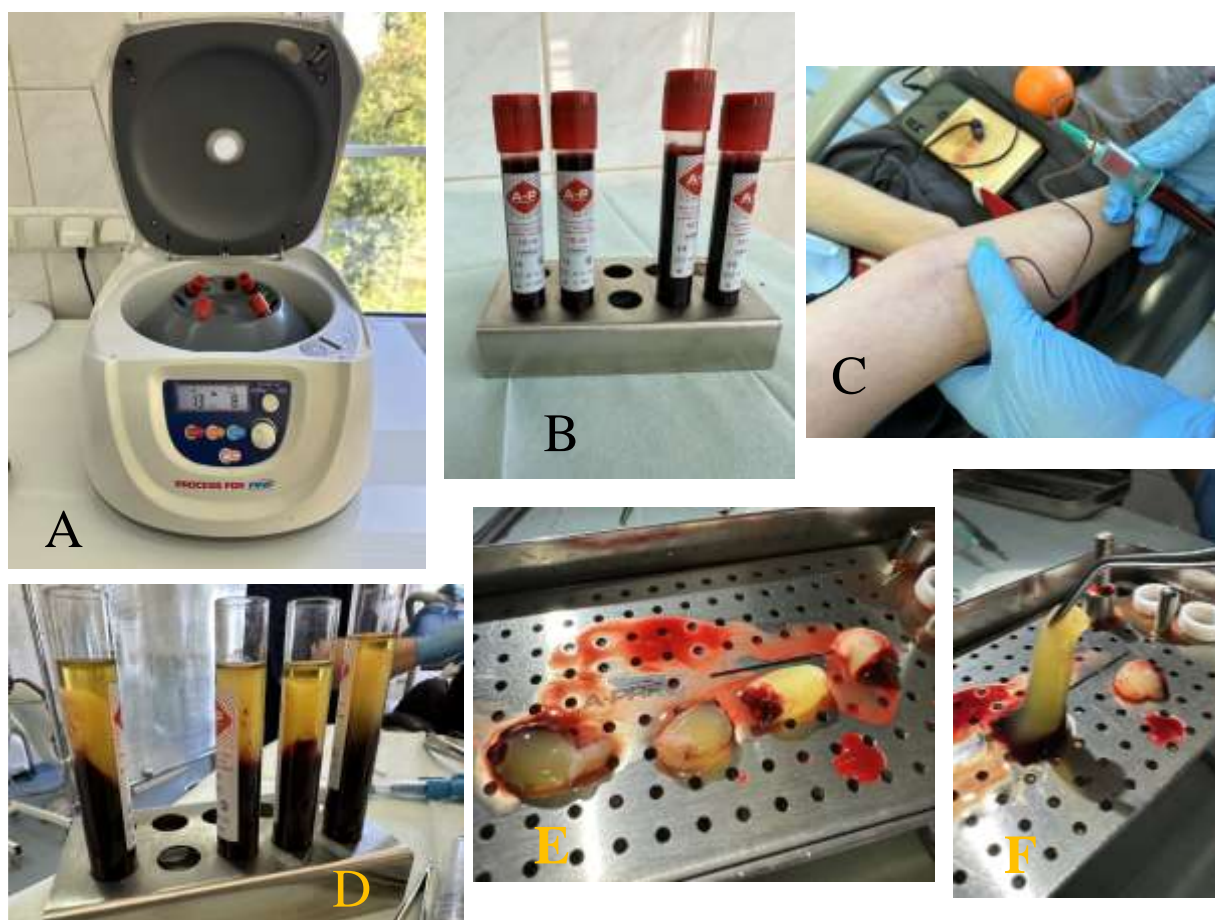
2.3.3. A-PRF

A-PRF – biomateriał stosowany w nowoczesnych metodach inżynierii tkankowej, został opracowany w celu przyspieszenia procesu gojenia w miejscu aplikacji. Podczas procesu wirowania nie stosuje się żadnych dodatków aktywujących krzepnięcie, a efektem wirowania są 3 odrębne warstwy zauważalne w probówce, idąc od spodu: warstwa czerwonych krwinek, skrzep fibrynowy PRF z jego dolną warstwą znajdującą się bezpośrednio przy warstwie czerwonych krwinek nazywaną kożuszką płytkowo-leukocytarną (najwyższe stężenie białych krwinek i płytek krwi) oraz warstwa osocza bezkomórkowego znajdującego się najwyżej [61, 71]. Skrzep fibrynowy powstały podczas wytwarzania konwencjonalnego PRF lub jego modyfikacji A-PRF jest trójwymiarowym rusztowaniem, które zastępuje macierz zewnątrzkomórkową w procesie regeneracji komórek i nowo powstałego układu naczyniowego. Płytki krwi, limfocyty B i T, monocyty, komórki macierzyste i neutrofile uwięzione pomiędzy włóknami fibryny, a także powoli uwalniane i znajdujące się w wyższym stężeniu (w stosunku do krwi obwodowej) czynniki wzrostu, takie jak TGF- β 1, PDGF i VEGF, odgrywają znaczącą rolę w gojeniu. Jak wspomniano powyżej, neutrofile wpływają na różnicowanie monocytów i ich transformację w makrofagi, a uwalniane z ich ziarnistości czynniki wzrostu mogą pozytywnie wpływać na regenerację tkanek miękkich i kości [60, 63, 70]. W rezultacie, podobnie jak inne preparaty drugiej generacji, A-PRF cieszy się dużą renomą wśród lekarzy na całym świecie i jest stosowany w zabiegach rekonstrukcyjnych na przyzębiu [74], implantacji oraz podnoszenia dna zatoki szczękowej [75], leczenia suchego zębodołu [76], w przebiegu leczenia urazów narządu ruchu [77] i wielu innych dziedzinach medycyny.

Jak każda interwencja medyczna ekstrakcyjne zatrzymanych TZT żuchwy niosą ze sobą ryzyko powikłań, które zostały opisane powyżej. Ponadto z procesem ekstrakcji wiąże się dyskomfort pooperacyjny, obrzęk otaczających tkanek, szczękościsk i w rzadkich przypadkach wzmożone krwawienie [78]. Aby zminimalizować negatywne skutki tych zabiegów, badacze oraz klinicyści nie ustają w poszukiwaniach lepszych i skuteczniejszych, a jednocześnie łatwych w użyciu i niedrogich technik leczenia zębodołów poekstrakcyjnych w celu ograniczenia niepożądanych efektów ubocznych. Wśród nich pojawiły się takie koncentraty krwi jak A-PRF i CGF, uzyskane z krwi pacjenta bezpośrednio przed operacją.

W aktualnym piśmiennictwie wiele publikacji opisuje pozytywny wpływ A-PRF i CGF na gojenie zębodołów poekstrakcyjnych poprzez wzmocnienie aktywności osteoblastów, a także wzmożone uwalnianie takich czynników wzrostu, jak TGF-1, PDGF, VEGF, z uwięzionych między włóknami fibryny płytek krwi, limfocytów B i T, monocytów i neutrofilii, przyspie-

szając tym samym angiogenezę oraz procesy naprawcze tkanek miękkich oraz tkanki kostnej [64, 71, 79].



Ryc. 11. A-PRF+. A – wirówka do A-PRF+, B – probówki z pobraną krwią, C – proces pobierania krwi, D – odwirowana krew, E – skompresowane preparaty A-PRF+, F – preparat A-PRF+

2.3.4. CGF

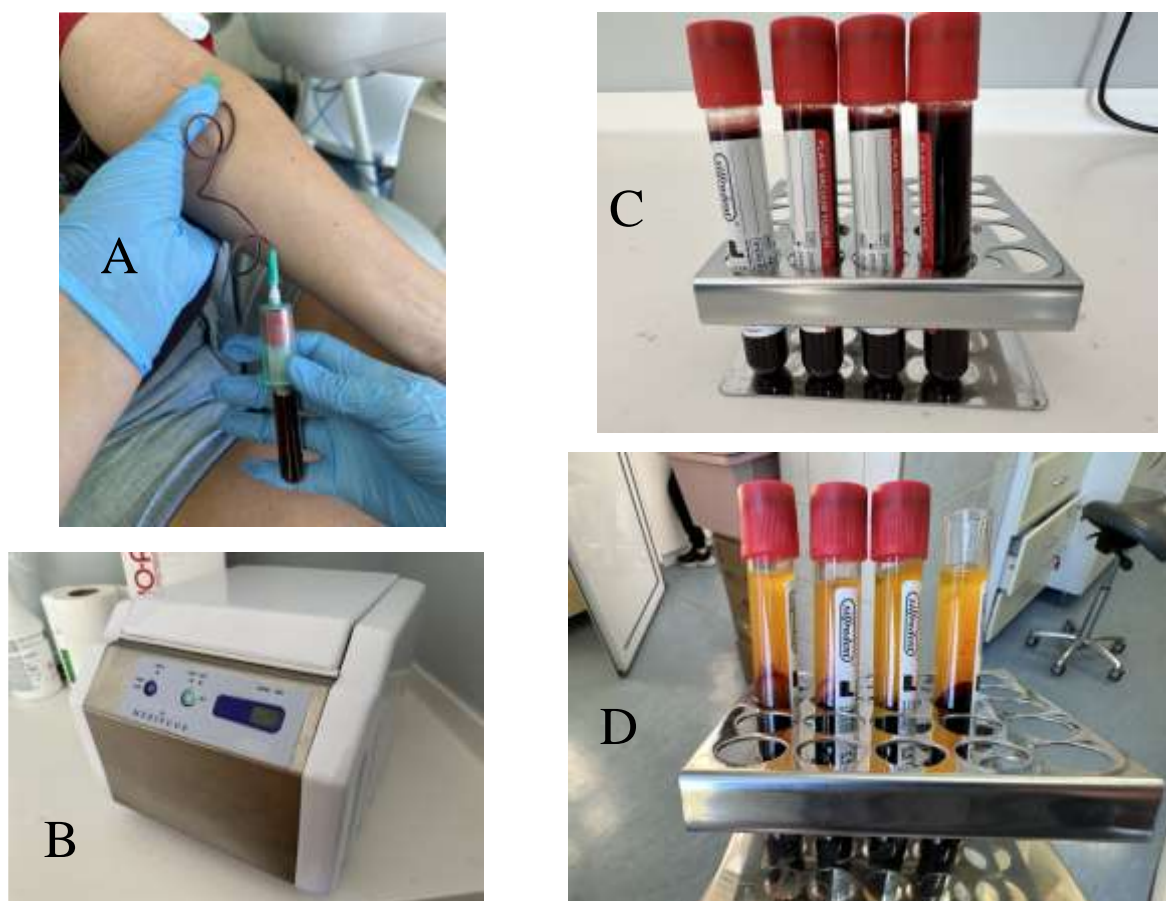
Jak wspomniano wyżej, w 2006 r. nową koncepcję koncentratów krwi zaproponowaną przez Sacco, nazwaną CGF, ze względu na m.in. odmienny mechanizm wirowania można zakwalifikować do preparatów 3. generacji. Powstała w wyniku wirowania warstwa kożuszka płytkowo-leukocytarnego zawiera więcej czynników wzrostu oraz większe i gęstsze ruszowanie tworzone przez sieć włókien fibrynowych w porównaniu z preparatami pierwszej i drugiej generacji [80-83], co skutkuje większym potencjałem reparacyjnym [82-85]. Udowodniono bowiem, że CGF wpływa na stężenie czynników wzrostu w miejscu podania, uwalniając je w sposób ciągły przez prawie 8 dni [87], a Qin i wsp. stwierdzili, że transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β) wpływający na proliferację i różnicowanie większości typów komórek uwalniany jest przez co najmniej 13 dni [88]. Cecha ta wydaje się istotna dla obser-

wowanego procesu gojenia, ponieważ kiedy Yelamali i Saikrishna [89] porównali efekty zastosowania PRP (*platelet-rich plasma*) z PRF po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego, ten ostatni działał lepiej zarówno na reparację tkanek miękkich, jak i na szybszą odbudowę kości zębodołu, co przypisywano zdolności PRF do uwalniania czynników wzrostu w sposób kontrolowany i w ciągu dłuższego okresu czasu. W swoich badaniach Balse i Baliga również potwierdzili większy potencjał reparacyjny tkanek miękkich po zastosowaniu PRF w porównaniu z PRP [90].

CGF bowiem zawiera pomiędzy włóknami fibryny uwięzione takie czynniki wzrostu, jak TGF- β , VEGF (czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego), TNF- α (czynnik martwicy nowotworów), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF), płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF), czynnik wzrostu fibroblastów (FGF), białko morfogenetyczne kości 2 (BMP2) i insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1) [58, 62, 77, 88-94].

CGF zawiera również komórki macierzyste CD34+, fibroblasty, fibronektynę, leukocyty i płytki krwi. Wszystkie powyższe czynniki mają właściwości immunomodulujące i mogą indukować chemotaksję, angiogenezę i przebudowę tkanek, a jego usieciowana struktura spełnia jednocześnie funkcję rusztowania i macierzy dla migracji nowo powstających komórek [76, 87, 88]. Kilka badań wykazało, że szlak sygnałowy BMP2/SMAD5/RUNX2 odgrywa rolę w procesach pobudzania rozwoju komórek macierzystych szpiku kostnego BMSC (*bone marrow stromal cells*) w kierunku osteogenezy. Wydaje się, że TGF- β (*transforming growth factor β* – czynnik wzrostu, którego nadrzędną funkcją jest kontrola procesu proliferacji i różnicowania większości typów komórek, wykazuje działanie przeciwzapalne i bierze udział w gojeniu ran) oraz BMP2 (białko morfogenetyczne kości należące do czynników wzrostu o dużym potencjale kościotwórczym) zwiększają ekspresję osteogennych markerów różnicowania, takich jak RUNX2 (*runt-related transcription factor 2* – kluczowy czynnik transkrypcyjny związany z różnicowaniem osteoblastów), COL1 (gen kodujący kolagen typu 1) i OCN (osteokalcyna – główny białkowy, lecz niekolagenowy składnik kości, kluczowy element w procesie formowania i mineralizacji kości), co prowadzi do dojrzwania i mineralizacji kości [97-100]. Zastosowanie CGF poprawia procesy regeneracji kości zarówno *in vivo* [83], [101-103], jak i *in vitro* [98, 103-104]. Zwiększa mineralizację macierzy pozakomórkowej, reguluje proliferację komórek i stymuluje różnicowanie osteoblastów. Zaobserwowana regeneracja tkanek według Ustüna i wsp. jest spowodowana mitogennym i chemotaktycznym działaniem PDGF, który stymuluje przyciąganie i proliferację komórek biorących udział w gojeniu się ran [106]. Inne badania wykazały, że CGF zwiększa proliferację komórek okostnej [91], a Takeda i wsp. [104] wykazali regenerację kości *in vivo* w ubytkach kości czaszki szczura.

Wykazano również, że CGF zmniejsza powikłania pooperacyjne, takie jak ból i stan zapalny. W związku z szeregiem korzyści, jakie oferuje, CGF wciąż zyskuje uznanie klinicystów w leczeniu i zapobieganiu suchym zębodołom [107], leczeniu endodontycznym [108, 105], implantologicznym [109], a także w periodontologii [110].



Ryc. 12. CGF. A – proces pobierania krwi, B – wirówka do CGF, C – probówki z pobraną krwią, D – odwirowana krew

2.3.5. Laser biostymulujący

Terapia przy użyciu lasera o niskiej mocy, zwana fotobiomodulacją, polega na naświetlaniu uszkodzonych tkanek spójnym, monochromatycznym i kierunkowym światłem niejonizującym w celu przyspieszenia gojenia [110-111]. Po raz pierwszy laser rubinowy o niskiej mocy został użyty w medycynie w 1967 r. przez dr. Endre Mestera z Semmelweis Medical University w Budapeszcie, celem oceny ewentualnego kancerogennego wpływu na żywe tkanki. Po naświetlaniu ogolonej skóry myszy zauważono, że laser nie tylko nie powoduje wystąpienia zmian nowotworowych, lecz działa stymulująco na cebulki włosowe, przyspieszając odrastanie włosów w porównaniu z grupą kontrolną [113]. W medycynie stosuje się urządzenia emitujące ciągłą lub pulsacyjną falę o długości od 600 nm do 1000 nm (światło

czerwone i bliska podczerwień) z typowym natężeniem od 5 mW/cm² do 5 W/cm² i mocą światła od zaledwie 1 mW do 10 W, a czas naświetlania jednego punktu terapeutycznego wynosi zazwyczaj od 30 s do 60 s. Liczba sesji naświetlań jest zazwyczaj związana z potrzebą terapeutyczną: w leczeniu pooperacyjnym i doraźnym stosuje się jedną sesję naświetlania, w przypadku chronicznego bólu oraz zwyrodnień wymagane jest nawet 10 sesji [111]. Pozytywny wpływ zastosowanej fotobiomodulacji na gojenie ran, w tym ran poekstrakcyjnych, został również potwierdzony wieloma badaniami. Zastosowanie światła o mocy 5 J/cm² i długości fali 632,8 nm pozytywnie wpływa na osteoblasty, fibroblasty czy komórki śródbłonka, pobudzając ich aktywność, proliferację i migrację, co w efekcie przyspiesza gojenie tkanek oraz zamknięcie rany [114]. Na poziomie komórkowym LLLT przyspiesza produkcję ATP (adenozyno-trifosforan), a co za tym idzie – metabolizm komórek poprzez absorpcję fotonów przez cytochromy w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym [94-96], a na poziomie tkanek daje się zauważyć przyspieszenie angiogenezy, produkcji włókien kolagenowych oraz aktywności osteoblastów [117-118].

Oprócz tego zastosowanie LLLT wiąże się z wieloma innymi korzyściami, w tym działaniem przeciwbólowym, przeciwzapalnym, prozdrowotnym i przeciwozrętkowym, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych. Nie stwierdzono istotnych zmian w temperaturze tkanek po ekspozycji, a na modelu hodowli komórkowej wykazano, że gęstość energii 40 mW/cm² podnosi temperaturę o mniej niż 0,065°C [119-122].

W badaniach wykazano, że za działanie przeciwbólowe odpowiada zdolność do modulowania przez światło lasera kilku szlaków sygnałowych i mechanizmów fizjologicznych, takich jak stymulacja syntezy β-endorfin, zmniejszanie aktywności bradykininy i włókien nerwowych typu C przewodzących bodźce bólowe oraz zmianę progu bólu. Modulacja biochemicznych substancji związanych z bólem, takich jak substancja P, czynnik martwicy nowotworów (TNF-α), zmniejszanie poziomu prostaglandyn, co powoduje zmiany w kaskadzie kwasu arachidonowego, zmniejszenie aktywności TNF-α i cyklooksygenazy-2 (COX-2), może również wpływać na ograniczenie odczuwalnych dolegliwości bólowych [121, 123-125]. Zaobserwowane korzystne efekty wydają się wynikać również ze wzrostu produkcji serotoniny i acetylocholino w ośrodkowym układzie nerwowym oraz modulacji uwalniania histaminy i prostaglandyn na obwodzie [127].

Rapostuje się również bezpośredni efekt działania przeciwbólowego po naświetlaniu neuronów laserem o niskiej mocy. LLLT może powodować zmiany morfologiczne w neuronach, tłumiąc sygnały nocycyptywne nerwów obwodowych, obniżając potencjał błony mitochondrialnej i blokując szybki przepływ aksonalny, powodując zmniejszenie przewodzenia ner-

wowego [127-128]. Zwiększony poziom produkcji ATP, jak wcześniej stwierdzono, pozwala na jego magazynowanie i szybszą odbudowę błon neuronalnych, co skutkuje zmniejszeniem transmisji bólu. Marković i Todorović w swoich badaniach uzyskali znaczną redukcję bólu u szerokiej grupy pacjentów leczonych laserem w porównaniu z pacjentami leczonymi diklofenakiem [123].

Pojawiają się również publikacje donoszące o przeciwzapalnym działaniu laserów niskiej mocy. Obserwowane działanie przeciwzapalne LLLT można przypisać zmniejszeniu stężenia mediatorów zapalnych w gojących się tkankach zębodołu, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-10 i COX-2. Wystąpiła też tendencja do wzrostu ilości kolagenu I i III po 7 dniach od ekstrakcji w porównaniu z zębodołami, w przypadku których nie zastosowano fotobiomodulacji [122]. Powoduje to wzrost aktywności fagocytarnej, wzrost liczby i średnicy naczyń limfatycznych, spadek w przepuszczalności naczyń krwionośnych, przywrócenie krążenia mikrokapilarnego, a co za tym idzie – prawidłowego ukrwienia, normalizację przepuszczalności ścian naczyń, aktywację przepływu limfy, ostatecznie zaś redukcję obrzęków [120, 129-130]. W badaniach na królikach wykazano gwałtowny wzrost adenozyliny, hormonu wzrostu, czynnika wzrostu fibroblastów w zranionych tkankach po naświetlaniu LLLT. Również ilość kapilar naczyniowych oraz ich średnica osiągały szczyt po 12-16 godz. od naświetlania, po czym ich poziom normalizował się do 72 godz. Dane te wskazują, że LLLT przyspiesza powstawanie krążenia obocznego [132]. Ponadto w badaniach przeprowadzone przez prof. Hałoń i wsp. dowiedziono, że biostymulacja laserem o niskiej mocy nasila angiogenezę poekstrakcyjną [133].

W wyniku naświetlania indukowanych jest kilka rodzajów komórek, w tym fibroblasty. Po aktywacji różnicują się one w miofibroblasty i zaczynają syntezować białka macierzy pozakomórkowej oraz odkładać kolagen podczas fazy gojenia, przyspieszając zamykanie ran [134]. Wykazano, że laser o długości fali 670 nm oddziaływał na gojące się rany skóry, redukując stan zapalny, zwiększając odkładanie się kolagenu oraz indukując proliferację miofibroblastów. Efekt ten był szczególnie zauważalny w przypadku użycia mniejszej dawki promieniowania (4 J/cm² zamiast 8 J/cm²) [121]. Neurony są kolejnym typem komórek, na które pozytywnie działa laser. W przypadku operacji ortognatycznych osób z wadą zgryzu II klasy, niosących ze sobą ryzyko zaburzeń czucia nerwu zębodołowego dolnego, wykazano znaczną regenerację czuciowo-nerwową u pacjentów w wyniku poddania ich sesją naświetlania LLLT po operacjach jamy ustnej, zwłaszcza jeśli rozpoczęły się one na wczesnym etapie gojenia [135], a także pozytywnego wpływu na leczenie pozabiegowych parestezji [136]. Wreszcie wiele badań *in vitro* wykazało, że LLLT promuje proliferację i różnicowanie komórek osteogennych [136-141], *in vivo* zaś przyspiesza gojenie kości przez zwiększenie gęstości osteob-

lastów, fibroblastów i niedojrzałych osteocytów, indukując proliferację komórek odpowiedzialnych za przebudowę i naprawę tkanek twardych oraz ich mineralizację, zmniejszając jednocześnie nacieki leukocytów w gojących się tkankach, co świadczy o hamowaniu procesów zapalnych [142-146]. Zmniejszenie obciążenia mikrobiologicznego w wyniku ekspozycji na promieniowanie jest efektem wspomagającym, niezwiązanym bezpośrednio z procesem gojenia, ale mimo to dla niego istotnym. Przede wszystkim, jak wspomniano wcześniej, uważa się, że światło LLLT zwiększa ilość ROS (reaktywne formy tlenu), co w naturalny sposób ułatwia proces niszczenia patogenów [148].

Na podstawie wielu badań dyskutuje się o skuteczności LLLT w leczeniu obrzęków, bólu i szczękoscisku. W niektórych publikacjach efekt gojenia jest wyraźnie widoczny, choć w innych nie wydaje się wykazywać istotnego wpływu na proces rekonwalescencji. Według Arasa i Güngörmüsa jedna sesja lasem diodowym (długość fali 808 nm, moc 12 J, gęstość 4 J/cm²) przeprowadzona zewnątrzustnie w pobliżu przyczepu żwacza wpływała na zauważalne zmniejszenie obrzęku i szczękoscisku w 2. dobie po zabiegu oraz samego szczękoscisku w 7. dobie w porównaniu z grupą kontrolną (z zastosowanym placebo zamiast lasera), natomiast wewnątrzustne użycie lasera miało wyraźny wpływ jedynie na zmniejszenie szczękoscisku 7. dnia po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego, co prowadzi do wniosku, że efekt LLLT jest zauważalny zwłaszcza przy naświetlaniu zewnątrzustnym [148-149]. Podobnie Eshghpour i wsp. [151] wykazali na grupie 40 pacjentów redukcję pooperacyjnego bólu w okresie 7 dni pozabiegowych oraz obrzęku w 2., 4. i 7. dniu po zastosowaniu wewnątrzustnie (660 nm, 200 mW, 6 J/cm²) i zewnątrzustnie (810 nm, 200 mW, 6 J/cm²) terapii LLLT po ekstrakcji trzecich zębów trzonowych. Według Kazancıoğlu i wsp. [152] w 1., 3., 7. dobie po operacji szczękoscisk i obrzęk były znacznie mniejsze w grupie LLLT naświetlanej laserem diodowym GaAlAs o długości fali 808 nm i gęstości energii 4 J/cm² niż w grupie leczonej samym ozonem oraz w grupach kontrolnych. Redukcję dolegliwości bólowych w stosunku do grup kontrolnych wykazano natomiast zarówno w grupach z zastosowanym ozonem, jak i w grupie z LLLT.

Sezer i wsp. [153] zaobserwowali, że tylko lasery diodowe o długości fali 808 nm skutecznie zmniejszyły szczękoscisk po 24 godz. od zabiegu, natomiast lasery generujące światło o długości fali 660 nm były nieskuteczne. Koparal i wsp. [154] badali wpływ laseroterapii o niskiej intensywności (810 nm, 0,3 W, 4 J/cm²) na ból, obrzęk i szczękoscisk po ekstrakcji dolnych trzecich zębów trzonowych przy użyciu obrazowania radiologicznego 3D i nie stwierdzili istotnych różnic między grupami; wykazali jednak, że terapia laserem o niskim natężeniu powodowała zmniejszenie bólu w 7. dobie po zabiegu. Wreszcie Ferrante i wsp.

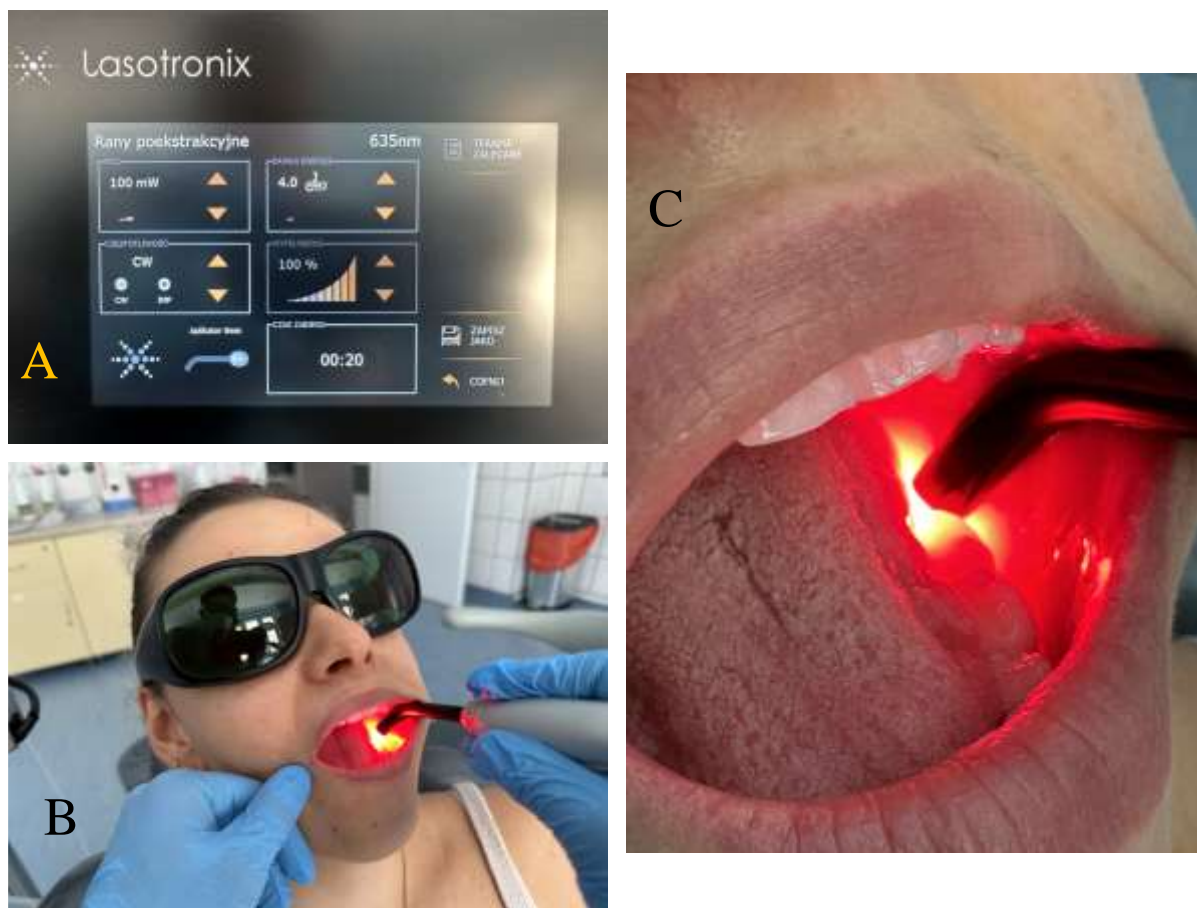
[155] zastosowali naświetlanie zewnątrz- i wewnątrzustnie diodą laserową o długości fali światła 980 nm (300 mW, 180 s) przy łącznej mocy 54 J bezpośrednio po operacji i 24 godz. po niej, stwierdzając istotnie mniejsze wartości obrzęku i szczękoscisku w 1. i 7. dobie między grupami poddanymi biostymulacji a grupą kontrolną, lecz bez statystycznie istotnej różnicy w poziomie bólu.

Należy jednak wspomnieć, że nie wszystkie opublikowane badania wykazywały korzystne działanie lasera niskiej mocy na proces gojenia poekstrakcyjnego. Fernando i wsp. poddali testom grupę 53 osób, korzystając z lasera o długości fali 830 nm i mocy 30 mW (naświetlanie wewnątrzustnie, bezpośrednio do zębodołu przez 132 s), także Røynesdal i wsp. w badaniach na 25 pacjentach z obustronnie zatrzymanymi, zbliżonymi pod kątem trudności ekstrakcji trzecimi zębami trzonowymi i z użyciem lasera o identycznej jak powyżej długości fali, lecz mocy 40 mW – stwierdzili, że zastosowanie LLLT nie miało pozytywnego wpływu na obrzęk, szczękoscisk i dolegliwości bólowe po usunięciu dolnego trzeciego trzonowca w porównaniu z grupą kontrolną z zębodołem poekstrakcyjnym zęba strony przeciwnej [155-157]. Lopez-Ramirez i wsp. [158] na grupie 11 kobiet z obustronnymi trzecimi dolnymi trzonowcami do ekstrakcji i z wykorzystaniem lasera o długości fali 810 nm, gęstości energii 5 J/cm² i energii 0,5 W (naświetlanie wewnątrzustnie przez 32 s, łącznie 12,8 J energii) stwierdzili, że nie zaobserwowano korzystnego wpływu LLLT na zmniejszenie bólu, obrzęku i szczękoscisku po usunięciu zatrzymanych trzecich zębów trzonowych dolnych. Farhadi i wsp. [159] na grupie 24 pacjentów, wykorzystując laser o parametrach: 5 J/cm², 550 nm i 100 mW, w badaniu wpływu lasera o niskim natężeniu na zmniejszenie dyskomfortu, obrzęku i szczękoscisku po ekstrakcji trzeciego trzonowca, stwierdzili, że problemy te nieco się zmniejszyły, chociaż różnice nie były istotne statystycznie. Laser aplikowano wewnątrzustnie (dozębodołowo), jak i zewnątrzustnie (w miejscu przyczepu mięśnia żwacza) bezpośrednio po zabiegu przez 25 s na każde naświetlane miejsce. Amarillas-Escobar i wsp. [160] oceniali skumulowany efekt lasera terapeutycznego o parametrach: 810 nm, 100 mW i 4 J/cm² poprzez naświetlanie bezpośrednio po operacji, a także 3 razy po zabiegu: po 24, 48 i 72 godz. z użyciem LLLT. Jednak wyniki tego badania nie wykazały znaczących różnic w zmniejszaniu bólu, obrzęku ani szczękoscisku między działaniem lasera a grupą kontrolną.

Pomimo doniesień o pozytywnym działaniu nadal istnieją obawy i rozbieżności co do parametrów wiązki światła stosowanej w terapii LLLT, co może prowadzić do przedstawionych powyżej różnic w wynikach leczenia. Istotna jest nie tylko długość fali, ale również wartość gęstości energii [160-162], szczególnie w odniesieniu do artykułu Markovicia i Todorovicia, którzy opisali zmniejszenie bólu przez wewnątrzustne zastosowanie lasera GaAlAs (637 nm,

50 mW, 4 J/cm²) po chirurgicznej ekstrakcji dolnych trzecich zębów trzonowych u 100 pacjentów, postulując korzystny efekt w redukcji bólu, ale zależny od dawki. Promieniowanie laserowe o długości fali z zakresu 600-700 nm powinno być stosowane do leczenia tkanek zlokalizowanych bardziej powierzchniowo. Światło o tej długości fali ma małą głębokość penetracji (poniżej 10 mm) i dlatego jest odpowiednie do leczenia ran skóry i błon śluzowych, podczas gdy promieniowanie o długości fali 780-950 nm polecane jest do leczenia tkanek głębiej osadzonych (ze względu na większą zdolność penetracji tkanek o ok. 2-3 cm) [120, 164]. Ponadto przewiduje się, że efekty biostymulacyjne lasera małej mocy wystąpią w ramach okna terapeutycznego rozciągającego się od 0,01 J/cm² do 10 J/cm² [165]. Efekty również mogą ulec intensyfikacji przy mieszanym zastosowaniu laserów o różnej długości fali, w efekcie czego działają synergistycznie w procesie biostymulacji. Sytuację taką opisali Agha-Hosseini i wsp. [166] w procesie leczenia zmian o charakterze liszaja płaskiego, wykorzystując wiązkę światła czerwonego o długości fali 633 nm oraz podczerwieni o długości fali 890 nm, osiągając bardzo dobre efekty terapeutyczne. Ważny jest również czas, w którym stosuje się LLLT. Według Medeiros i wsp. [134] korzyści płynące z fotobiomodulacji są bardziej widoczne we wczesnych fazach gojenia się ran. Generalnie badania pokazują, że promieniowanie laserowe o niskiej gęstości energii oraz długości fali 635 nm ma stymulujący wpływ na gojące się tkanki oraz proliferację różnych typów komórek, a także hamuje przejście fibroblastów w miofibroblasty, co sugeruje przeciwzwłóknieniowe działanie lasera oraz jego potencjał w leczeniu zwłókniałych tkanek [167]. Jednym z potencjalnych mechanizmów tłumaczących powyższe zmiany jest indukowany przez światło lasera wzrost zawartości wewnątrzkomórkowego ATP [167-170]. Podczas różnicowania osteoblastów Gao i wsp. [172] zaobserwowali wzrost poziomu ATP oraz aktywności kompleksu mitochondrialnego.

Oprócz leczenia poekstrakcyjnego po TZT dolnych LLLT ma kilka innych potencjalnych zastosowań. Wiele badań wykazało skuteczność laseroterapii w łagodzeniu dyskomfortu u osób cierpiących na suchy zębodół [172-173]. Park i wsp. odkryli, że promieniowanie laserem o niskiej mocy zwiększa ekspresję genów i białek związanych z naprawą kości zębodołu ekstrakcyjnego u szczurów [175], podczas gdy Korany i wsp. [147] odkryli, że LLLT zwiększa mineralizację i gojenie się kości. Według Mozzatiego i wsp. [122] promieniowanie lasera diodowego może być stosowane jako opcja terapeutyczna u pacjentów, u których planowana jest ekstrakcja zęba, ponieważ hamuje wytwarzanie mediatorów stanu zapalnego i zmniejsza dyskomfort po ekstrakcji zęba.



Ryc. 13. Fotobiomodulacja. A – ekran z wybranymi parametrami stosowanej fototerapii, B i C – proces naświetlania zębodołu po TZT dolnym

2.4. Analiza wymiaru fraktalnego – podstawowe informacje

Analiza fraktalna służąca do porównania złożonych kształtów jest wykorzystywana w wielu dziedzinach nauki, również w medycynie. Znalazła zastosowanie w ocenie perfuzji patologicznie zmienionej anatomii naczyń w licznych jednostkach chorobowych narządów wewnętrznych, takich jak płuca, serce, mózg, nerki i mięśnie szkieletowe, ze szczególnym naciskiem na perfuzję guzów nowotworowych, jak też w ocenie gojenia się ran poprzez analizę fraktalną ilościowych różnic w strukturze kolagenu występujących między zmienioną chorobowo i zdrową skórą [175-176]. Analizę fraktalną wykorzystuje się szeroko również w stomatologii. Może ona służyć do oceny beleczkowania kostnego w okolicy przyszczytowej ponownie leczonych kanałowo zębów celem określenia rokowania przeprowadzonego re-endo, a także jako jedna z obiektywnych metod wykorzystywanych w ocenie ilościowej odbudowy kości wyrostka zębodołowego po ekstrakcji [178]. Fraktale są tworem geometrycznymi cechującymi się skomplikowaną budową i samopowtarzalnością. Skomplikowana budowa fraktali polega tym, że bez względu na to, jak mały fragment weźmie się do analizy, będzie on

równie złożony jak całość. Samopowtarzalność rozumie się jako cechę, która określa podobieństwo w budowie małego fragmentu fraktala do jego większych obszarów, a te z kolei do całościowej budowy danego fraktala. Ojcem geometrii fraktalnej, której podstawy zostały opisane w 1982 r., jest prof. Benoît Mandelbrot (1924-2010) [179].

Wszystkie figury geometryczne znane z matematyki od setek, a nawet tysiący lat są tworami płaskimi (prostokąt, kwadrat, trapez), czyli posiadającymi 2 wymiary, lub przestrzennymi (prostopadłościan, sześciąt) opisywanymi w 3 wymiarach, z kolei wymiar fraktalny opisywany jest liczbą rzeczywistą mieszczącą się w przedziale od 1 do 2. Im ta liczba jest mniejsza (analizując obraz 2-wymiarowy), tym większa szczegółowość i mniejsze uporządkowanie obrazu.

W realnej rzeczywistości uporządkowane 2- i 3-wymiarowe kształty są w zdecydowanej mniejszości, a świat jest w mniejszym lub większym stopniu nierówny, nieregularny, chropowaty, postrzępiony. Kształty takie opisuje właśnie geometria fraktalna, a do przykładów fraktali można zaliczyć układ nerwowy lub krwionośny człowieka czy też układ beleczek kostnych.

Stąd ocena odbudowy kości zębodołu jako tworów nieregularnych, zmiennych w zależności od uwarunkowań anatomicznych oraz przebiegu procesu ekstrakcji i potencjału gojenia powinna być mierzona za pomocą analizy fraktalnej, która daje możliwości porównywania na pozór trudnych do rozróżnienia skomplikowanych wzorów, w przypadku których klasyczna geometria nie ma zastosowania.

Jednym z nadrzędnych celów niniejszej pracy doktorskiej jest potwierdzenie korzystnego wpływu metod inżynierii tkankowej, takich jak A-PRF+, CGF i fotobiomodulacja, na potencjał reparacyjny tkanki kostnej przy użyciu analizy fraktalnej nowo tworzonej kości na podstawie oceny 122 zębodołów poekstrakcyjnych trzecich zębów trzonowych dolnych lub wykazanie braku różnic między wartością wymiaru fraktalnego w trakcie gojenia zębodołu, co byłoby jednoznaczne z brakiem związku między wartością wymiaru fraktalnego a metodą regeneracji.

2.5. Wpływ witaminy D3 na gojenie ran poekstrakcyjnych

Witamina D należy do grupy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. Wyróżnia się jej 2 podstawowe formy: ergokalcyferol, czyli witaminę D2 występującą w drożdżach i roślinach, oraz cholekalcyferol – witaminę D3 znajdującą się w organizmach zwierzęcych. U człowieka powstaje ona w skórze z pochodnej cholesterolu, 7-dehydrocholesterolu, który pod wpływem światła słonecznego ulega przemianie w prewitaminę D, pod wpływem ciepła ludzkiego organizmu w ciągu kilku godzin przekształcanej z kolei w witaminę D3 [180]. Ze skóry oraz z jelita cienkiego, gdzie jest wchłaniana z pokarmem, zostaje przetransportowana do wątroby. Tam w wyniku działania cytochromu P450 ulega hydroksylacji, czego produktem jest witamina 25-(OH)D. Zostaje ona przetransportowana głównie do nerek, gdzie ulega enzymatycznemu przekształceniu w aktywną formę witaminy D, a mianowicie 1 α ,25-dihydroksycholekalcyferol (1 α ,25-(OH)₂D₃ zwany inaczej kalcytriolem) [181].

W organizmie człowieka witamina D3 odpowiada za gospodarkę wapniowo-fosforanową. W związku z tym jej aktywność najbardziej widoczna jest w jelitach, gdzie odpowiada za wchłanianie wapnia z pożywienia, w kościach, gdzie reguluje uwalnianie fosforanów i wapnia, oraz w nerkach, gdzie w kooperacji z parathormonem uczestniczy we wchłanianiu zwrotnym wapnia z moczu. Powyżej opisany efekt działania w układzie kostnym jest pośredni, bezpośrednim zaś działaniem witaminy D3 w obrębie tkanek twardych jest dojrzewanie osteoklastów resorbujących kość i uwalniających w ten sposób wapń i fosforany do krwiobiegu. Za niedobór witaminy D3 w organizmie człowieka uważa się stężenie poniżej 30 ng/ml, a skrajnym niedoborem określa się stężenie poniżej 15 ng/ml. Stąd suplementacja tej zależnej od ekspozycji na słońce witaminy powinna być uzależniona od pory roku oraz aktualnego jej stężenia we krwi. W przypadku dużego niedoboru, czyli wartości poniżej 20 ng/ml, zaleca się przyjmowanie 10 tys. IU witaminy D3 przez 3 miesiące, po czym należy wykonać kontrolne badanie jej stężenia we krwi. Przy wartościach 20-30 ng/ml pacjent powinien przyjmować 8 tys. IU dziennie (również przez 3 mies.), w przypadku zaś wartości przekraczających 30 ng/ml zalecana dawka całoroczna to 4 tys. IU witaminy D3 dziennie. Należy też pamiętać, że witaminę D3 powinno się przyjmować po głównym posiłku (lepiej wchłaniana w przypadku większej ilości tłuszczu w układzie pokarmowym), najlepiej w połączeniu z witaminą K stanowiącą ważny element regulacji metabolizmu kości, magnezem i wapniem [181-182]. Zgodnie z praktyką przyjętą w ambulatorium Poradni Chirurgii Stomatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego we Wrocławiu schemat suplementacji mający na celu przyspieszone wyrównania niedoborów witaminy D3 u pacjentów przygotowywanych do zabiegów

chirurgicznych (ingerujących zwłaszcza w tkanki kostne, np. implantacja) jest zależny od dawki początkowej witaminy D3 we krwi i wygląda następująco:

Wit. D3 < 35 ng/ml	Wit. D3 > 35 ng/ml
– 10 tys. IU wit. D3	– 5 tys. IU wit. D3
– 250 µg wit. K	– 125 µg wit. K
– 10 tys. IU wit. A	– 5 tys. IU wit. A
– 300 mg Mg – 2× dziennie	– 300 mg Mg – 2× dziennie

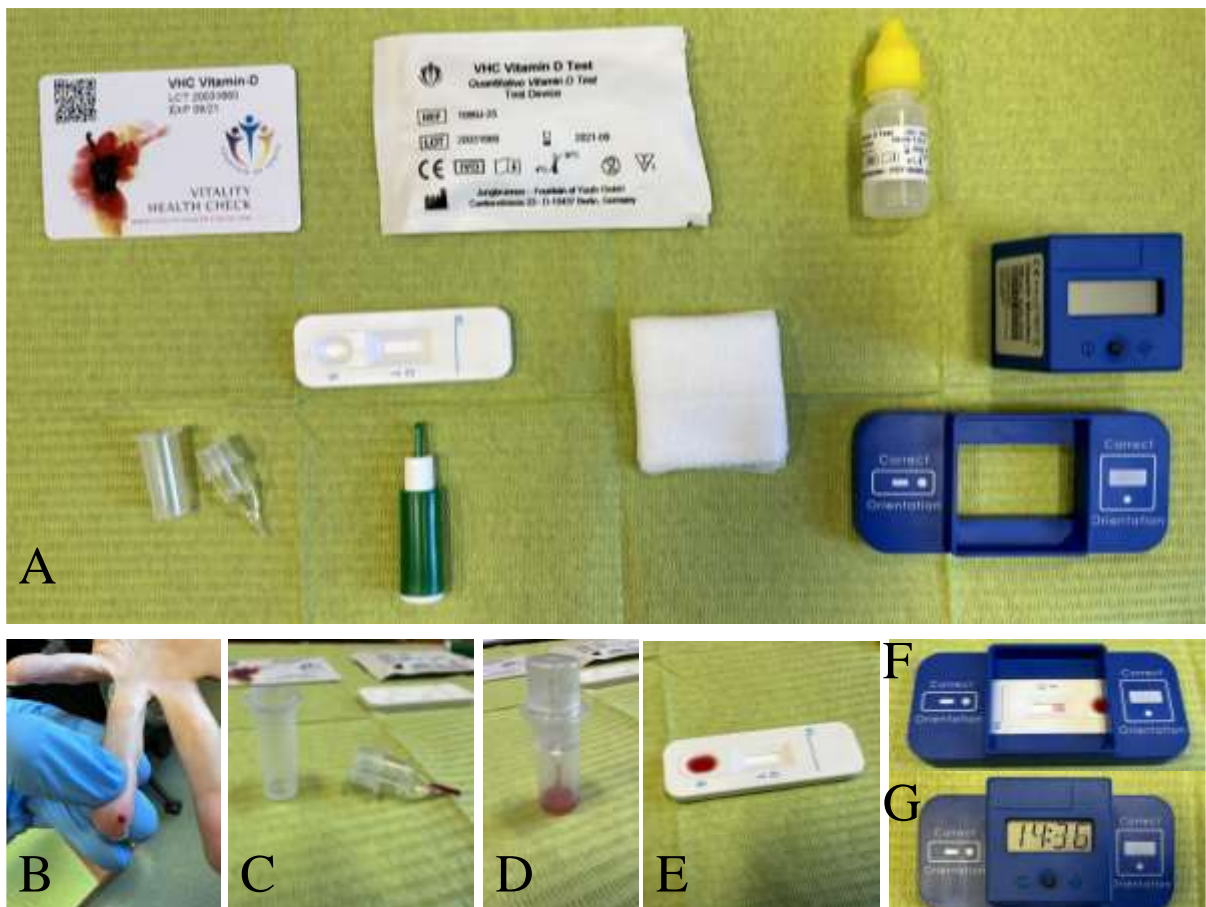
Niemniej jednak w aktualnym piśmiennictwie można znaleźć inne schematy dawkowania witaminy D3. Do ciekawszych należy zdecydowanie schemat dawkowania polegający na podaniu jednorazowo 300 tys. IU witaminy 4 dni przed planowanym zabiegiem (w tym przypadku ekstrakcji TZT dolnych), co skutkuje znacznym, a zarazem bezpiecznym wzrostem jej stężenia we krwi (ze średniej wartości 25,29 ng/ml na 87,4 ng/ml wśród 25 osób biorących udział w badaniu, gdzie najwyższa uzyskana wartość wynosząca 110,2 ng/ml wciąż była stężeniem bezpiecznym) [184]. Prawidłowe stężenie witaminy D3 wskazywane m.in. w klinicznych wytycznych Towarzystwa Endokrynologicznego na większe niż 30 ng/ml jest bowiem niezbędne u dzieci celem prawidłowego rozwoju układu kostnego, przeciwdziałaniu krzywicy i prawidłowej mineralizacji, u dorosłych zaś celem zapobiegania dolegliwości bólowych, osteoporozy, a także rozmiękania kości (osteomalacji) [184-186]. Należy podkreślić, że wskazana wartość 30 ng/ml jest według wielu autorów poziomem minimalnym, który zapewnia optymalne funkcjonowanie organizmu. Uważa się, że stężenia witaminy D3 we krwi utrzymywane w minimalnych granicach 36-40 ng/ml (90-100 nmol/l) są najkorzystniejsze dla prawidłowej mineralizacji kości, utrzymania zębów i przyzębia w dobrym stanie, a także dla zmniejszenia ryzyka złamań kości i raka jelita grubego przy jednoczesnym zwiększeniu jej właściwości przeciwzapalnych [187-189].

Witamina D3 jest bowiem jednym z czynników wchodzących w skład procesu dojrzewania osteoklastów, których działanie sprowadza się do resorbowania kości. Wspomaga ona również remineralizację i odbudowę mineralnej struktury dla białkowej macierzy kostnej, zawierającej odpowiednią proporcję fosforanów i wapnia. Można stwierdzić, że witamina D3 jest najważniejszym hormonem dla metabolizmu kości, indukującym różnicowanie macierzystych komórek mezenchymalnych w kierunku osteogennym (w osteoblasty), co sprawia, że jest substancją szczególnie ważną dla terapii opartych na inżynierii tkankowej i reparacji kości [191]. Wykazuje również działanie metaboliczne w obrębie tkanek twardych: wzmacnia syntezę osteopontyny (białka powstającego w komórkach macierzy kostnej i umożliwiającego osadzenie w niej komórek kościogubnych), osteokalcyny (główny białkowy, lecz niekolage-

nowy składnik kości odpowiedzialny za formowanie i mineralizację kości oraz wpływ na utrzymanie homeostazy jonów wapnia), kalbidyny (zależnego od witaminy D3 białka wiążącego wapń, pełni funkcję buforu i przenośnika jonów wapnia) i 24-hydroksylazy (enzym katalizujący proces hydroksylacji aktywnej formy witaminy D3 stanowiący istotny element regulacji jej stężenia we krwi oraz, co za tym idzie – odgrywa niebagatelną rolę w homeostazie wapnia) [191-192]. Ponadto witamina D3 ma wpływ na układ nerwowy (zaburzenia snu), mięśniowy, immunologiczny oraz wykazuje w wielu tkankach działanie metaboliczne [193-194]. Na poziomie komórkowym również wykazuje wiele istotnych funkcji. Działa przeciwzapalnie jako inhibitor głównych cytokin przeciwzapalnych, takich jak $IFN\gamma$ i IL-2, wzmacnia aktywność przeciwzapalną cytokin Th2, hamując zaś działa zarówno na aktywność cytokin przeciwzapalnych Th1 i Th17, jak też na potencjał proliferacyjny limfocytów T odpowiedzialnych za odpowiedź komórkową oraz limfocytów B wykazujących odpowiedź humoralną. Przeciwbakteryjne działanie wykazuje poprzez indukcję ekspresji genu receptora witaminy D (VDR), co z kolei wzmacnia syntezę bakteriobójczego peptydu katelicyny. Witamina D3 wpływa przeciwbakteryjnie również przez swoje zdolności do aktywacji defensyn. Kolejną ważną jej funkcją jest stymulacja tworzenia tkanki kostnej. Odbywa się to pośrednio poprzez wzrost absorpcji fosforanów i wapnia w jelicie cienkim oraz inhibicję cytokin osteoklastycznych Il1, Il6, Il8, Il12 i $TNF-\alpha$ [196].

Stężenie witaminy D3 we krwi ma również wpływ na prawidłowe funkcjonowanie oraz zdrowie jamy ustnej. W badaniu na 25 pacjentach ze stężeniem witaminy D3 ≤ 30 ng/ml, u których przeprowadzono ekstrakcję obu dolnych zatrzymanych TZT, wykazano pozytywny wpływ podania 4 dni przed zabiegiem pojedynczej dużej dawki witaminy D3 (300 tys. IU) na proces rekonwalescencji pozabiegowej. Wykazano bowiem zauważalną statystycznie redukcję obrzęku w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną (której przed zabiegiem podano placebo), a także istotnie zmniejszoną ilość cytokin prozapalnych, jak Il-1 β , Il-6 i $TNF-\alpha$, co wskazywało na zmniejszoną odpowiedź zapalną organizmu po zastosowaniu witaminy D3 i korzystniejszy przebieg kliniczny rekonwalescencji. Niestety nie wykazano pozytywnego wpływu na redukcję pozabiegowych dolegliwości bólowych [184]. W badaniach na zwierzętach (psy rasy beagle) wykazano, że w zębodołach psów, u których stosowano suplementację witaminy D3 z wapniem, następowało szybsze oraz skuteczniejsze formowanie nowej tkanki kostnej, która miała ponadto wyższą gęstość struktury mineralnej [197]. Suplementacja witaminy D3 i utrzymanie jej stężenia we krwi na wysokim poziomie zdaje się również wpływać na integrację implantu z kością oraz lepszą odbudowę tkanki kostnej wokół implantu, lecz wyniki badań są pod tym względem zróżnicowane. Niemniej jednak utrzymanie stężenia wi-

taminy D3 we krwi na wysokim poziomie w chwili przystąpienia do zabiegu chirurgicznego z pewnością nie wpłynie negatywnie na proces rekonwalescencji, a może go przyspieszyć [197-198]. Zaobserwowano również zależność występowania niedoboru witaminy D3 i choroby przyzębia. Pacjentów ze skrajnym niedoborem witaminy D3 (poniżej 15 ng/ml) częściej dotykała choroba przyzębia [182]. Wyniki powyższego badania świadczące o korelacji wyraźnie niższego stężenia witaminy D3 we krwi z częstszym występowaniem przewlekłego zapalenia przyzębia zdaje się potwierdzać metaanaliza przeprowadzona w 2020 r. przez Machado i wsp. [200].



Ryc. 14. Badanie stężenia witaminy D3 we krwi testami kasetkowymi VHC Vitamin D Test. A – kompletny zestaw, B – miejsce biorcze krwi włóśniczkowej (opuszek palca), C – pobrana krew wraz z przygotowanym buforem, D – wymieszana krew z buforem, E – roztwór wykropiony na test kasetkowy, F i G – urządzenie mierzące stężenie witaminy D3 z krwi włóśniczkowej pacjenta

3. CELE I ZAŁOŻENIA PRACY

3.1. Cele pracy

Nadrzędnym celem rozprawy doktorskiej jest opracowanie algorytmu postępowania z zębodołem poekstrakcyjnym wpływającego na stopień i jakość procesu regeneracyjnego kości wyrostka zębodołowego przy zastosowaniu metod minimalnie inwazyjnych. Dzisiejsze metody rehabilitacji protetycznej, implantoprotetycznej oraz ortodontycznej narządu żucia wymagają prawidłowych (zarówno pod kątem jakościowym, jak i ilościowym) bezzębnych wyrostków zębodołowych. Badane w projekcie metody, takie jak augmentacja zębodołu poekstrakcyjnego koncentratami bogatopłytkowymi A-PRF+ lub CGF, według aktualnego piśmiennictwa wpływają pozytywnie na proces gojenia pooperacyjnych tkanek, co w efekcie pozwala na uzyskanie jakościowo i ilościowo lepszej kości. Dodatkowym aspektem prowadzonych badań jest zastosowanie lasera fotobiostymulującego o długości fali 635 nm, którego udowodnione działanie angiogenetyczne i podwyższające metabolizm tlenowy komórek (efekty: działanie przeciwzapalne i przeciwbólowe) może intensyfikować proregeneracyjne działanie powyższych metod.

3.2. Założenia pracy

1. Wykazanie skuteczności zastosowania metod inżynierii tkankowej, takich jak koncentraty bogatopłytkowe (A-PRF+) lub leukocytarne koncentraty bogatopłytkowe (CGF), w przyspieszaniu procesu regeneracji zębodołów poekstrakcyjnych.
2. Wykazanie skuteczności zastosowania fotobiomodulacji w przyspieszaniu procesu regeneracji zębodołów poekstrakcyjnych.
3. Ocena dodatkowego zastosowania fotobiomodulacji przy jednoczesnym zastosowaniu CGF lub A-PRF pod kątem intensyfikacji korzystnego wpływu metod inżynierii tkankowej na gojenie zębodołów poekstrakcyjnych.
4. Ocena wpływu stężenia witaminy D3 we krwi na proces gojenia tkanek miękkich i kości po ekstrakcji TZT żuchwy.

W tym celu sformułowano następujące hipotezy badawcze:

1. Najmniejsze dolegliwości bólowe u pacjentów po zabiegu występują po zastosowaniu CGF i fotobiomodulacji.
2. Największy pozabiegowy obrzęk można stwierdzić u pacjentów, u których nie stosuje się metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (grupa 0).
3. Najmniejszą różnicę w szerokości przed- i pozabiegowego rozwierania szczęk wykazują pacjenci leczeni CGF i fotobiomodulacją.
4. Wartości wymiarów fraktalnych kości wypełniającej zębodół po 4 miesiącach od ekstrakcji względem kości referencyjnej są do siebie najbardziej zbliżone w przypadku zastosowania CGF i fotobiomodulacji.
5. Wartości wymiaru fraktalnego kości wypełniającej zębodół po 4 miesiącach od ekstrakcji względem kości referencyjnej są do siebie najbardziej zbliżone w przypadku pacjentów stężeniem witaminy D3 > 35 ng/ml.
6. Wyższe stężenie witaminy D3 we krwi pacjenta jest skorelowane z mniejszymi pozabiegowymi dolegliwościami bólowymi w skali VAS, obrzękiem oraz mniejszą różnicą w przed- i pozabiegowym rozwieraniu szczęk.
7. Pełne zamknięcie rany według skali EHI (1°, 2°, 3°) występuje częściej u pacjentów ze stężeniem witaminy D3 \geq 25 ng/ml oraz w grupie, w której zastosowano CGF wraz z fotobiomodulacją.
8. Dłuższy czas zabiegu predysponuje do większych pozabiegowych dolegliwości bólowych, obrzęku i większej redukcji pozabiegowego rozwierania szczęk.

4. METODOLOGIA

4.1. Materiały

Do badania zakwalifikowano grupę 122 ogólnie zdrowych młodych dorosłych (18.-40. r.ż.) pacjentów. Kwalifikacja odbywała się niezależnie od płci na podstawie badania klinicznego oraz radiologicznego w postaci zdjęcia ortopantomograficznego OPG lub CBCT w przypadku konieczności poszerzenia diagnostyki. Warunkiem włączenia do badań była obecność trzeciego zęba trzonowego dolnego częściowo lub całkowicie zatrzymanego, warunkami wykluczenia były: nikotynizm, alkoholizm, zła higiena jamy ustnej (*plaque index PI* > 25%) oraz zęb, którego ekstrakcja znacznie wykracza poza poziom trudności oraz czas trwania ekstrakcji przeciętnego zęba usuwanego w ramach prowadzonego badania. Usunięto 122 trzecie zęby trzonowe dolne, całkowicie lub częściowo zatrzymane.

Na prowadzenie projektu badawczego będącego podstawą rozprawy doktorskiej pt. *Ocena stopnia regeneracji zębodołów poekstrakcyjnych trzecich zębów trzonowych dolnych z zastosowaniem inżynierii tkankowej oraz fotobiomodulacji* uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Medycznym we Wrocławiu: Opinia Komisji Bioetycznej nr KB – 705/2019 z dnia 22 października 2019 r.

Procedurę rozpoczynano od znieczulenia nasiętkowego w przedsionku jamy ustnej okolicy usuwanego zęba oraz przewodowego metodą Weissbrema z zastosowaniem 4-procentowej artykainy z adrenaliną w stosunku 1:100 tys. (nazwa handlowa Septanest), standardowo 2 ampułki przed rozpoczęciem zabiegu z możliwością dodatkowego doznieczulenia pacjenta w trakcie ekstrakcji. Następnie odwarstwiano płat pełnej grubości policzkowo od usuwanego zęba z cięciem uwalniającym na gałęzi zuchwy, prowadzonego przez kieszonkę aż do powierzchni mezialnej drugiego zęba trzonowego, w razie konieczności cięcie przedłużano do powierzchni mezialnej pierwszego zęba trzonowego. Ząb usuwano za pomocą dźwigni prostych z zastosowaniem lub nie narzędzi rotacyjnych na kątnicy do separacji koronowo-korzeniowej lub na prostnicy celem zniesienia kości wyrostka zębodołowego (jedynie w przypadku głębiej zatrzymanych zębów), obficie płukano roztworem soli fizjologicznej i usuwano pozostałości mieszkła rozwojowego lub w przypadku obecności kieszeni kostnej – ziarniny zapalnej wypełniającej ją. Po ekstrakcji zębodoły wypełniały się krwią przesączającą się z kości i tkanek miękkich lub były wypełniane wybranym koncentratem krwi i zszywane

na głucho w celu zmniejszenia kontaktu uszkodzonych tkanek ze światłem jamy ustnej, szwy zaś usuwano po 7 dniach. U każdego pacjenta (o ile nie było przeciwwskazań medycznych) pozabiegowo na okres 3 dni wdrożono farmakoterapię w postaci 1 tabletki Aulin 100 mg co 12 godz. oraz u wybranych pacjentów stosowano poniżej opisany schemat fotobiomodulacji.

Zakwalifikowani do badań pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednej z 6 utworzonych grup:

- G0 (grupa kontrolna) – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji,
- G1 – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji,
- G2 – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+,
- G3 – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF,
- G4 – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji,
- G5 – ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji.

Pacjenci zostali przydzieleni do grup badanych w sposób losowy (badania randomizowane, próba pojedynczo ślepa). Losowanie odbywało się bezpośrednio przed zabiegiem w trakcie zbierania wywiadu, polegało na losowaniu jednej z puli 120 kartek z numerem grupy. Po losowaniu kartka nie wracała już do puli. W przypadku pacjentów, którzy brali już udział w badaniu (ekstrakcje obu trzecich trzonowców dolnych) i wylosowali identyczną grupę jak w przypadku przeciwnej strony, numer wracał do puli, a losowanie odbywało się ponownie.

Do fotobiomodulacji wykorzystywano laser biostymulujący Lasotronix Smart M[®] (Lasotronix Sp. z o.o., ul. Elektroniczna 2A, 05-500 Piaseczno, Polska). Jedna sesja składała się na 4 cykle naświetlania zębodołu poekstrakcyjnego (policzkowo, językowo, dystalnie i centralnie), po 20 s w każdym cyklu; długość fali 635 nm, moc lasera 100 mW, dawka energii 4 J/cm²; sesje naświetlań wykonywano bezpośrednio po zabiegu oraz na wizytach kontrolnych do momentu ściągnięcia szwów.

Do pozyskania A-PRF+ wykorzystywano wirówkę PRF Duo System[®] (PROCESS FOR PRF, 49 Rue Gioffredo, 06000 Nice, France) z cyklem wirowania ustawionym na 1300 obr./min, czas trwania uzyskania A-PRF+ wynosił 8 min.

Do pozyskania CGF wykorzystywano wirówkę Medifuge CGF MF 200® (Silfradent s.r.l., Via G. di Vittorio 35/37, 47018 S. Sofia (FC) Italy) z 4 parametrami wirowania podczas jednego cyklu trwającego 14 min.

Ocena regeneracji poekstrakcyjnych zębodołów odbywała się na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta, badania klinicznego i radiologicznego. Wizyty kontrolne przeprowadzono 24 godz., 3 dni, 7 dni i 4 miesiące od ekstrakcji.

4.2. Metody badań

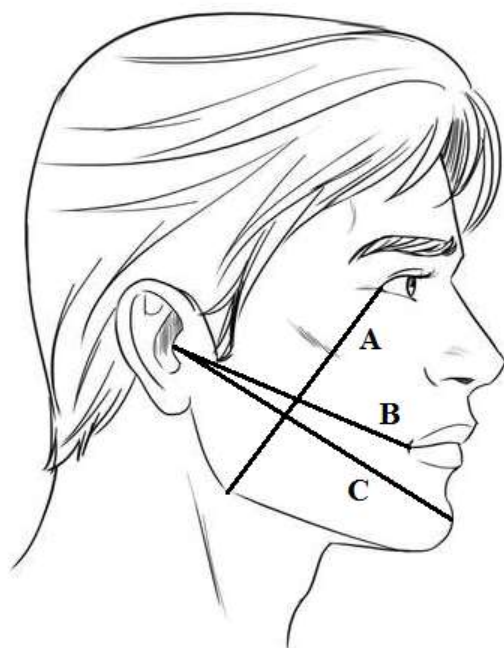
1. Badania kliniczne

1.1. Przedzabiegowe

1.1.1. Zewnętrzne

a) występowanie obrzęku wyznaczane w milimetrach przez 3 proste przechodzące przez skórne punkty referencyjne na twarzy:

- linia A łącząca zewnętrzny kącik oka – Gonion Go (punkt położony najbardziej ku tyłowi i dołowi na kącie żuchwy),
- linia B łącząca skrawek ucha – Cheilon Ch (punkt wyznaczający kącik ust),
- linia C łącząca skrawek ucha – Pogonion Pg (punkt położony najbardziej do przodu na krzywiznie bródki);



Ryc. 15. Graficzne przedstawienie wyznaczonych na twarzy linii pomiarowych służących ocenie obrzęku tkanek

Pomiaru dokonywano przy użyciu metra krawieckiego przedzabiegowo celem określenia wymiarów nieobrzękniętych tkanek oraz w trakcie każdej z wizyt kontrolnych.

1.1.2. Wewnątrzustne

- a) szczękościsk określany na podstawie możliwości pacjenta do szerokiego rozwarcia szczęk, pomiar polegał na sprawdzeniu odległości w mm pomiędzy *insicision superius* (Is) a *incision inferius* (Ii) przy najbardziej rozwartych szczękach; pomiar wykonywano metalową linijką z podziałką milimetrową przedzabiegowo celem ustalenia wartości wyjściowych oraz na każdej z wizyt kontrolnych,
- b) wskaźnik płytki bakteryjnej PI według Silnessa i Löego [201], gdzie:
 - 0 – brak płytki,
 - 1 – cienka warstwa przy dziąśle, identyfikowana jedynie poprzez badanie zgłębnikiem,
 - 2 – umiarkowana warstwa płytki przy dziąśle, widziana gołym okiem,
 - 3 – obfite złogi płytki wzdłuż dziąsła i w przestrzeniach międzyzębowych.

1.2. Badania pozabiegowe – przeprowadzone w dniu zabiegu oraz na wizytach kontrolnych 1, 3, 7 dni oraz 4 miesiące po ekstrakcji

1.2.1. W dniu zabiegu

- czas trwania zabiegu (w minutach),
- usunięcie zęba w całości lub przy zastosowaniu metod resekcyjnych,
- rodzaj zamknięcia rany pooperacyjnej – całkowite lub niecałkowite,
- pomiar długości rany (w mm),
- dolegliwości bólowe w trakcie zabiegu oceniane na podstawie subiektywnych odczuć pacjenta mierzone w 11-stopniowej skali bólu VAS, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 10 ból nie do wytrzymania; dolegliwości bólowe oceniano po ekstrakcji oraz na wszystkich wizytach kontrolnych;

1.2.2. 1, 3, 7 dni oraz 4 miesiące po ekstrakcji

- ocena rozwarcia szczęk (w mm),
- ocena obrzęku tkanek (linia A, B i C),
- pomiar długości rany (w mm),
- ocena bólu w skali VAS
- stopień zamknięcia rany oceniany w 5-stopniowej skali EHI (*early healing index*) po 7 dniach od zabiegu, gdzie:
 - 1° – całkowite zamknięcie rany,

- 2° – całkowite zamknięcie rany z drobną linią włóknikową,
- 3° – całkowite zamknięcie płata, ale z wyraźnym włóknieniem,
- 4° – brak całkowitego zamknięcia płata, wyraźne włóknienie,
- 5° – rana otwarta, widoczna martwica tkanek miękkich

2. Badanie radiologiczne – zdjęcie pantomograficzne (wykonane przedzabiegowo)

- a) ocena stopnia zatrzymania trzeciego zęba trzonowego dolnego w klasyfikacji według Pella-Gregory'ego (I/II/III; A/B/C),
- b) ocena stopnia zatrzymania trzeciego zęba trzonowego dolnego w klasyfikacji według Tetscha i Wagnera,
- c) CBCT – urządzenie Rayscan Alpha 160® (bezpośrednio pozabiegowo i po 4 miesiącach) kontrola radiologiczna z wykonaniem obrazowania CBCT celem oceny reparacji tkanek twardych; wykonywana 4 miesiące po ekstrakcji stanowiła ostatni etap badań i podstawę do dalszej analizy, w tym analizy fraktalnej.

3. Badania laboratoryjne

- przedzabiegowe badanie stężenia witaminy D3 we krwi (metabolit 25(OH), ng/ml) testem paskowym VHC Vitamin-D-Test® z krwi włośniczkowej pacjenta

Przyjęte wartości referencyjne:

- < 20 ng/ml – niedobór,
- 20-30 ng/ml – niskie stężenie,
- 30-50 ng/ml – optymalne stężenie,
- 50-100 ng/ml – wysokie stężenie,
- \geq 100 ng/ml – toksyczne stężenie [202].

I. Procedura zabiegowa

- a) pobranie krwi do 2 próbek celem uzyskania A-PRF+ lub CGF (grupy G2, G3, G4, G5),
- b) znieczulenie nasiątkowe i przewodowe tkanek metodą tradycyjną z zastosowaniem carpuli i 4-procentowej artykainy,
- c) nacięcie i odwarstwienie płata kopertowego pełnej grubości w zakresie od mezjalnej powierzchni drugiego trzonowca (w przypadku konieczności poszerzenia płata – od mezjalnej powierzchni pierwszego trzonowca) do cięcia uwalniającego na gałęzi żuchwy,

- d) w przypadku konieczności zniesienia kości lub separacji koronowo-korzeniowej zęba użycie prostnicy z różyczką lub kątnicy z wiertłem do separacji, praca w chłodzeniu wodnym,
- e) usunięcie zęba, obfite przepłukanie zębodołu NaCl,
- f) wypełnienie zębodołu A-PRF+ lub CGF (grupy G2, G3, G4, G5),
- Pozyskiwanie koncentratu czynników wzrostu zostało przeprowadzone 2 różnymi urządzeniami pozwalającymi na przygotowanie 2 różnych preparatów pod względem aktywnym czynników:
- A-PRF+ – wirówka PRF Duo System z cyklem wirowania ustawionym na 1300 obr./min, czas trwania wirowania ma wynosić 8 min,
 - CGF – wirówka Medifuge CGF MF 200 (4 parametry wirowania podczas jednego cyklu, co zwiększa koncentrację czynników wzrostu, czas trwania cyklu wirowania 14 min);
- g) szycie zębodołu na głucho; pojedyncze szwy węzełkowe, nić nylonowa 5/0, usunięcie szwów po 7 dniach.

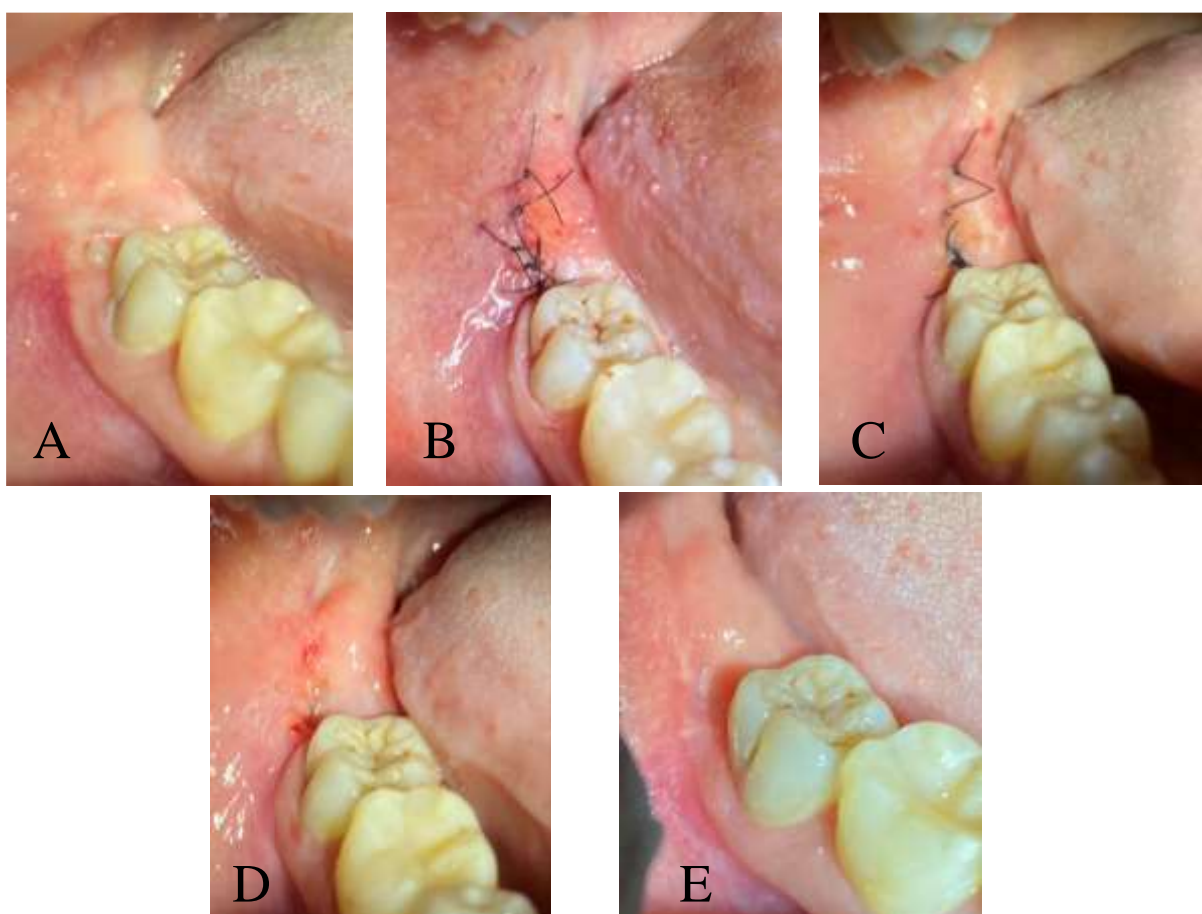
II. Procedura pozabiegowa była wykonywana zależnie od grupy badanej z zastosowaniem

- a) biostymulacji zębodołu poekstrakcyjnego (policzkowo, językowo, dystalnie i centralnie), po 20 s w każdym cyklu; długość fali 635 nm, moc lasera 100 mW, dawka energii 4 J/cm², całkowita dawka energii podczas 1 cyklu naświetlania 16 J/cm² (grupy G1, G4, G5)
- Do fotobiomodulacji wykorzystywano laser biostymulujący. Jedna sesja stanowiła 4 cykle naświetlania zębodołu poekstrakcyjnego (policzkowo, językowo, dystalnie i centralnie), po 20 s w każdym cyklu; długość fali 635 nm, moc lasera 100 mW, dawka energii 4 J/cm²; urządzenie Lasotronix Smart m[®]. Sesje naświetlania odbywają się bezpośrednio po ekstrakcji oraz na każdej z wizyt kontrolnych przez pierwsze 7 dni od usunięcia.
- b) farmakoterapia pod postacią 1 tabletki Aulin co 12 godz. (przez 3 dni od zabiegu; grupa G0, G1, G2, G3, G4, G5).

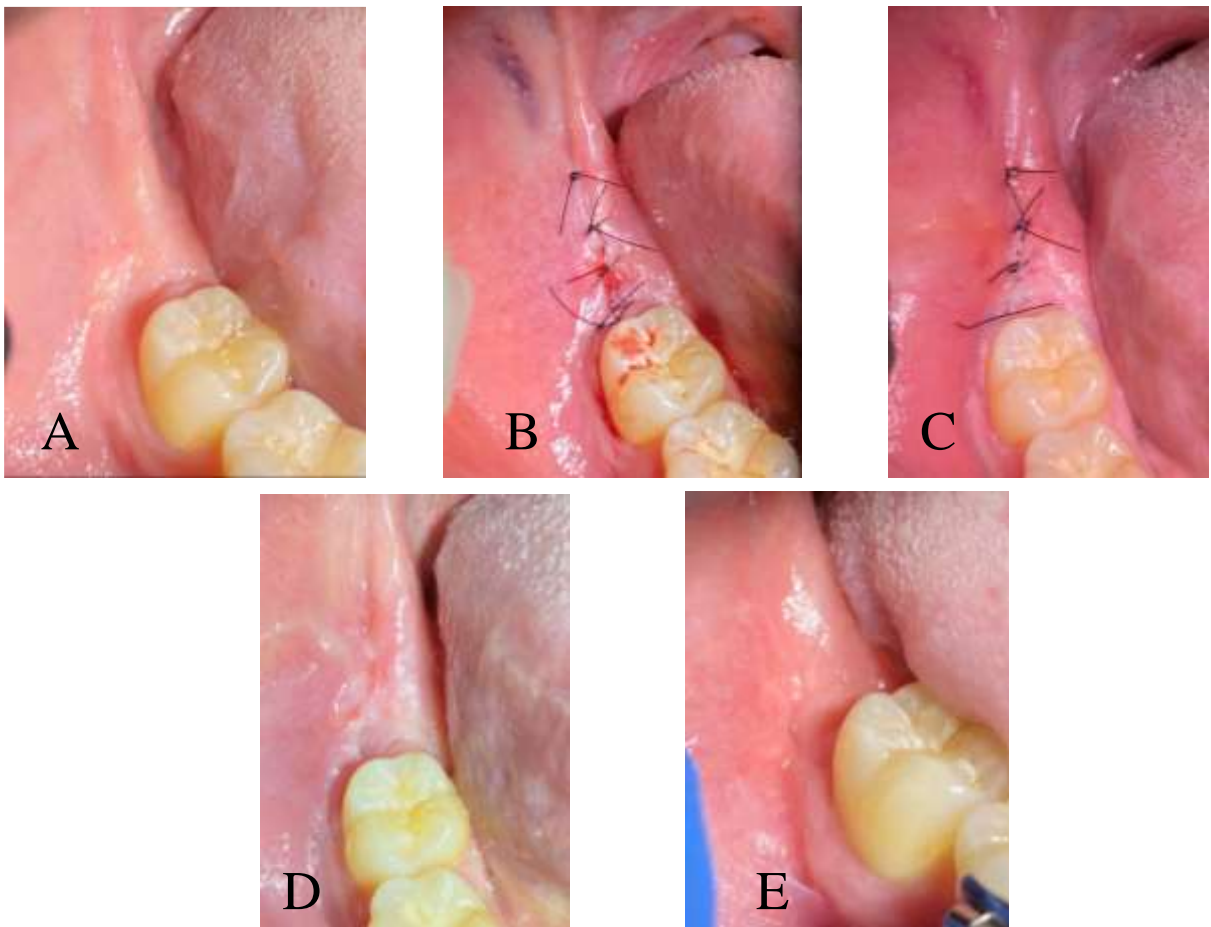
Przygotowanie regionów zainteresowania (ang. *regions of interest* – ROIs) polegało na wykonaniu po 3 zrzutów ekranu z przekrojów poprzecznych zębodołu w badaniu CBCT bezpośrednio po ekstrakcji oraz na kontroli 4 miesiące po zabiegu. Badania CBCT były analizowane za pomocą programu RadiAnt DICOM Viewer[®], wersja 2022.1.1 (64-bit), Medixant,

Poznań, Polska. Następnie każdy z przekrojów został równomiernie powiększony w programie Adobe Photoshop (wersja 24.6.0). Z każdego przekroju wycięto obszary zainteresowania (ROI) pod postacią kwadratów o wymiarach 30×30 pikseli pokrywających razem całą powierzchnię zębodołu. Liczba ROI zależała od przekroju zębodołu – uzyskano 1-2 kwadraty w okolicy szczytu zębodołu aż do 20-23 kwadraty przy wejściu do zębodołu, czego celem była analiza całego przekroju, a nie tylko wybranego fragmentu. Następnie ROI zostały opisane i skatalogowane celem dalszej analizy wymiaru fraktalnego.

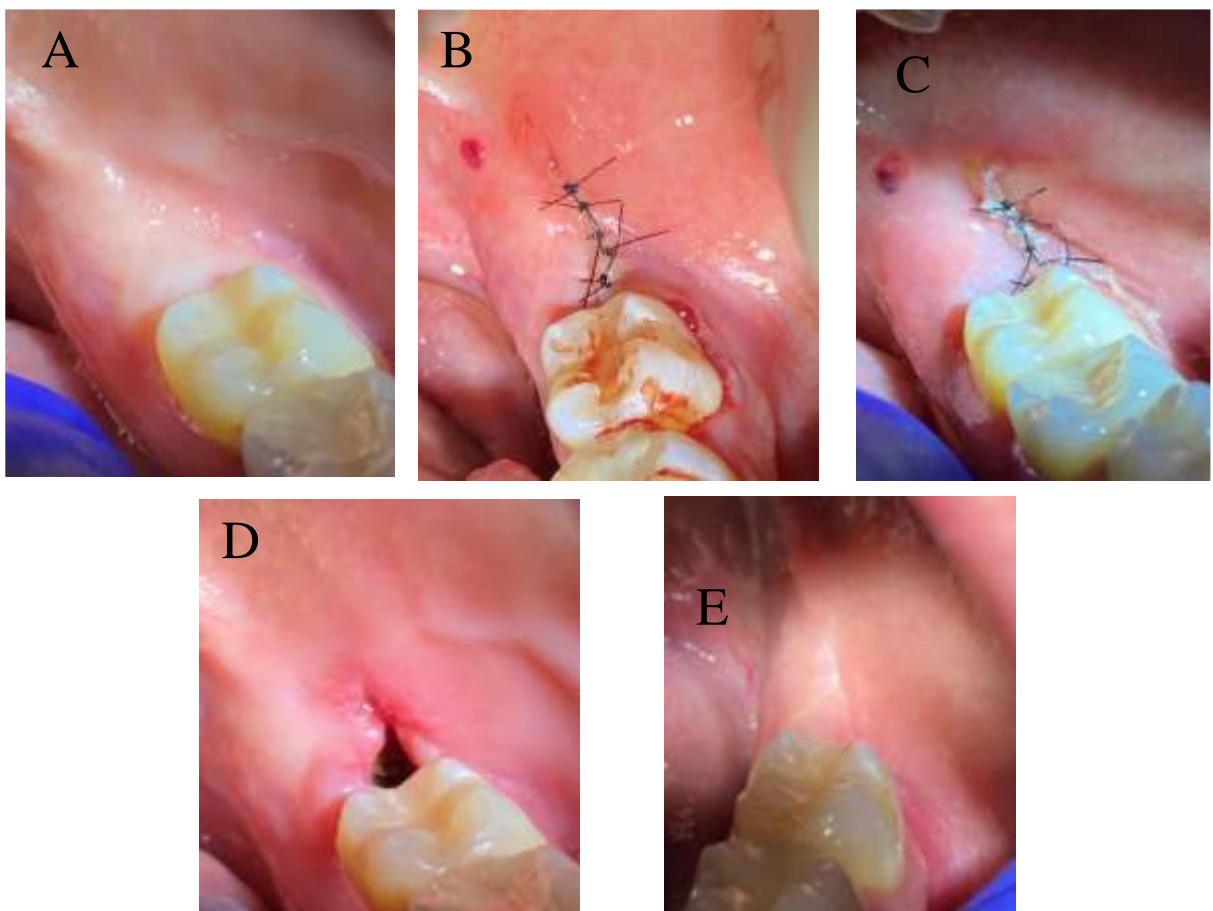
Do przeprowadzenia analizy wymiaru fraktalnego zmian użyto programu ImageJ[®] w wersji 1.53e (Image Processing and Analysis in Java — Wayne Rasband i wsp., National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA, licencja domeny publicznej, <https://imagej.nih.gov/ij/>) z wtyczką FracLac w wersji 2.5 (Charles Stuart University, Bathurst, Australia, licencja domeny publicznej). Oprogramowanie to umożliwia analizę obrazów w skali szarości.



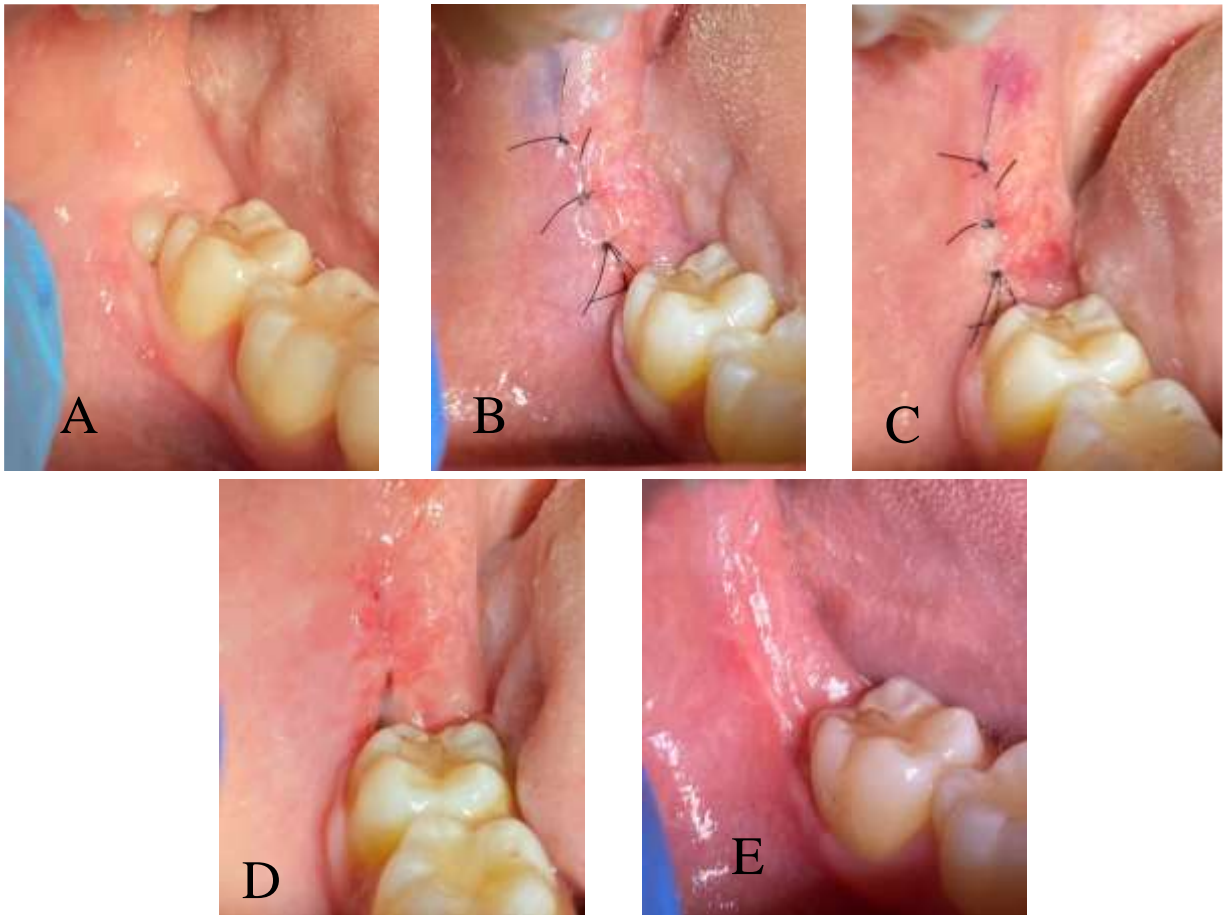
Ryc. 16. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy kontrolnej. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach



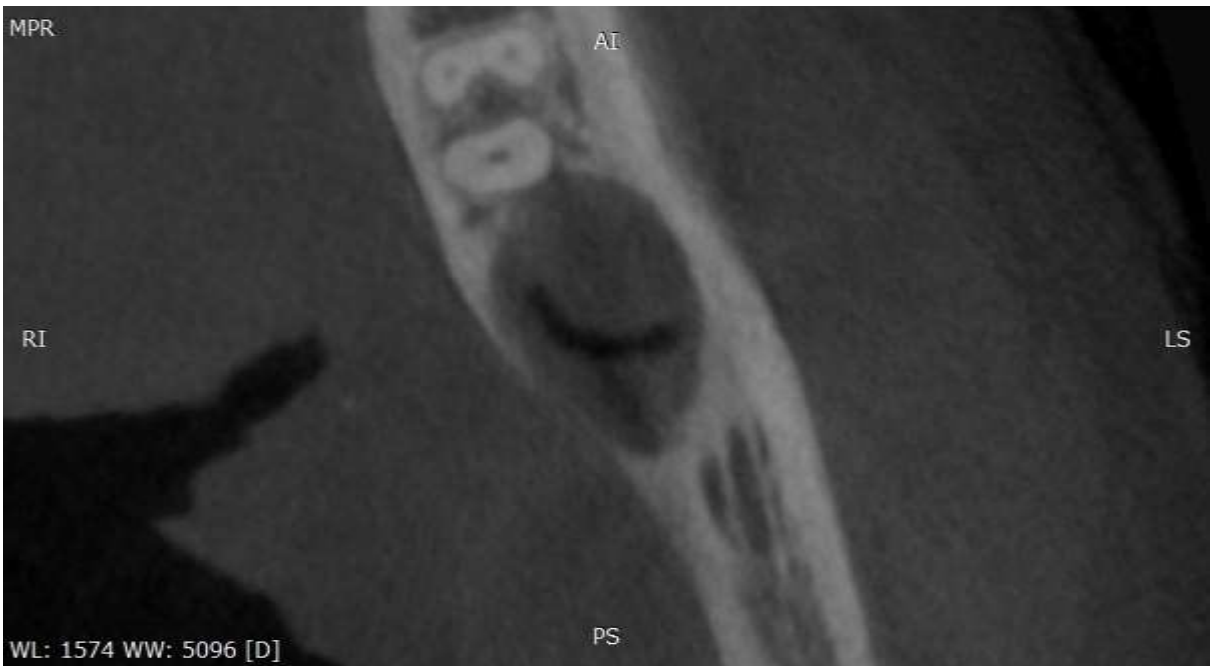
Ryc. 17. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem wyłącznie LLLT. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach



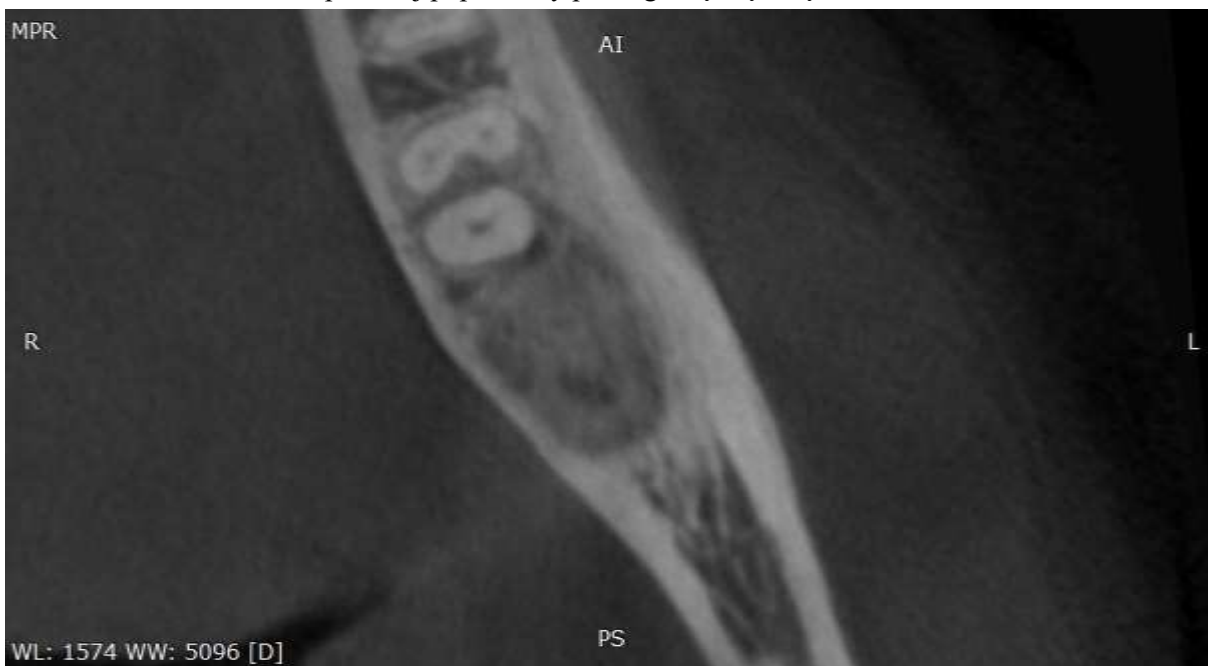
Ryc. 18. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem wyłącznie CGF. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach



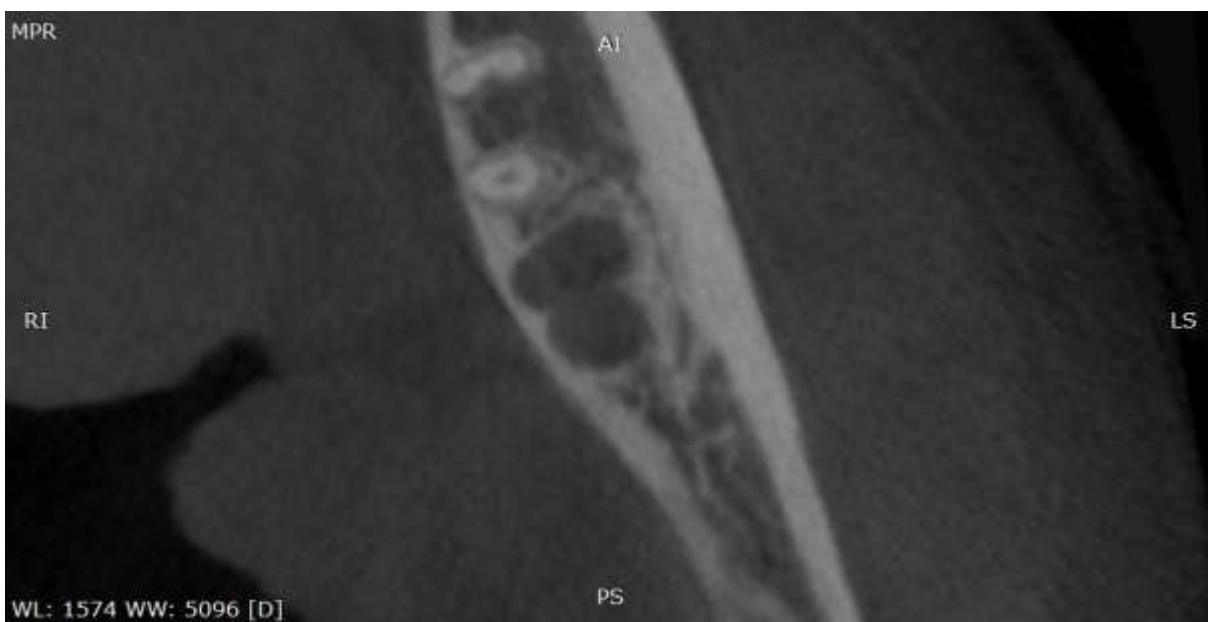
Ryc. 19. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem CGF z LLLT. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach



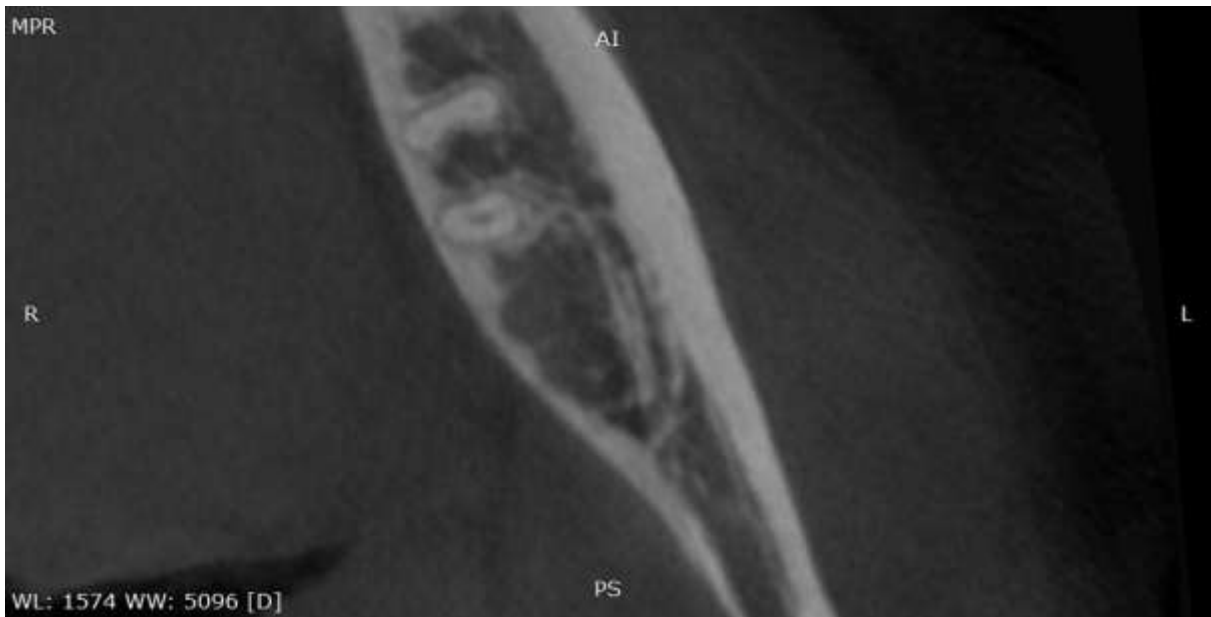
Ryc. 20. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez górną część zębodołu



Ryc. 21. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez górną część zębodołu



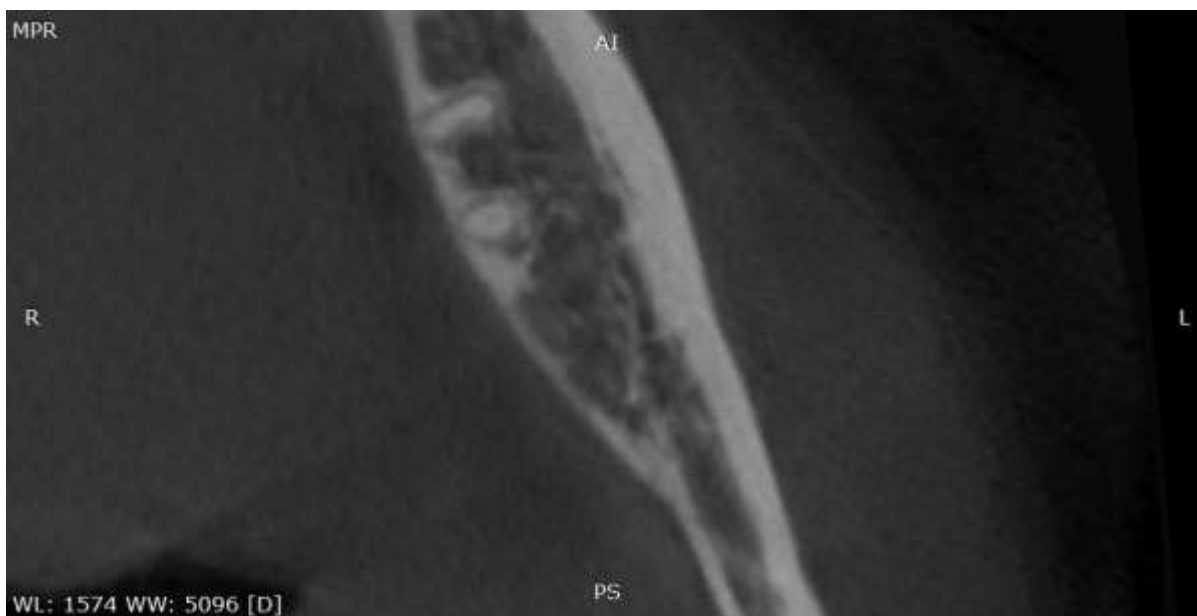
Ryc. 22. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez środek zębodołu



Ryc. 23. Zębodoł po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez środek zębodołu



Ryc. 24. Zębodoł po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez szczyt zębodołu



Ryc. 25. Zębodoł po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez szczyt zębodołu

4.3. Analiza statystyczna

W celu udzielenia odpowiedzi na postawione pytania badawcze przeprowadzono analizy statystyczne przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 29. Za jego pomocą wykonano analizę podstawowych statystyk opisowych wraz z testami Shapiro-Wilka, test H Kruskala-Wallisa, analizę Wilcoxona, test U Manna-Whitneya, test t Studenta dla jednej próby, analizę wariancji z powtarzaniem pomiarem, korelację ρ Spearmana oraz analizę χ^2 niezależności. Za poziom istotności w niniejszym rozdziale uznano $\alpha = 0,05$.

Podstawowe statystyki opisowe wraz z testem Shapiro-Wilka

Na potrzeby analiz utworzono wskaźnik obrzęku dla każdej z mierzonych linii poprzez odjęcie od długości linii zbadanej przed zabiegiem, długość linii danego dnia po zabiegu – osobno dla dnia 1. po zabiegu, 3. dnia po zabiegu, 7. dnia po zabiegu i 4. miesiąca po zabiegu. Aby określić bardziej ogólny kierunek zmian obrzęku, utworzono nowy wskaźnik: wielkość ogólnego obrzęku dla każdego z badanych okresów po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy poprzez obliczenie średniej z długości linii A, B i C z danego dnia. Zakres rozwarcia szczęk wykorzystano do stworzenia parametru szczękościsku, zmiany zakresu rozwarcia szczęki dla każdego z badanych okresów po ekstrakcji poprzez odjęcie od zakresu rozwarcia szczęki przed zabiegiem, zakresu rozwarcia szczęki z danego dnia po ekstrakcji: 1. dnia po zabiegu, 3. dnia po zabiegu, 7. dnia po zabiegu i 4. miesiąca po zabiegu. Uśredniona wartość

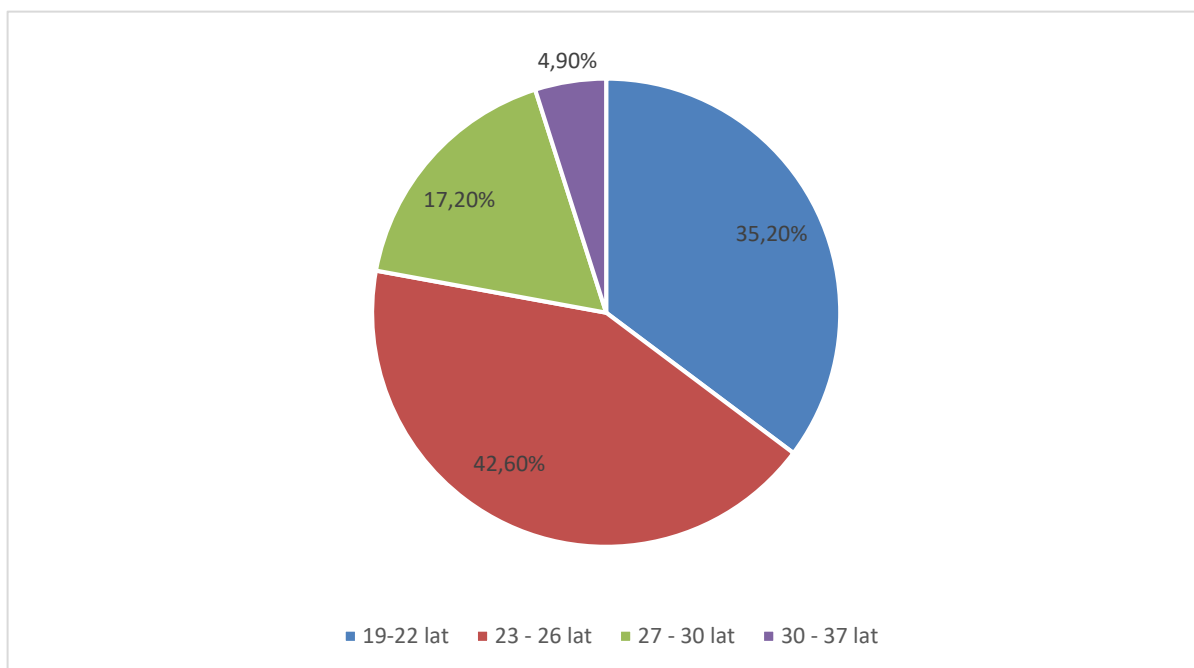
fraktalna szczytu i środka zębodołu oraz uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia zębodołu zostały obliczone na podstawie średniej tych części zębodołu mierzonych 4 miesiące po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. Wymiary fraktalne zębodołu wykorzystano do stworzenia wskaźników różnicy wymiaru fraktalnego zębodołu względem kości referencyjnej poprzez odjęcie od wymiaru fraktalnego, wymiar fraktalny badanej części zębodołu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy dla dwóch pomiarów osobno: 1 dzień po zabiegu oraz 4 miesiące po zabiegu.

W pierwszym kroku analizy sprawdzono rozkłady zmiennych ilościowych. W tym celu wyliczono podstawowe statystyki opisowe wraz z testem Shapiro-Wilka badającym normalność rozkładu. Szczegóły przeprowadzonych analiz zaprezentowano w tabeli A1, która została umieszczona w Aneksie.

Jak widać w tabeli A1, uzyskane wyniki testu Shapiro-Wilka wskazują na odmienne od rozkładu normalnego rozłożenie większości wyników, dlatego też zastosowano analizy nieparametryczne w celu weryfikacji hipotez badawczych – w przypadku niespełnienia pozostałych założeń analiz parametrycznych.

5. WYNIKI

Całkowita liczba uczestników badania będącego podstawą niniejszej rozprawy wynosiła 122, z czego 26 osób stanowili mężczyźni (21,3%), a 96 kobiety (78,7%). Pacjenci należeli do przedziału wiekowego 19-37 lat. W okresie od sierpnia 2020 do września 2021 r. w ambulatorium Poradni Chirurgii Stomatologicznej Uniwersyteckiego Centrum Stomatologicznego we Wrocławiu usunięto 122 częściowo lub całkowicie zatrzymane TZT dolne. Średni czas zabiegu wyniósł 32,2 min, średnie stężenie witaminy D3 we krwi w okresie okołozabiegowym wynosiło 25,6 ng/ml.



Ryc. 26. Procentowy rozkład wieku pacjentów biorących udział w badaniu

Zakwalifikowanych do badań pacjentów losowo przydzielono do jednej z 6 grup:

- G0 (kontrolna) – ekstrakcja TZT bez użycia metod regeneracyjnych (22 ekstrakcje),
- G1 – ekstrakcja trzeciego TZT z LLLT (20 ekstrakcji),
- G2 – ekstrakcja TZT z A-PRF+ (19 ekstrakcji),
- G3 – ekstrakcja TZT z CGF (20 ekstrakcji),
- G4 – ekstrakcja TZT z A-PRF+ i LLLT (22 ekstrakcje),

– G5 – ekstrakcja TZT z CGF i LLLT (19 ekstrakcji).

5.1. Dolegliwości bólowe a zastosowane metody wspomagania reparacji rany po ekstrakcji

W kolejnym kroku analizy sprawdzono, czy największe pozabiegowe dolegliwości bólowe wykazują pacjenci, u których nie stosuje się metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji, najmniejsze zaś pacjenci po zastosowaniu CGF i fotobiomodulacji. W tym celu wykonano analizę testem H Kruskala-Wallisa, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 2.

Tab. 2. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów z poszczególnych grup metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji pod względem bólu odczuwanego po zabiegu

		średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Ocena bólu 1 dzień po zabiegu	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	64,09	1,91	2,00	1,95	7,67	0,176	0,02
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	48,58	1,10	1,00	1,52			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	69,68	2,11	2,00	1,94			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	59,03	1,45	1,00	1,43			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	72,95	2,05	1,50	1,50			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	53,26	1,42	1,00	2,12			
Ocena bólu 3 dni po zabiegu	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	76,84	2,95	2,00	2,65	11,23	0,047	0,05
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	44,33	1,00	0,00	1,65			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	62,97	1,79	2,00	1,84			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	55,28	1,55	1,00	2,33			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	68,73	2,23	2,00	2,16			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	58,53	1,68	1,00	2,11			
Ocena bólu 7 dni po zabiegu	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	66,73	1,86	1,00	2,34	1,76	0,882	<0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	62,05	1,60	0,50	2,14			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	55,13	1,00	0,00	1,45			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	59,90	1,65	0,50	2,60			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	65,39	1,95	1,00	2,72			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem	58,42	1,58	0,00	2,48			

	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
--	------------------	----------	-----------	-----------	--------------	----------	----------

fotobiomodulacji (*n* = 19)

n – liczebność grupy; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *H*(df) – wartość statystyki testowej i stopni swobody; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

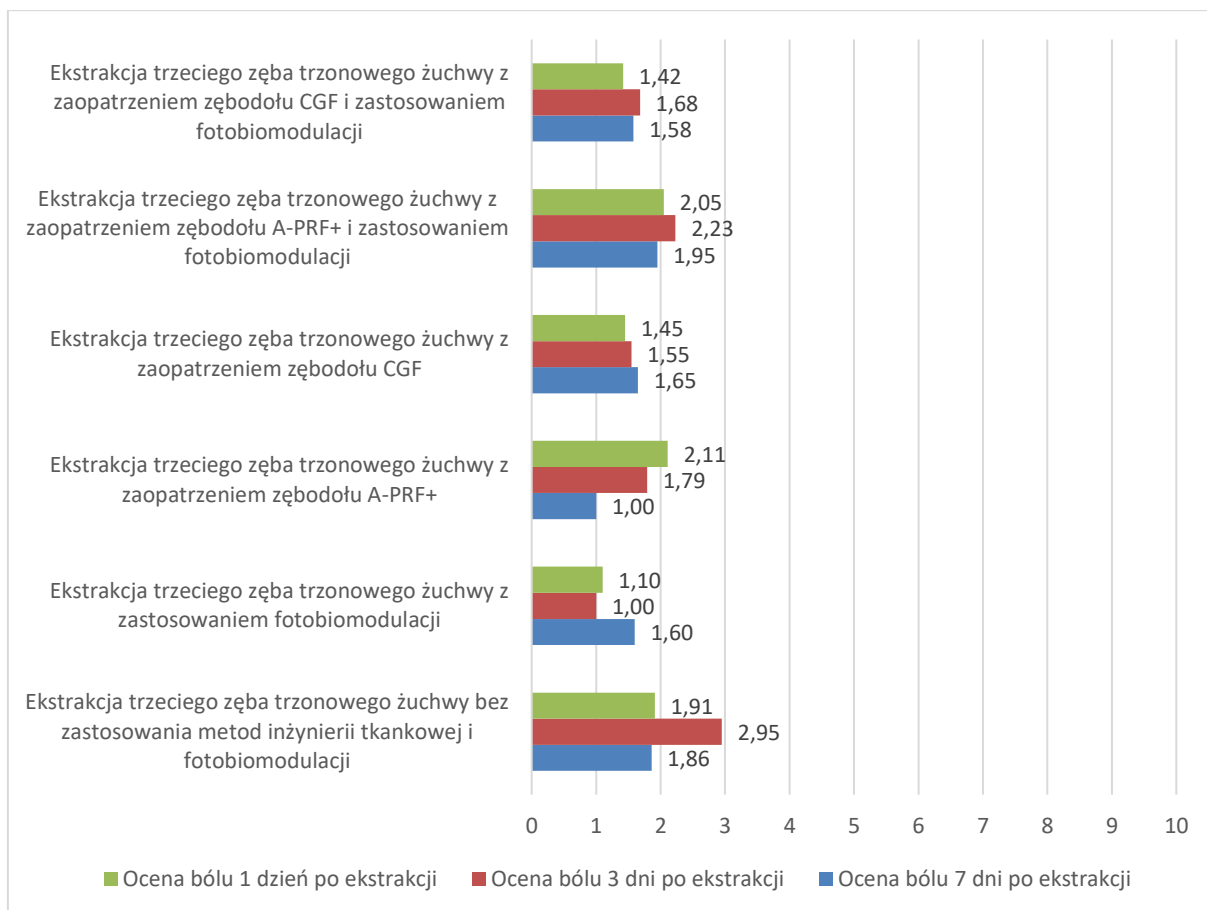
Przeprowadzona analiza wykazała istotną statystycznie i przeciętną różnicę w ocenie bólu 3 dni po zabiegu. Dalsza analiza porównań parami wykazała, że pacjenci, u których dokonano ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji, odczuwali większy ból 3 dni po zabiegu niż pacjenci, u których zastosowano fotobiomodulację (*p* < 0,05).

Następnie sprawdzono, jak kształtowała się w czasie ocena bólu po ekstrakcji TZT żuchwy w przypadku poszczególnych metod bioinżynierii tkankowej i fotobiomodulacji. W tym celu wykonano analizę Wilcoxon, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 3 i na rycinie 27.

Tab. 3. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej różnice pomiędzy dolegliwościami bólowymi w poszczególnych dniach po ekstrakcji w podziale na grupy zastosowanych metod bioinżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Grupa	Zmienna zależna	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>
Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-2,01	0,045	0,30
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,29	0,774	0,04
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-2,27	0,023	0,34
Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,44	0,659	0,07
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,78	0,438	0,12
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,90	0,370	0,14
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,52	0,605	0,08
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,98	0,048	0,32
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,90	0,057	0,31
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,39	0,700	0,06
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,40	0,688	0,06
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,89	0,373	0,14
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,22	0,830	0,03
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,38	0,701	0,06
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,60	0,549	0,09
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,49	0,622	0,08
	Ocena bólu 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,14	0,886	0,02
	Ocena bólu 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-0,46	0,644	0,07

n – liczebność grupy; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; *r* – wskaźnik siły efektu



Ryc. 27. Rozkład średnich oceny bólu po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Analiza wykazała, że w grupie, w której po ekstrakcji TZT żuchwy nie zastosowano metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji, nastąpiło pogorszenie dolegliwości bólowych 3 dni po zabiegu ($M = 2,95$; $SD = 2,65$) w stosunku do 1. dnia po zabiegu ($M = 1,91$; $SD = 1,95$), a następnie obniżenie dolegliwości bólowych 7 dni po zabiegu ($M = 1,86$; $SD = 2,34$) do poziomu zbliżonego do dolegliwości bólowych z 1. dnia po zabiegu. Wartość wskaźnika siły efektu r wskazuje na przeciętną wielkość tych różnic.

U pacjentów z grupy G2 po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy zaopatrzonego zębodołu za pomocą A-PRF+, dolegliwości bólowe po zabiegu zmniejszyły się dopiero 7. dnia po zabiegu ($M = 1,00$; $SD = 1,45$) w porównaniu z 1. dniem po ekstrakcji ($M = 2,11$; $SD = 1,94$). Wartość wskaźnika siły efektu r wskazuje na przeciętną wielkość tych różnic. Dodatkowo na poziomie tendencji statystycznej ból 3 dni po zabiegu był na poziomie umiarkowanie wyższym niż odczuwane dolegliwości bólowe 7 dni po zabiegu.

W przypadku pozostałych metody inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji nie było istotnych statystycznie różnic między poszczególnymi pomiarami oceny bólu po zabiegu ekstrak-

cji trzeciego zęba trzonowego żuchwy 1. dnia po zabiegu, 3. dnia po zabiegu i 7. dnia po zabiegu.

5.1.1. Zależność bólu od czasu trwania zabiegu ekstrakcji TZT żuchwy

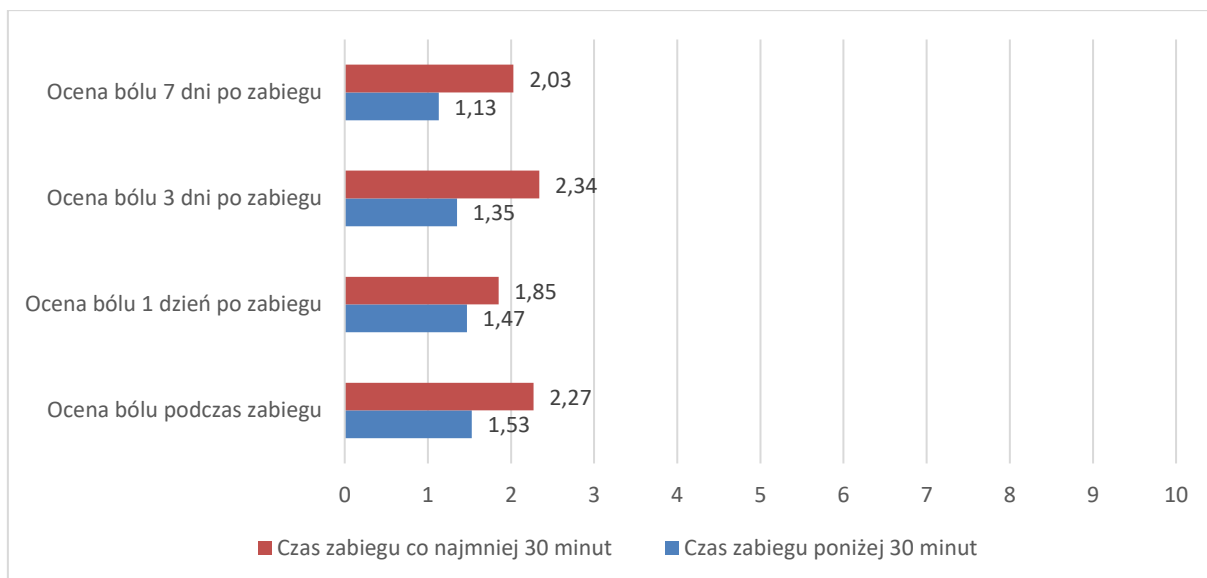
Kolejno sprawdzono, czy pacjenci, u których ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy trwała co najmniej 30 min, inaczej oceniali swoje dolegliwości bólowe związane z zabiegiem niż pacjenci, u których zabieg trwał krócej niż 30 min. W tym celu wykonano analizę testem różnic *U* Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 4.

Tab. 4. Wyniki analizy testem różnic *U* Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min, pod względem dolegliwości bólowych

Zmienna zależna	Czas zabiegu poniżej 30 min (<i>n</i> = 55)				Czas zabiegu co najmniej 30 min (<i>n</i> = 67)				<i>Z</i>	<i>p</i>	η^2
	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>			
Ocena bólu w trakcie zabiegu	54,38	1,53	1,00	1,79	67,34	2,27	1,00	2,11	-2,06	0,039	0,04
Ocena bólu 1 dzień po zabiegu	58,78	1,47	1,00	1,48	63,73	1,85	1,00	1,96	-0,79	0,429	< 0,01
Ocena bólu 3 dni po zabiegu	54,40	1,35	1,00	1,59	67,33	2,34	1,00	2,53	-2,07	0,038	0,04
Ocena bólu 7 dni po zabiegu	54,94	1,13	0,00	1,67	66,89	2,03	1,00	2,67	-1,98	0,048	0,03

n – liczba obserwacji; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzona analiza wykazała, że w przypadku dolegliwości bólowych w trakcie zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy 3 dni po zabiegu i 7 dni po zabiegu pacjenci, u których zabieg ekstrakcji trwał co najmniej 30 min, wykazywali większe dolegliwości bólowe niż pacjenci, u których zabieg trwał krócej niż 30 min (ryc. 28). Wartość współczynnika η^2 wskazuje na małą wielkość tych różnic.



Ryc. 28. Ocena bólu związanego z zabiegiem ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy dla pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min

5.1.2. Zależność bólu od konieczności wykonania osteotomii

W celu określenia wpływu wykonania osteotomii na dolegliwości bólowe pacjentów wykonano analizę testem *U* Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 5.

Tab. 5. Wyniki analizy testem *U* Manna-Whitneya porównującej pozabiegowe dolegliwości bólowe w zależności od konieczności wykonania osteotomii

Zmienna zależna	Brak konieczności wykonania osteotomii (<i>n</i> = 49)				Konieczność wykonania osteotomii (<i>n</i> = 73)				<i>Z</i>	<i>p</i>	η^2
	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>			
Ocena bólu podczas zabiegu	58,49	1,76	1,00	1,91	63,52	2,05	1,00	2,06	-0,79	0,430	< 0,01
Ocena bólu 1 dzień po zabiegu	57,40	1,45	1,00	1,58	64,25	1,84	1,00	1,86	-1,08	0,280	< 0,01
Ocena bólu 3 dni po zabiegu	55,87	1,47	1,00	1,79	65,28	2,18	1,00	2,41	-1,49	0,137	0,02
Ocena bólu 7 dni po zabiegu	54,45	1,20	0,00	1,94	66,23	1,90	1,00	2,50	-1,92	0,055	0,03

n – liczba obserwacji; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzona analiza wykazała brak różnic w ocenie dolegliwości bólowych związanych z ekstrakcją trzeciego zęba trzonowego żuchwy między pacjentami, u których wystąpiła konieczność wykonania osteotomii a pacjentami, u których nie wystąpiła taka konieczność. Na poziomie tendencji statystycznej zauważono różnice w ocenie bólu 7 dni po zabiegu, przyjmującej wyższy poziom wśród pacjentów, u których wystąpiła konieczność wykonania osteotomii.

5.1.3. Zależność czasu trwania zabiegu od typu zatrzymania zęba

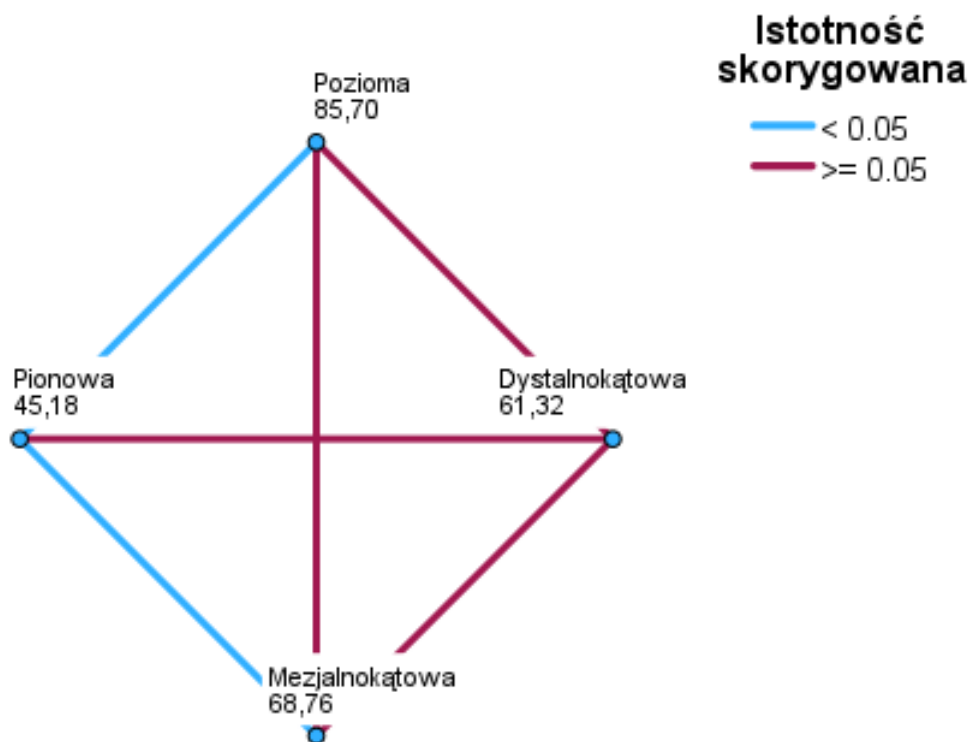
W kolejnym kroku analizy sprawdzono, czy dystalnokątowe zatrzymanie TZT według Tetscha i Wagnera predysponuje do dłuższego czasu trwania zabiegu. W tym celu wykonano analizę za pomocą testu H Kruskala Wallisa, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 6.

Tab. 6. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów o poszczególnych klasyfikacjach zatrzymanych TZT według Tetscha i Wagnera pod względem czasu trwania zabiegu

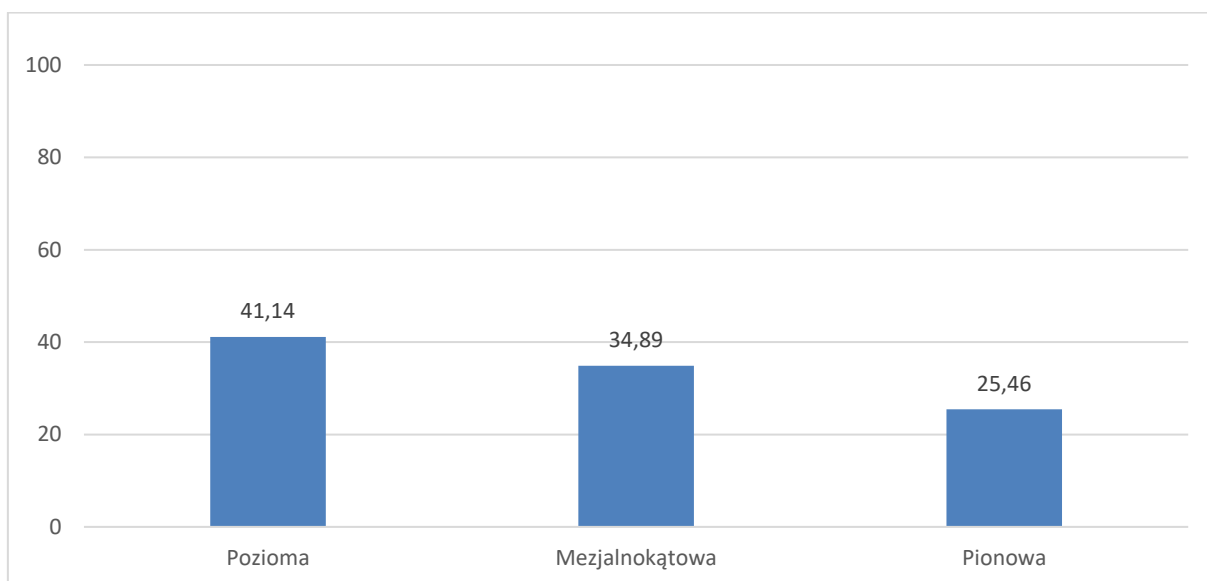
Zmienna	Klasyfikacja zatrzymanych TZT według Tetscha i Wagnera	średnia ranga	M	Me	SD	$H(3)$	p	η^2
Czas trwania zabiegu [min]	pionowa ($n = 48$)	45,18	25,46	22,50	11,09	22,10	< 0,001	0,16
	pozioma ($n = 22$)	85,70	41,14	40,00	12,43			
	meżalnokątowa ($n = 35$)	68,76	34,89	32,00	14,25			
	dystalnokątowa ($n = 17$)	61,32	34,24	30,00	22,15			

n – liczebność grupy; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; $H(df)$ – wartość statystyki testowej i stopni swobody; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na to, że dystalnokątowe zatrzymanie TZT nie różniło się od pozostałych klasyfikacji pod względem czasu trwania zabiegu ($p > 0,05$). Okazało się, że czas trwania zabiegu u pacjentów o pionowej klasyfikacji był krótszy niż u pacjentów o klasyfikacji poziomej i meżalnokątowej ($p < 0,05$), a różnice te były duże (ryc. 29 i 30).



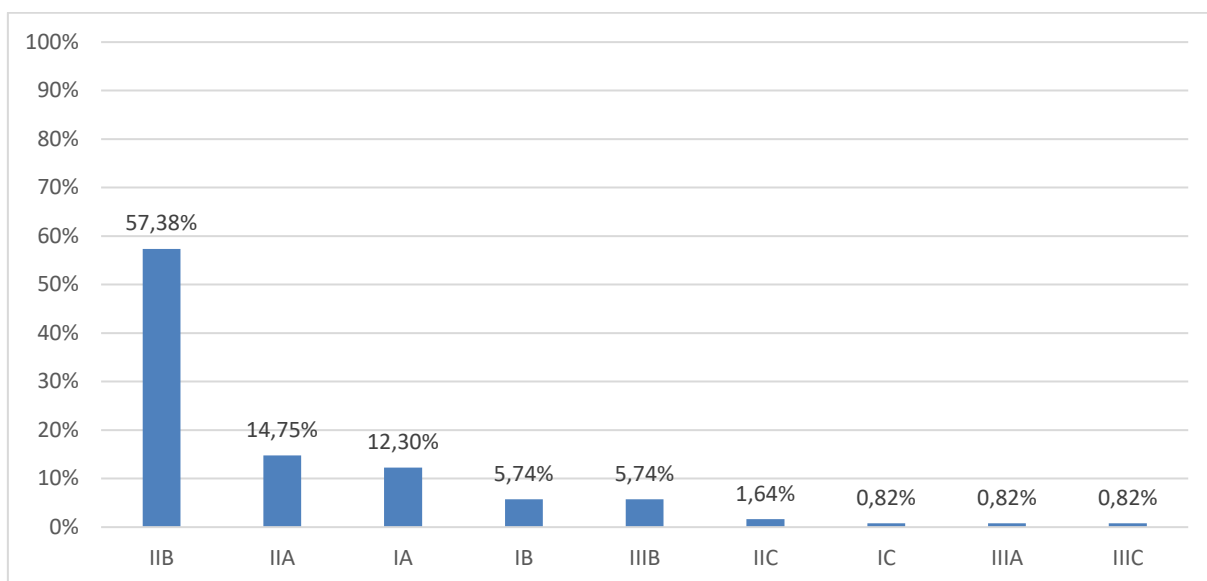
Ryc. 29. Porównanie parami klasyfikacji zatrzymanych TZT według Tetscha i Wagnera względem czasu trwania zabiegu



Ryc. 30. Porównanie klasyfikacji pionowej, poziomej i meżalnokątowej zatrzymanych TZT względem czasu trwania zabiegu

Następnie sprawdzono, czy najkrótszy czas trwania zabiegu charakteryzuje TZT pozostające w klasie IA według Pella i Gregory'ego. Wśród badanych pacjentów nie było wystarczającej liczebności każdej z kategorii dystalnokątowego zatrzymania TZT według Pella i Gregory'ego (ryc. 31), dlatego też z analizy wyłączono grupy zbyt mało liczne ($N < 7$). W celu zwię-

ryfikowania tej hipotezy wykonano analizę testem H Kruskala Wallisa, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 6.



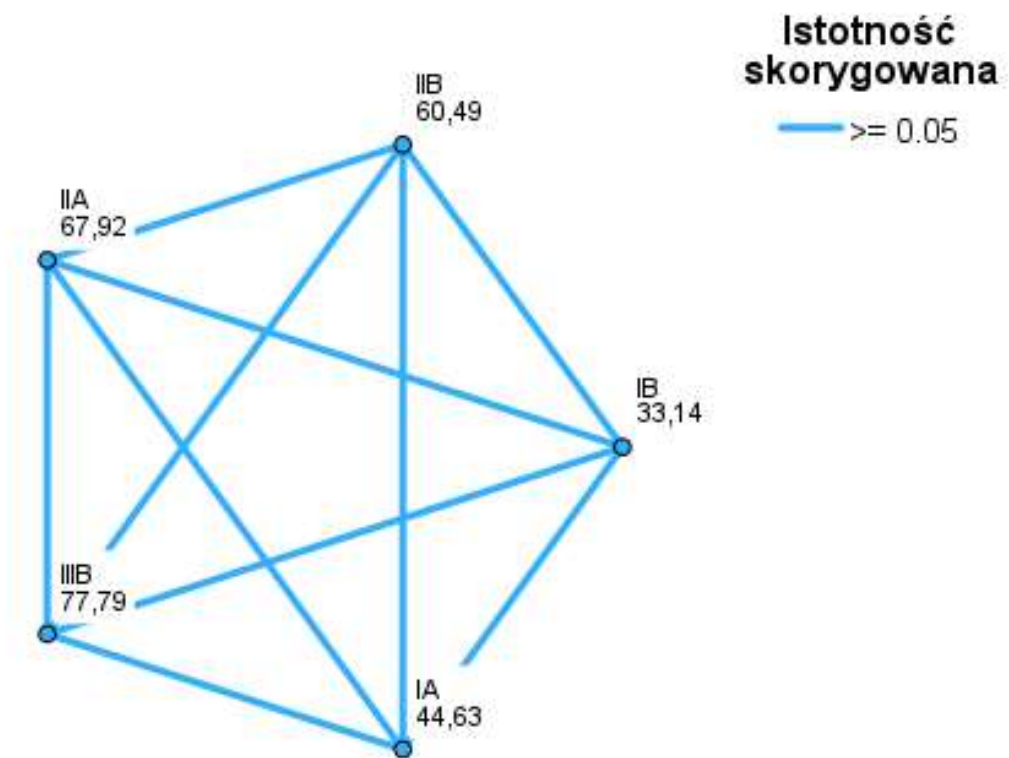
Ryc. 31. Procentowy rozkład pacjentów z dystalnokątowym zatrzymaniem trzeciego zęba trzonowego

Tab. 7. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów o poszczególnych klasyfikacjach zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego pod względem czasu trwania zabiegu

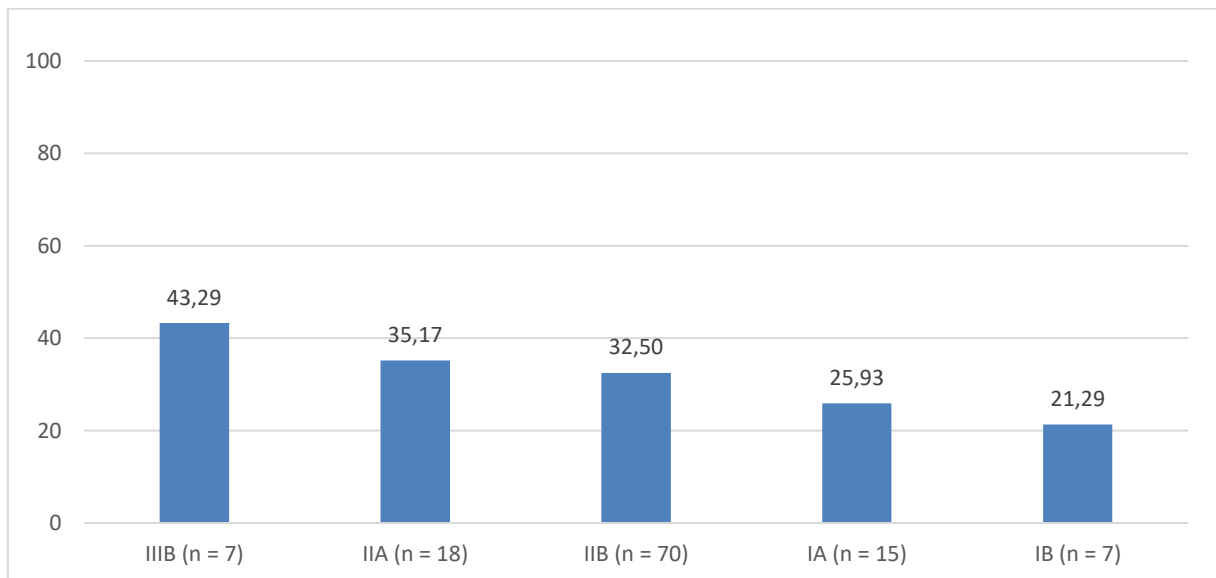
		średnia ranga	M	Me	SD	$H(4)$	p	η^2
Czas trwania zabiegu	IA ($n = 15$)	44,63	25,93	25,00	10,18	10,33	0,035	0,05
	IB ($n = 7$)	33,14	21,29	22,00	9,59			
	IIA ($n = 18$)	67,92	35,17	32,50	13,23			
	IIB ($n = 70$)	60,49	32,50	31,00	15,43			
	IIIB ($n = 7$)	77,79	43,29	45,00	21,76			

n – liczebność grupy; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; $H(df)$ – wartość statystyki testowej i stopni swobody; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Zabieg usunięcia trzeciego zęba trzonowego trwał najdłużej u pacjentów z klasyfikacją IIIB, następnie IIA, IIB, IA, natomiast najkrócej wśród pacjentów z klasyfikacją IB (ryc. 32 i 33). Wartość współczynnika η^2 wskazuje na przeciętne różnice między porównywanymi grupami.



Ryc. 32. Porównanie paramy klasyfikacji zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego względem czasu trwania zabiegu



Ryc. 33. Porównanie klasyfikacji zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego względem czasu trwania zabiegu

5.1.4. Zależność dolegliwości bólowych od stężenia witaminy D3

Następnie sprawdzono, czy wyższe stężenie witaminy D3 we krwi pacjenta jest skorelowane z mniejszymi pozabiegowymi dolegliwościami bólowymi. W tym celu wykonano analizę korelacji *rho* Spearmana, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 8.

Tab. 8. Wyniki analizy korelacji *rho* Spearmana sprawdzającej współzmienną odczuwanego bólu a stężeniem witaminy D3 we krwi

Zmienna		Stężenie witaminy D3
Ocena bólu podczas zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	0,12
	istotność	0,245
Ocena bólu 1 dzień po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	-0,08
	istotność	0,441
Ocena bólu 3 dni po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	0,10
	istotność	0,326
Ocena bólu 7 dni po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	0,11
	istotność	0,272

Przeprowadzona analiza wykazała, że ocena bólu związanego z ekstrakcją trzeciego zęba trzonowego żuchwy była niezależna od stężenia witaminy D3 we krwi. Dotyczy to wszystkich badanych etapów leczenia: oceny bólu podczas zabiegu, 1 dzień po zabiegu, 3 dni po zabiegu i 7 dni po zabiegu.

5.2. Zależność wielkości obrzęku od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

W następnym etapie analizy sprawdzono, czy największy obrzęk pozabiegowy można stwierdzić u pacjentów, u których nie zastosowano metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji. W tym celu wykonano analizę *H* Kruskala-Wallisa, a jej wyniki zaprezentowano w tabelach 9-12 i na rycinach 34-37.

Tab. 9. Wyniki analizy *H* Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu

Miejsce		średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
Obrzęk linii A	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	75,59	4,64	5,00	3,79	7,92	0,161	0,03
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	55,90	2,50	0,00	4,44			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	67,84	4,58	5,00	6,71			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	50,58	1,75	0,00	3,73			

Miejsce	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2	
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	58,30	2,50	0,00	2,99			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	59,95	2,79	0,00	3,43			
Obrzęk linii B	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	67,61	3,68	4,00	2,15			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	38,43	1,45	0,50	3,02			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	63,45	4,16	3,00	4,72			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	61,00	3,40	3,50	3,05	11,73	0,039	0,07
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	71,80	3,91	5,00	2,84			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	65,37	3,58	3,00	2,50			
Obrzęk linii C	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	71,66	4,27	4,50	2,99			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	44,53	1,75	1,50	2,71			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	65,79	4,58	5,00	6,97			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	63,73	3,45	3,50	2,98	6,98	0,222	0,03
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	61,61	3,36	4,00	2,92			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	60,84	3,21	3,00	2,64			

n – liczebność grupy; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *H*(df) – wartość statystyki testowej i stopni swobody; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu



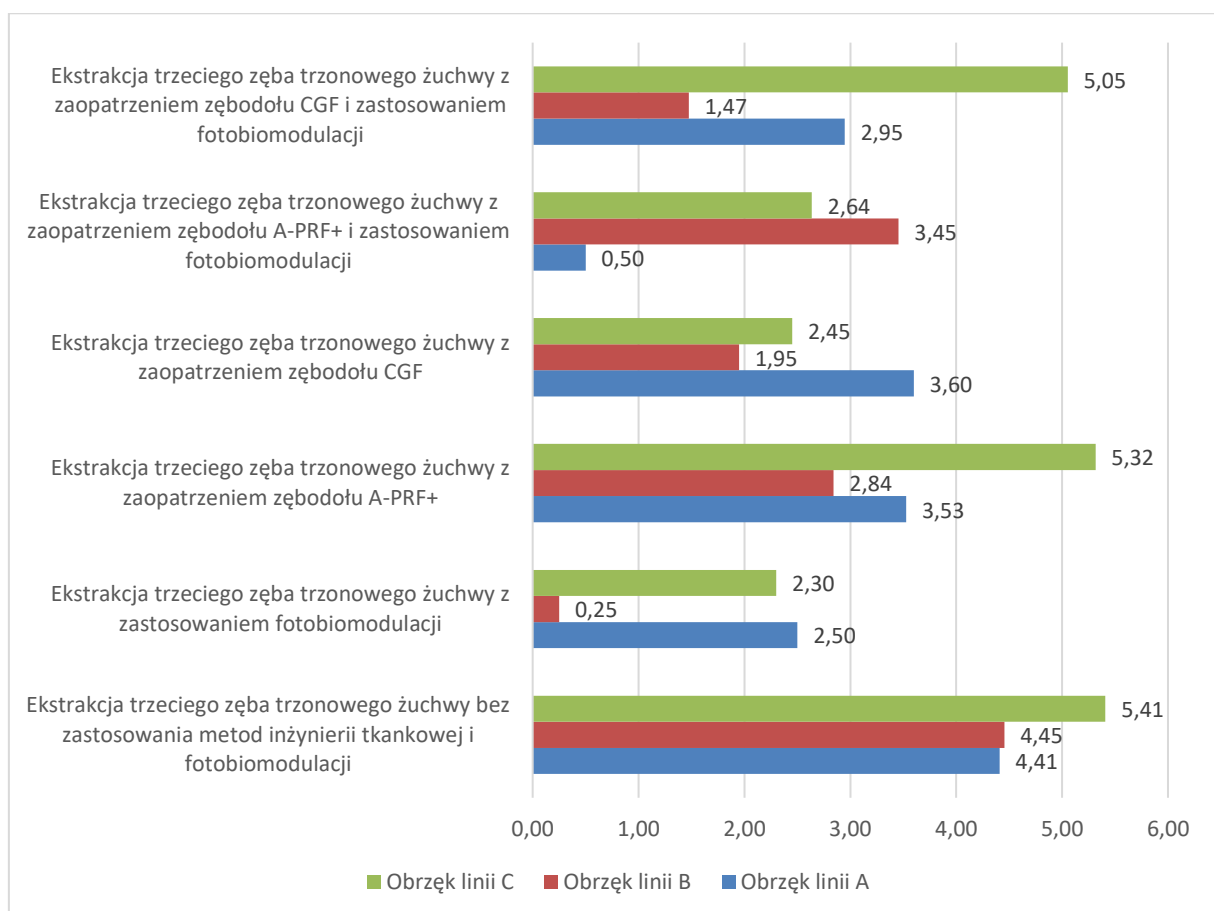
Ryc. 34. Rozkład średnich obrzęków 1 dzień po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Tab. 10. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu

Miejsce		średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Obrzęk linii A	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	71,05	4,41	5,00	6,80	0,511	0,357	0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	59,58	2,50	1,00	6,74			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	59,61	3,53	0,00	10,78			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	65,60	3,60	5,00	3,44			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	48,34	0,50	0,00	6,21			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	65,29	2,95	5,00	7,41			
Obrzęk linii B	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	72,73	4,45	5,00	5,33	6,40	0,269	0,02
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	49,50	0,25	0,00	6,79			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	60,16	2,84	1,00	6,80			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	59,98	1,95	3,00	6,82			

Miejsce	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	69,27	3,45	5,00	5,52			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	55,08	1,47	0,00	6,06			
Obrzęk linii C					5,19	0,394	0,01
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	72,27	5,41	5,50	4,89			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	54,48	2,30	4,00	6,09			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	62,61	5,32	5,00	8,96			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	61,43	2,45	4,50	9,98			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	51,39	2,64	3,00	9,51			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	67,11	5,05	3,00	5,18			

n – liczebność grupy; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *H*(df) – wartość statystyki testowej i stopni swobody; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

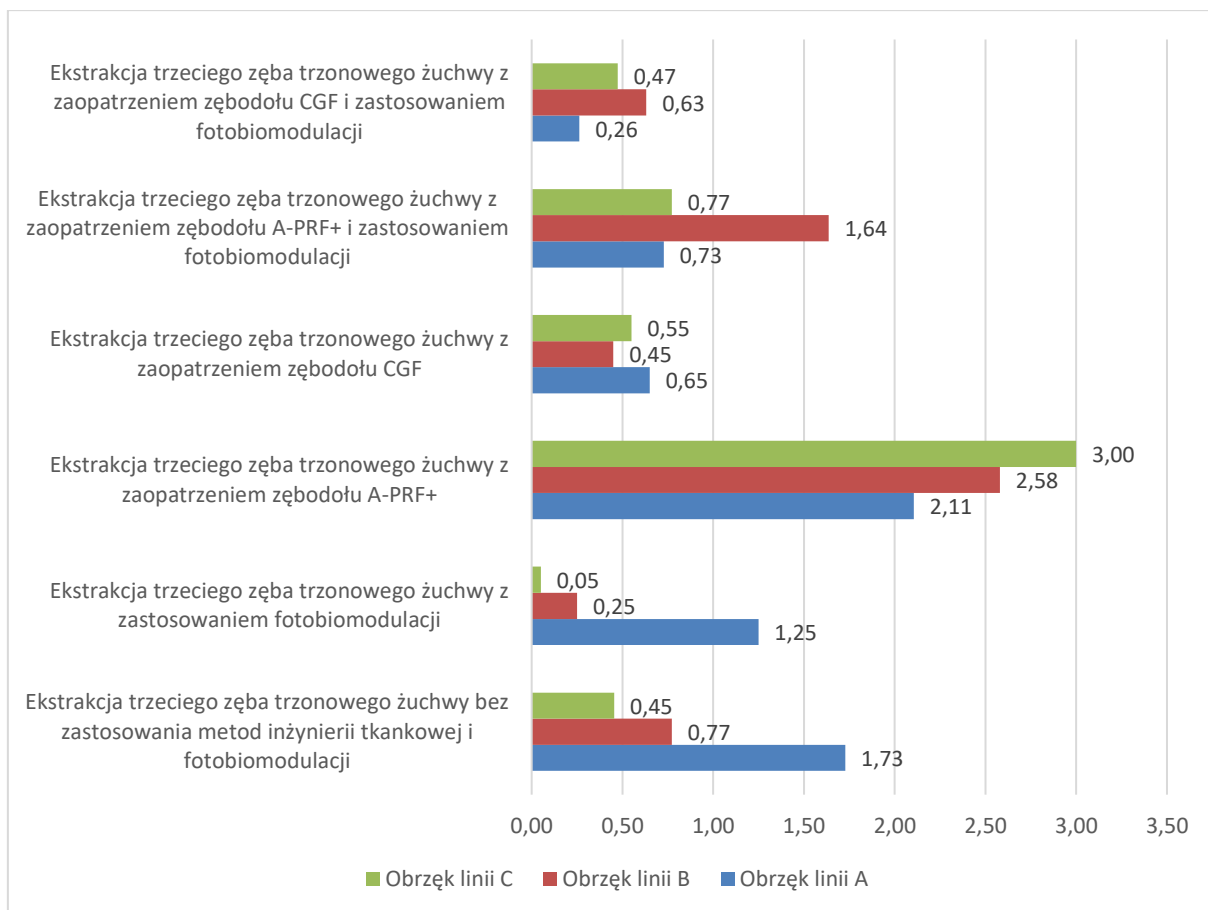


Ryc. 35. Rozkład średnich obrzęków 3 dni po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Tab. 11. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu

Miejsce		średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Obrzęk linii A	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	71,34	1,73	0,00	2,37	4,30	0,506	<0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	61,95	1,25	0,00	3,93			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	61,74	2,11	0,00	6,08			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	55,95	0,65	0,00	3,00			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	61,41	0,73	0,00	2,73			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	55,34	0,26	0,00	2,62			
Obrzęk linii B	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	62,61	0,77	0,00	2,11	5,16	0,396	0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	53,70	0,25	0,00	2,34			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	68,87	2,58	0,00	5,79			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	54,93	0,45	0,00	3,50			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	71,30	1,64	0,50	2,94			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	56,63	0,63	0,00	2,52			
Obrzęk linii C	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	61,84	0,45	0,00	2,32	1,77	0,880	0,02
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	55,50	0,05	0,00	2,56			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	66,55	3,00	0,00	7,70			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	58,68	0,55	0,00	2,70			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	66,77	0,77	0,00	3,66			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	59,24	0,47	0,00	2,09			

n – liczebność grupy; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; $H(df)$ – wartość statystyki testowej i stopni swobody; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu



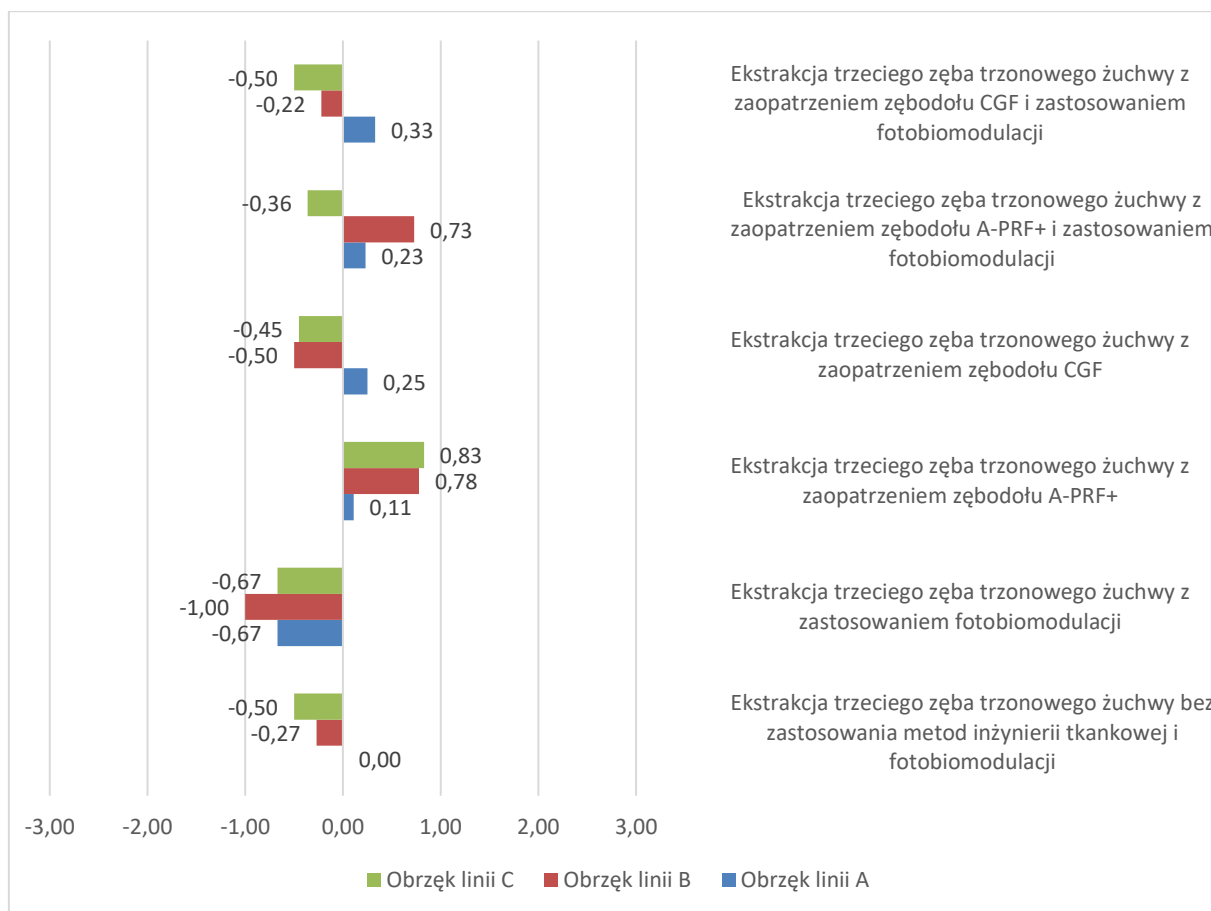
Ryc. 36. Rozkład średnich obrzęków 7 dni po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Tab. 12. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 4 miesiące po zabiegu

	średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Obrzęk linii A	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	59,45	0,00	0,00	2,18	2,72	0,743
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	51,08	-0,67	0,00	2,38		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	59,83	0,11	0,00	1,41		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	59,73	0,25	0,00	3,43		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	61,82	0,23	0,00	2,51		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	64,56	0,33	0,00	2,61		
Obrzęk linii B	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	56,75	-0,27	0,00	1,96	5,45	0,364
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	49,97	-1,00	0,00	2,81		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	67,53	0,78	0,00	3,10		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	53,43	-0,50	0,00	2,50		
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy	69,70	0,73	0,00	3,09		

	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)							
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	58,64	-0,22	0,00	2,46			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	58,82	-0,50	0,00	2,20			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 20)	57,28	-0,67	0,00	2,57			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (<i>n</i> = 19)	66,39	0,83	0,00	3,67			
Obrzęk linii C Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)	59,08	-0,45	0,00	1,91	0,95	0,967	0,03
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	58,20	-0,36	0,00	2,38			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	57,72	-0,50	0,00	3,20			

n – liczebność grupy; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *H*(*df*) – wartość statystyki testowej i stopni swobody; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu



Ryc. 37. Rozkład średnich obrzęków 4 miesiące po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Analiza wykazała przeciętne różnice pomiędzy grupami w obrzęku linii B 1 dzień po zabiegu. Dalsze analizy za pomocą testu *U* Manna-Whitneya wykazały, że w 1 dzień po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy pacjenci, u których wykonano ekstrakcję z zastosowaniem fotobiomodulacji, osiągnęli mniejszy obrzęk linii B w porównaniu z pozostałymi pacjentami ($p < 0,05$). Pomędzy pozostałymi grupami badanych osób nie było różnic istotnych statystycznie.

Sprawdzono także, czy metody inżynierii tkankowej oraz fotobiomodulacja różnicują wielkość obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy niezależnie od umiejscowienia obrzęku. W tym celu obliczono wskaźnik wielkości ogólnego obrzęku na podstawie średniej obrzęku linii A, B i C, a następnie przeprowadzono analizę *H* Kruskala-Wallisa (tab. 13).

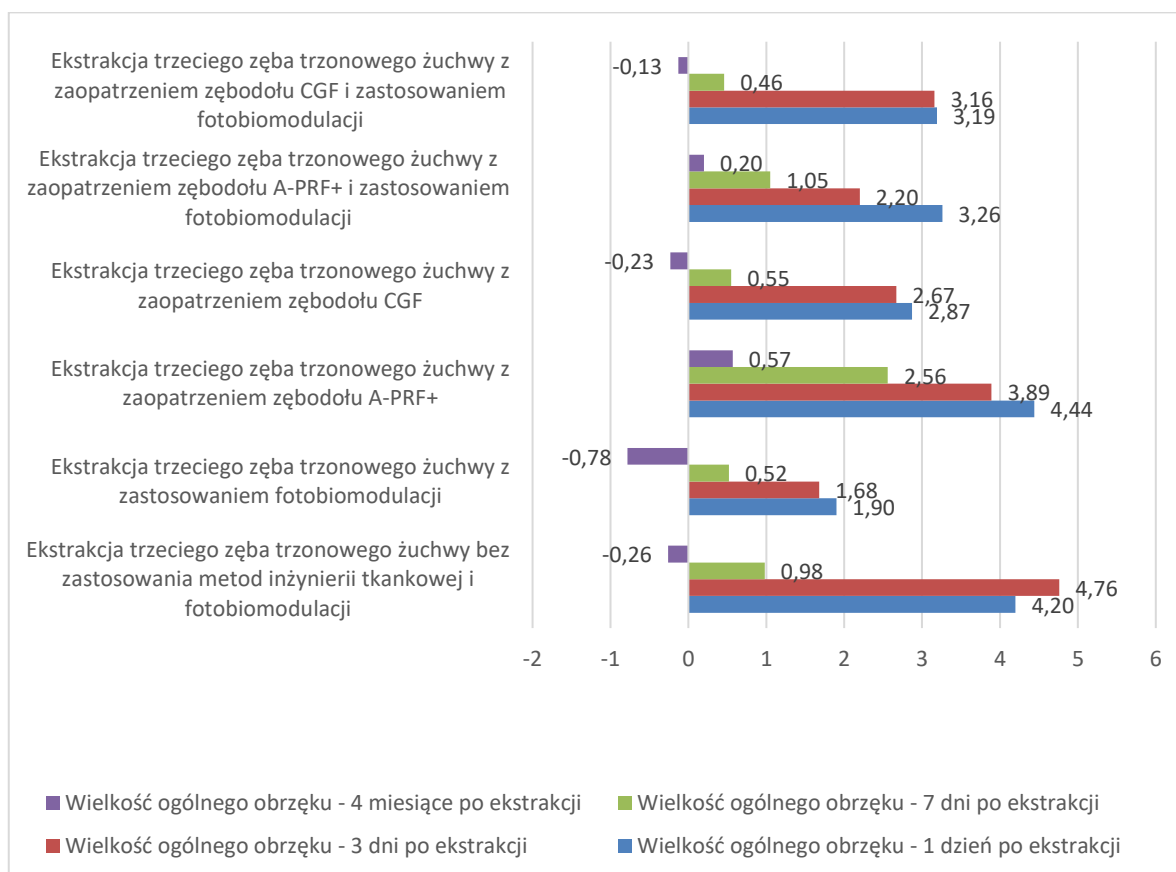
Tab. 13. Wyniki analizy *H* Kruskala-Wallisa porównującej ogólną wielkość obrzęku

		średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
Wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	75,98	4,20	4,17	2,30	9,80	0,081	0,05
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	43,93	1,90	1,00	2,80			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	66,82	4,44	3,67	5,66			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	55,55	2,87	3,00	2,64			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	64,09	3,26	3,50	2,28			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	61,18	3,19	3,33	2,18			
Wielkość ogólnego obrzęku 3 dni po ekstrakcji	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	76,61	4,76	5,67	4,62	5,75	0,331	0,02
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	53,00	1,68	1,17	5,09			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	60,11	3,89	2,33	8,16			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	60,45	2,67	2,17	5,16			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	56,07	2,20	1,50	5,44			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	61,74	3,16	1,00	5,35			
Wielkość ogólnego obrzęku 7 dni po ekstrakcji	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	66,36	0,98	0,83	1,81	2,45	0,785	0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	58,38	0,52	0,00	2,28			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	66,87	2,56	0,00	6,35			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	56,80	0,55	0,17	2,20			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	65,34	1,05	0,83	2,26			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	54,29	0,46	0,00	1,93			
Wielkość ogólnego obrzęku 4 mies. po ekstrakcji	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	58,09	-0,26	0,00	1,39	4,14	0,529	<0,01
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	48,61	-0,78	-0,50	1,77			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	69,78	0,57	0,00	1,88			
	Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem	58,33	-0,23	0,00	2,03			

	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>H</i> (5)	<i>p</i>	η^2
zębodołu CGF (<i>n</i> = 20)							
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 22)	64,59	0,20	0,00	1,93			
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (<i>n</i> = 19)	56,92	-0,13	-0,17	1,97			

n – liczebność grupy; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *H*(*df*) – wartość statystyki testowej i stopni swobody; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzona analiza wykazała brak różnic w wielkości ogólnego obrzęku pozabiegowego między zastosowanymi metodami inżynierii tkankowej oraz fotobiomodulacji. Potwierdza to wcześniejsze wnioski o braku różnic pomiędzy poszczególnymi metodami w wielkości obrzęku poszczególnych linii. Ze względu na istotność na poziomie tendencji statystycznej różnic wielkości ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji przeprowadzono dodatkowo analizę testem *U* Manna-Whitneya porównującą badane grupy pod względem wielkości obrzęku 1 dzień po zabiegu. Analiza wykazała ($Z = -2,90$; $p = 0,004$), że w przeciętnym stopniu wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji była większa u osób bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji niż u osób, u których zastosowano fotobiomodulację po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. Rozkład średnich ukazuje rycina 38.



Ryc. 38. Rozkład średnich wielkości ogólnego obrzęku po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

5.2.1. Zależność wielkości obrzęku pozabiegowego od czasu gojenia

W celu sprawdzenia, jak zmieniała się wielkość ogólnego obrzęku na przestrzeni czasu, w poszczególnych grupach pacjentów wykonano analizę Wilcoxon, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 14.

Tab. 14. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej zależność wielkości obrzęku od czasu

Grupa	Zmienna zależna	Z	p	r
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji (n = 22)	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,95	0,344	0,14
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-4,02	<0,001	0,61
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-4,11	<0,001	0,62
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-3,25	0,001	0,49
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,69	<0,001	0,56
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-2,70	0,007	0,41
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji (n = 20)	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,04	0,968	<0,01
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-2,64	0,008	0,42
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-3,18	0,001	0,53
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,11	0,265	0,18
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-2,11	0,035	0,35
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-2,18	0,030	0,36
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ (n = 19)	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,34	0,733	0,06
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,98	0,047	0,32
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-2,92	0,004	0,49
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,66	0,098	0,27
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-1,59	0,112	0,27
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-0,98	0,325	0,16
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF (n = 20)	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,06	0,955	<0,01
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-3,1	0,002	0,49
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-3,64	<0,001	0,58
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-2,42	0,016	0,38
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-2,76	0,006	0,44
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-1,88	0,060	0,30
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji (n = 22)	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,9	0,37	0,14
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-3,67	<0,001	0,55
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-3,85	<0,001	0,58
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,41	0,159	0,21
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-1,74	0,082	0,26
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-2,06	0,039	0,31
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 3 dni po zabiegu	-0,06	0,952	<0,01
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-3,25	0,001	0,53
	Wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-3,49	<0,001	0,58

Grupa	Zmienna zależna	Z	p	r
zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji (n = 19)	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 7 dni po zabiegu	-1,85	0,064	0,3
	Wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-1,98	0,047	0,33
	Wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące po zabiegu	-0,76	0,447	0,13

n – liczebność grupy; *Z* - wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; *r* – wskaźnik siły efektu

Okazuje się, że w przypadku ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji obrzęk zaczął maleć dopiero 7. dnia po zabiegu ($M = 0,99$; $SD = 1,81$) w stosunku do 1. dnia po zabiegu ($M = 4,20$; $SD = 2,30$) i malał dalej aż do badania kontrolnego 4 miesiące po zabiegu ($M = -0,26$; $SD = 1,39$). Obrzęk po 1. dniu był duży większy niż obrzęk w 7. dniu i 4 miesiące po zabiegu, obrzęk z 3. dnia po zabiegu był umiarkowanie wyższy od obrzęku z 7. dnia po zabiegu i dużo wyższy od obrzęku 4 miesiące po ekstrakcji, a obrzęk z 7. dnia po ekstrakcji był umiarkowanie wyższy od obrzęku z 4. miesiąca po zabiegu.

Pacjenci, u których wykonano ekstrakcję trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji, doznali zmniejszenia obrzęku 7. dnia po zabiegu ($M = 0,52$; $SD = 2,28$) w stosunku do obrzęku 1. dnia po ekstrakcji ($M = 1,90$; $SD = 2,80$) oraz wystąpiło u nich zmniejszenie wielkości obrzęku 4 miesiące po zabiegu ($M = -0,78$; $SD = 1,77$) w porównaniu z badaniem po 7 dniach po zabiegu ($M = 0,52$; $SD = 2,28$). Wielkość różnic pomiędzy obrzękiem z 1. dnia i 7. dnia była przeciętna, pomiędzy 1. dniem po zabiegu a 4. miesiącem duża, a obrzęk 3. dnia i 7. dnia po ekstrakcji był przeciętnie mniejszy od obrzęku z 4. miesiąca po ekstrakcji.

W przypadku zaopatrzenia zębodołu za pomocą A-PRF+ poprawa wielkości obrzęku nastąpiła 7. dnia po zabiegu ($M = 2,56$; $SD = 6,35$) w stosunku do 1. dnia po zabiegu ($M = 4,44$; $SD = 5,66$). Wielkość różnic pomiędzy obrzękiem 1. dnia i 7. dnia po ekstrakcji była przeciętna, podobnie było w przypadku różnic obrzęku z 1. dnia po zabiegu i 4. miesiąca po zabiegu.

Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF wykazała poprawę w wielkości obrzęku 7. dnia od zabiegu ($M = 0,55$; $SD = 2,20$) w stosunku do wielkości obrzęku 1. dnia po zabiegu ($M = 2,87$; $SD = 2,64$). Różnica pomiędzy wielkością obrzęku 1 dzień po zabiegu i 7 dni po zabiegu była przeciętna, między 1. a 4. dniem od zabiegu duża, natomiast między 3. dniem a 7. dniem i 4. miesiącem przeciętna.

Połączenie zastosowania zaopatrzenia zębodołu A-PRF+ i fotobiomodulacji spowodowało zmniejszenie się wielkości obrzęku po zabiegu 7. dnia po ekstrakcji ($M = 1,05$; $SD = 2,26$) w porównaniu z 1. dniem po zabiegu ($M = 3,26$; $SD = 2,28$) i ponownie poprawiła się 4 mie-

siące po zabiegu ($M = 0,20$; $SD = 1,93$). Efekt różnicy między wielkością obrzęku 1 dzień po zabiegu a 7 dni po zabiegu i 4 miesiące po zabiegu była duża, natomiast różnica między 7. dniem a 4. miesiącem była przeciętna.

Gdy zastosowano ekstrakcję trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji wielkość obrzęku zmniejszyła się 7. dnia ($M = 0,46$; $SD = 1,93$) w porównaniu z 1. dniem po zabiegu ($M = 3,19$; $SD = 2,18$). Wielkość różnic pomiędzy 1. dniem a 7. dniem i 4. miesiącem po zabiegu była duża, a pomiędzy 3. dniem a 4. miesiącem przeciętna.

Przyglądając się poszczególnym grupom na przestrzeni czasu, można zauważyć, że w grupie bez zastosowanych dodatkowych metod, w grupie, gdzie zastosowano fotobiomodulację oraz połączenie zaopatrzenia zębodołu A-PRF+, zmniejszenie obrzęku nastąpiło dwukrotnie: 7. dnia i 4 miesiące po ekstrakcji. W przypadku zaopatrzenia zębodołu A-PRF+ oraz u pacjentów, gdzie zaopatrzone zębodoły CGF wraz z fotomodulacją, istotne zmniejszenie obrzęku zatrzymało się już 7. dnia po ekstrakcji, co może wskazywać na szybsze pełne zdrowienie tkanek. Siła efektu różnicy pomiędzy 1. a 7. dniem po ekstrakcji była wyższa w grupie, gdzie zastosowano zaopatrzenie zębodołu CGF wraz z fotobiomodulacją, co może oznaczać większe zmniejszenie w obrzęku w tej grupie.

5.2.2. Zależność obrzęku od czasu trwania zabiegu

Kolejno sprawdzono, czy pacjenci, u których czas zabiegu wynosił poniżej 30 min, różnią się wielkością ogólnego obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy od pacjentów, w przypadku których zabieg trwał co najmniej 30 min. W tym celu wykonano analizę testem różnic *U* Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 15.

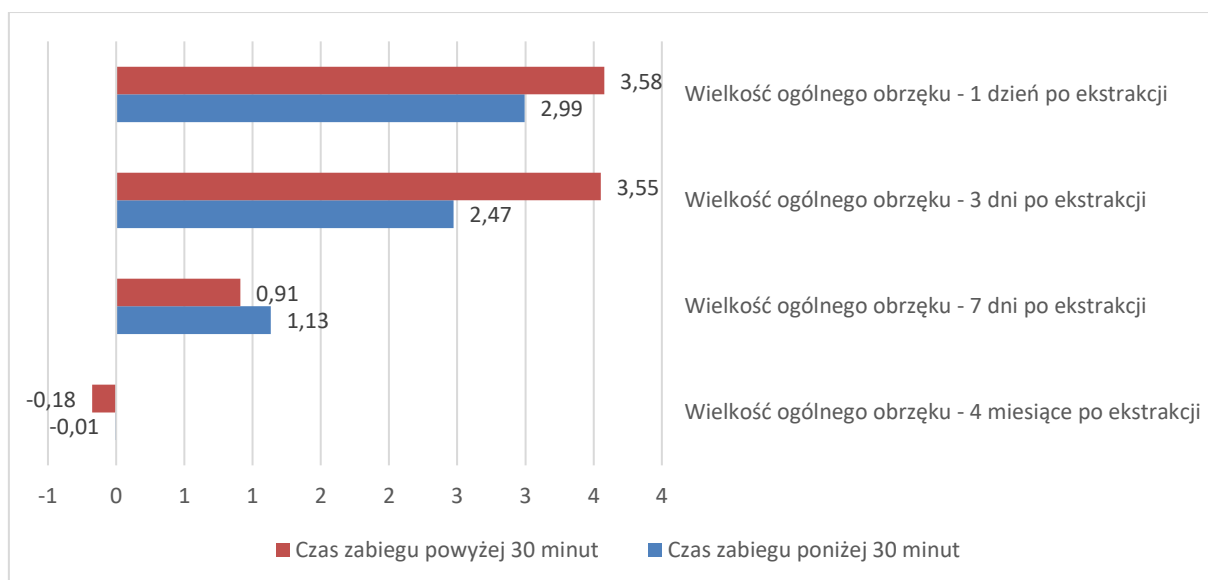
Tab. 15. Wyniki analizy testem różnic *U* Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których czas zabiegu wynosił poniżej 30 min, i pacjentów, u których czas zabiegu wyniósł co najmniej 30 min, pod względem wielkości ogólnego obrzęku po ekstrakcji

Zmienna zależna		Czas zabiegu poniżej 30 min ($n = 55$)	Czas zabiegu co najmniej 30 min ($n = 67$)	Z	p	η^2
Wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji	<i>M</i>	2,99	3,58	-1,26	0,208	0,01
	<i>Me</i>	2,33	3,33			
	<i>SD</i>	2,71	3,57			
	średnia ranga	57,06	65,14			
Wielkość ogólnego obrzęku 3 dni po ekstrakcji	<i>M</i>	2,47	3,55	-0,89	0,373	< 0,01
	<i>Me</i>	1,67	2,67			
	<i>SD</i>	4,99	6,20			
	średnia ranga	58,35	64,08			
Wielkość	<i>M</i>	1,13	0,91	-1,00	0,319	< 0,01

Zmienna zależna		Czas zabiegu poniżej 30 min ($n = 55$)	Czas zabiegu co najmniej 30 min ($n = 67$)	Z	p	η^2
ogólnego obrzęku 7 dni po ekstrakcji	Me	0,67	0,00			
	SD	2,39	3,71			
	średnia ranga	65,00	58,63			
Wielkość ogólnego obrzęku 4 miesiące po ekstrakcji	M	-0,01	-0,18			
	Me	0,00	0,00	-0,66	0,508	< 0,01
	SD	1,99	1,72			
	średnia ranga	61,84	57,66			

n – liczba obserwacji; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; Z – wartość statystyki testowej; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzona analiza wykazała brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w wielkości ogólnego obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy na wszystkich etapach badania (ryc. 39).



Ryc. 39. Średnie wielkości obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min, i pacjentów, u których trwał co najmniej 30 min

5.2.3. Zależność obrzęku od konieczności wykonania osteotomii

Następnie sprawdzono, czy pacjenci, u których nastąpiła i nie nastąpiła konieczność wykonania osteotomii różnili się wielkością uogólnionego obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. W tym celu wykonano analizę U Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 16.

Tab. 16. Wyniki analizy testem *U* Manna-Whitneya porównującej wielkość ogólnego obrzęku między pacjentami o koniecznej i niekoniecznej osteotomii

Zmienna zależna		Brak konieczności wykonania osteotomii (<i>n</i> = 49)	Konieczność wykonania osteotomii (<i>n</i> = 73)	<i>Z</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	η^2
Wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji	<i>M</i>	2,86	3,62	-1,41	0,157	0,13	0,02
	<i>Me</i>	2,33	3,33				
	<i>SD</i>	2,62	3,54				
	średnia ranga	55,99	65,20				
Wielkość ogólnego obrzęku 3 dni po ekstrakcji	<i>M</i>	1,70	3,98	-2,60	0,009	0,23	0,06
	<i>Me</i>	0,33	4,00				
	<i>SD</i>	4,76	6,10				
	średnia ranga	51,37	68,30				
Wielkość ogólnego obrzęku 7 dni po ekstrakcji	<i>M</i>	0,97	1,04	-0,10	0,923	<0,01	<0,01
	<i>Me</i>	0,00	0,33				
	<i>SD</i>	2,32	3,65				
	średnia ranga	61,88	61,25				
Wielkość ogólnego obrzęku 4 miesiące po ekstrakcji	<i>M</i>	-0,20	-0,03	-0,57	0,567	0,05	<0,01
	<i>Me</i>	-0,33	0,00				
	<i>SD</i>	1,97	1,76				
	średnia ranga	57,33	60,99				

n – liczba obserwacji; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzona analiza wykazała przeciętne różnice w wielkości uogólnionego obrzęku 3 dni po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. Pacjenci, u których wystąpiła konieczność wykonania osteotomii, mieli większy ogólny obrzęk 3 dni po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy.

5.2.4. Zależność obrzęku od stężenia witaminy D3 we krwi

W następnym kroku analizy sprawdzono, czy niższe stężenie witaminy D3 we krwi predysponuje do większego obrzęku pozabiegowego. W tym celu wykonano analizę korelacji *rho* Spearmana, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 17.

Tab. 17. Wyniki analizy korelacji ρ Spearmana sprawdzającej współzmiennosć wielkości obrzęku pozabiegowego i stężenia witaminy D3 we krwi

Zmienna		Stężenie witaminy D3
Obrzęk szczęki 1 dzień po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy		
Wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po ekstrakcji	ρ Spearmana	-0,13
	istotność	0,204
Obrzęk linii A 1 dzień po	ρ Spearmana	< 0,01
	istotność	0,995
Obrzęk linii B 1 dzień po	ρ Spearmana	-0,05
	istotność	0,621
Obrzęk linii C 1 dzień po	ρ Spearmana	-0,21
	istotność	0,035
Obrzęk szczęki 3 dni po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy		
Wielkość ogólnego obrzęku 3 dni po ekstrakcji	ρ Spearmana	-0,07
	istotność	0,508
Obrzęk linii A 3 dni po	ρ Spearmana	-0,03
	istotność	0,727
Obrzęk linii B 3 dni po	ρ Spearmana	-0,02
	istotność	0,829
Obrzęk linii C 3 dni po	ρ Spearmana	-0,06
	istotność	0,524
Obrzęk szczęki 7 dni po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy		
Wielkość ogólnego obrzęku 7 dni po ekstrakcji	ρ Spearmana	< 0,01
	istotność	0,930
Obrzęk linii A 7 dni po	ρ Spearmana	0,10
	istotność	0,324
Obrzęk linii B 7 dni po	ρ Spearmana	0,05
	istotność	0,651
Obrzęk linii C 7 dni po	ρ Spearmana	-0,15
	istotność	0,143
Obrzęk szczęki 4 miesiące po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy		
Wielkość ogólnego obrzęku 4 miesiące po ekstrakcji	ρ Spearmana	0,09
	istotność	0,375
Obrzęk linii A 4 miesiące po	ρ Spearmana	0,16
	istotność	0,119
Obrzęk linii B 4 miesiące po	ρ Spearmana	0,05
	istotność	0,613
Obrzęk linii C 4 miesiące po	ρ Spearmana	< 0,01
	istotność	0,968

Z przeprowadzonych analiz wynika, że im niższe było stężenie witaminy D3 we krwi pacjenta, tym większy był pozabiegowy obrzęk w zakresie C rejestrowany w 1. dobie pozabiegowej. Wartość współczynnika ρ Spearmana wskazuje na małą siłę tego związku.

5.3. Pozabiegowy szczegółisk

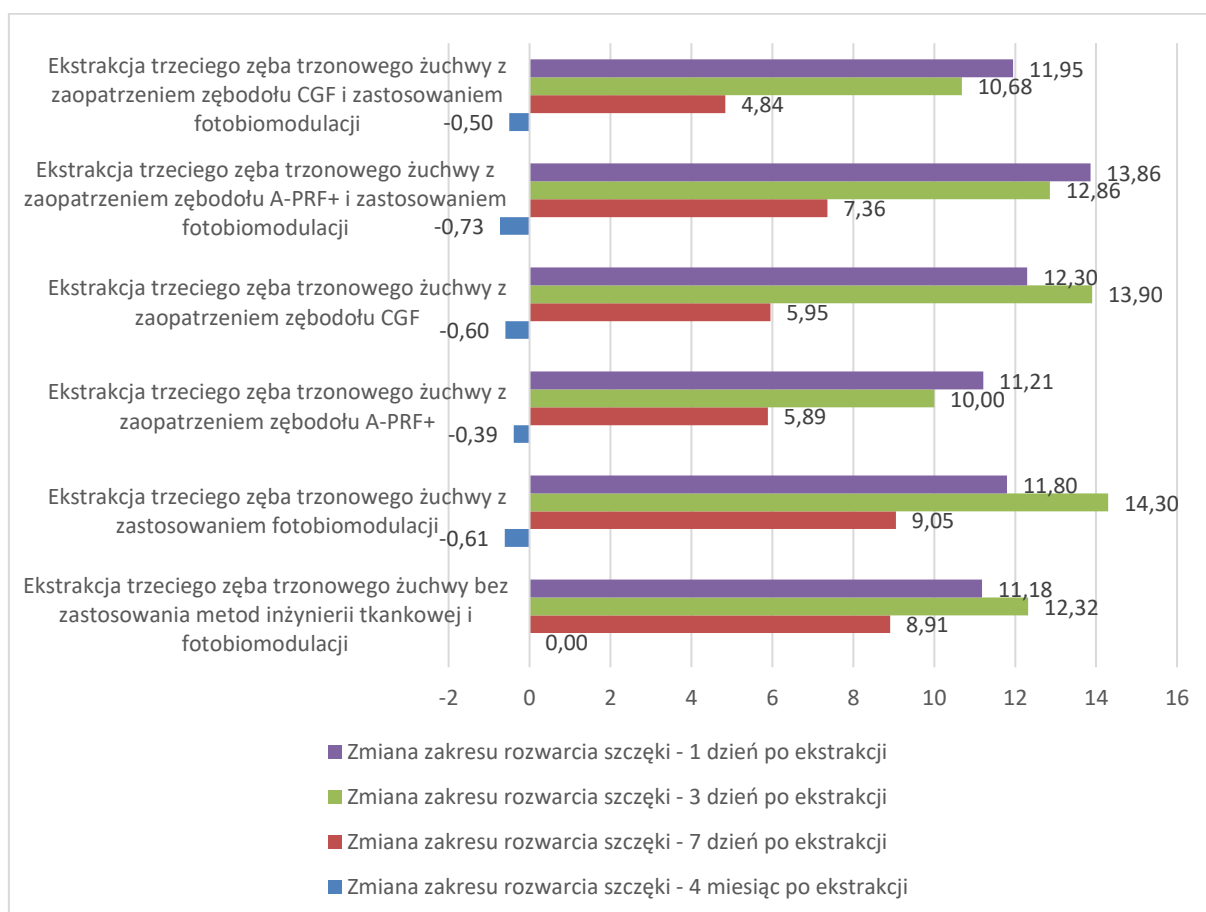
W celu przetestowania hipotezy dotyczącej wpływu rodzaju zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki wykonano analizę H Kruskala-Wallisa (tab. 18).

Tab. 18. Wyniki analizy wariancji H Kruskala-Wallisa sprawdzającej zależność pozabiegowych zmian zakresu rozwarcia szczęki od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

		średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Zmiana zakresu rozwarcia szczęki 1 dzień po ekstrakcji	Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	58,41	11,18	12,00	8,15	1,12	0,952	0,47
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	61,10	11,80	5,50	9,77			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	56,87	11,21	8,00	11,45			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	63,05	12,30	12,50	8,34			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	67,25	13,86	16,50	9,07			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	61,84	11,95	9,00	9,62			
Zmiana zakresu rozwarcia szczęki 3. dzień po ekstrakcji	Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	61,93	12,32	10,00	9,18	3,62	0,606	<0,01
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	67,47	14,30	13,50	11,07			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	51,76	10,00	7,00	10,88			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	69,15	13,90	14,50	8,54			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	62,66	12,86	10,00	10,78			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	55,05	10,68	7,00	9,45			
Zmiana zakresu rozwarcia szczęki 7. dzień po ekstrakcji	Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	72,45	8,91	9,50	7,22	6,02	0,305	<0,01
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	67,53	9,05	5,00	10,01			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	51,55	5,89	1,00	8,43			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	62,73	5,95	6,00	5,62			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	61,86	7,36	5,00	9,08			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	50,71	4,84	3,00	6,38			
Zmiana zakresu rozwarcia szczęki 4 mies. po ekstrakcji	Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	68,66	0,00	0,00	1,35	2,74	0,739	0,06
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	54,97	-0,61	-1,00	1,65			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	59,03	-0,39	0,00	2,99			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	62,33	-0,60	0,00	2,26			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	54,52	-0,73	-0,50	1,78			
	Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	56,25	-0,50	-1,00	1,95			

n – liczebność grupy; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; $H(df)$ – wartość statystyki testowej i stopni swobody; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Analiza wykazała podobieństwo zakresu zmian pomiędzy wszystkimi zastosowanymi metodami leczenia po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. Badane grupy pacjentów nie różniły się poekstrakcyjnym zakresem zmian rozwarcia szczęki na wszystkich etapach leczenia: 1. dnia po zabiegu ekstrakcji, 3. dnia po zabiegu, 7. dnia i 4 miesiące po ekstrakcji (ryc. 40).



Ryc. 40. Rozkład zmian w zakresie rozwarcia szczęki po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

W kolejnym etapie analizy sprawdzono, jak zmieniał się poekstrakcyjny szczękościsk na przestrzeni czasu w poszczególnych grupach pacjentów. W tym celu wykonano analizę Wilcoxon, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 19.

Tab. 19. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej zależność zmian zakresu rozwarcia szczęk od czasu

Grupa	Zmienna zależna	Z	p	r
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-1,17	0,242	0,18
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-2,6	0,009	0,39
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-4,02	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-3,14	0,002	0,47
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-4,02	< 0,001	0,61

Grupa	Zmienna zależna	Z	p	r
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,85	< 0,001	0,58
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-1,59	0,111	0,25
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-1,23	0,218	0,19
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-3,63	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-2,87	0,004	0,45
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,62	< 0,001	0,60
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,36	< 0,001	0,56
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-0,55	0,585	0,09
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-3,07	0,002	0,50
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-3,39	< 0,001	0,57
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-3,23	0,001	0,52
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,64	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-2,87	0,004	0,48
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-0,83	0,406	0,13
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-3,03	0,002	0,48
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-3,83	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-3,58	< 0,001	0,57
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,83	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,83	< 0,001	0,61
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-0,24	0,810	0,04
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-3,16	0,002	0,48
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-4,02	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-3,61	< 0,001	0,54
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-4,02	< 0,001	0,61
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,94	< 0,001	0,59
Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 3 dni	-0,38	0,704	0,06
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 7 dni	-3,16	0,002	0,51
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu vs 4 miesiące	-3,73	< 0,001	0,62
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 7 dni	-3,39	< 0,001	0,55
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,73	< 0,001	0,62
	Zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu vs 4 miesiące	-3,39	< 0,001	0,57

n – liczebność grupy; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; *r* – wskaźnik siły efektu

W przypadku ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji zwiększenie zakresu rozwarcia szczęk nastąpiło 7. dnia po ekstrakcji ($M = 8,91$; $SD = 7,22$) w stosunku do 1. dnia po ekstrakcji ($M = 11,18$; $SD = 8,15$), a kolejna poprawa 4 miesiące po ekstrakcji ($M = 0,00$; $SD = 1,35$). Różnica pomiędzy 1. a 7. dniem po ekstrakcji okazała się przeciętna, pomiędzy 1. dniem i 4. miesiącem – duża, pomiędzy 3. dniem i 7. dniem – przeciętna, pomiędzy 4. miesiącem a 3. dniem i 7. dniem – duża.

Gdy zastosowano fotobiomodulację po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy, zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk z 1. dnia po zabiegu ($M = 11,80$; $SD = 9,77$) ustąpiło zauważalnie dopiero 4 miesiące po zabiegu ($M = -0,61$; $SD = 1,65$). Różnica pomiędzy 4. miesiącem a 1., 3. i 7. dniem po ekstrakcji była duża, a różnica między 3. dniem po zabiegu a 7. dniem po zabiegu była przeciętna.

Zastosowanie zaopatrzenia zębodołu A-PRF+ po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy spowodowało poprawę zakresu rozwarcia szczęk 7. dnia po zabiegu ($M = 5,89$; $SD = 8,43$) w porównaniu z 1. dniem po zabiegu ($M = 11,21$; $SD = 11,45$) oraz poprawę 4 miesiące po zabiegu ($M = -0,39$; $SD = 2,99$) w stosunku do zakresu zmniejszenia się rozwarcia szczęk z 7. dnia po zabiegu. Różnice pomiędzy 1. dniem po zabiegu a 7. dniem i 4. miesiącem były duże, różnice pomiędzy 3. dniem a 7. dniem i 4. miesiącem – duże, a różnica między 7. dniem po zabiegu i 4. miesiącem – przeciętnej wielkości.

W przypadku ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF również poprawa zakresu rozwarcia szczęk wystąpiła 7. dnia po zabiegu ($M = 5,95$; $SD = 5,62$) w stosunku do 1. dnia po ekstrakcji ($M = 12,30$; $SD = 8,34$), a dalszą poprawę zaobserwowano ponownie 4. miesiące po ekstrakcji ($M = 0,60$; $SD = 2,26$). Różnica pomiędzy 1. a 7. dniem była przeciętna, pomiędzy 4. miesiącem a 1. dniem, 3. dniem i 7. dniem – duża, natomiast między 3. dniem i 7. dniem – duża.

Gdy zastosowano połączenie zaopatrzenia zębodołu A-PRF+ i fotobiomodulacji, szczękościsk z 1. dnia po ekstrakcji ($M = 13,86$; $SD = 9,07$) zaczął ustępować 7. dnia po zabiegu ($M = 7,36$; $SD = 9,08$) aż do 4. miesiąca po zabiegu ($M = 0,73$; $SD = 1,78$). Różnica między 1. a 7. dniem po ekstrakcji była przeciętna, pomiędzy 4. miesiącem a 1. dniem, 3. dniem i 7. dniem – duża, różnica między 3. i 7. dniem po ekstrakcji też okazała się duża.

W przypadku zastosowania zarówno zaopatrzenia zębodołu CGF, jak i fotobiomodulacji, szczękościsk z 1. dnia po ekstrakcji ($M = 11,95$; $SD = 9,62$) zaczął ustępować 7. dnia po zabiegu ($M = 4,84$; $SD = 6,38$) i ustępował dalej aż do 4. miesiąca po zabiegu ($M = 0,50$; $SD = 1,95$). Różnica między 1. dniem a 7. była duża, między 4. miesiącem a 1. dniem, 3. dniem i 7. dniem – duża, różnica pomiędzy 3. dniem i 7. dniem również była duża.

Podsumowując, w przypadku większości grup – za wyjątkiem pacjentów, u których dokonano ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji – zmniejszanie się szczękościsku postępowało stopniowo od 7. dnia od zabiegu aż do 4. miesiąca po ekstrakcji. Po porównaniu siły efektu różnicy pomiędzy grupami okazało się, że największy spadek szczękościsku 7. dnia wystąpił wśród pacjentów, u których zastosowano połączenie zaopatrzenia zębodołu A-PRF+ oraz CGF wraz z zastosowaniem fotobiomodulacji, a

na przestrzeni od 7. dnia po ekstrakcji do 4. miesiąca po ekstrakcji w grupie, w której zaopatrzone zębodół A-PRF+, zmiana szczękoscisku okazała się mniejsza niż w przypadku CGF, co może wskazywać na nieco szybsze zmniejszenie się szczękoscisku w grupie, w której zastosowano zaopatrzenie zębodołu A-PRF+.

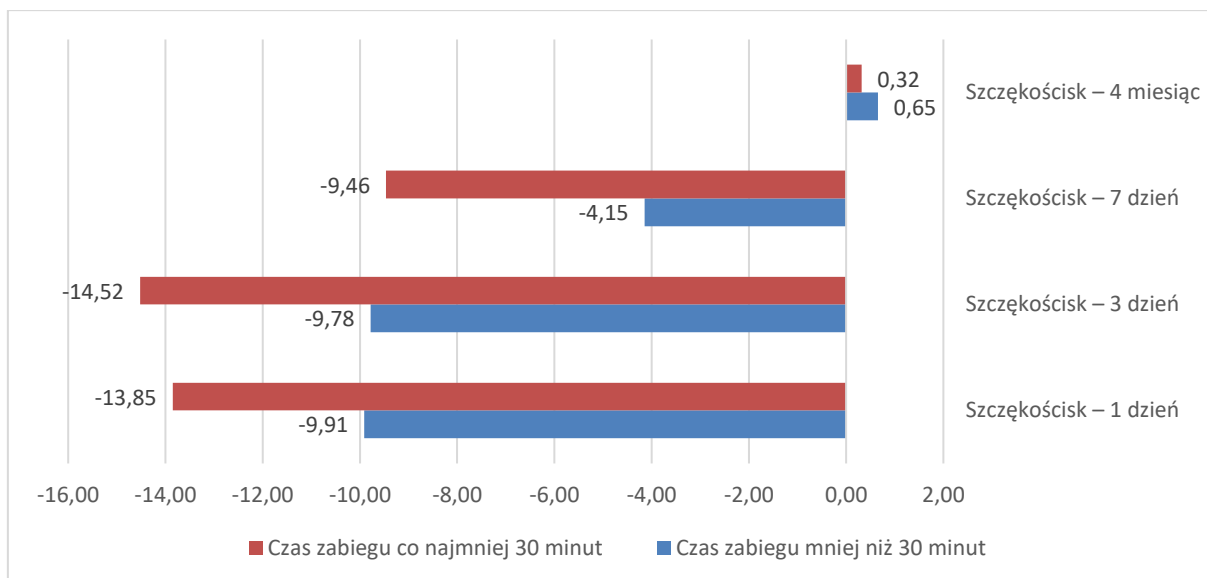
5.3.1. Zależność zakresu rozwierania szczęk od czasu trwania zabiegu

W następnym etapie analizy sprawdzono, czy pacjenci, u których zabieg trwał mniej niż 30 min, różnią się natężeniem szczękoscisku od pacjentów, u których ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy trwała co najmniej 30 min. W tym celu wykonano analizę testem różnic *U* Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 20.

Tab. 20. Wyniki analizy testem różnic *U* Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min, pod względem natężenia szczękoscisku

Zmienna zależna	Czas zabiegu mniej niż 30 min (<i>n</i> = 55)				Czas zabiegu co najmniej 30 min (<i>n</i> = 67)				<i>Z</i>	<i>p</i>	η^2
	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>			
Szczękoscisk – 1. dzień	69,63	-9,91	-7,00	8,78	54,83	-13,85	-14,00	9,33	-2,30	0,021	0,04
Szczękoscisk – 3. dzień	70,02	-9,78	-7,00	8,55	54,51	-14,52	-13,00	10,53	-2,41	0,016	0,05
Szczękoscisk – 7. dzień	72,77	-4,15	-3,00	5,35	52,25	-9,46	-7,00	8,92	-3,20	0,001	0,08
Szczękoscisk – 4. miesiąc	61,77	0,65	0,00	2,34	57,71	0,32	0,00	1,70	-0,65	0,516	< 0,01

Okazuje się, że pacjenci, u których czas zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy wynosił co najmniej 30 min, doświadczali większego szczękoscisku 1. dnia po ekstrakcji, 3. dnia po ekstrakcji i 7. dnia po ekstrakcji niż pacjenci, u których zabieg trwał krócej niż 30 min (ryc. 41). Wartość współczynnika η^2 wskazuje na małe różnice 1. i 3. dnia i przeciętne różnice między grupami 7. dnia.



Ryc. 41. Średnia wielkość różnic między zakresem rozwarcia szczęk sprzed zabiegu i danego dnia po ekstrakcji w podziale na pacjentów, u których zabieg trwał krócej niż 30 min i co najmniej 30 min

5.3.2. Zależność zakresu rozwierania szczęk od konieczności wykonania osteotomii

W celu sprawdzenia, czy śródzabiegowa konieczność wykonania osteotomii jest związana z większą przed- i pozabiegową różnicą w rozwieraniu szczęk, wykonano analizę wariancji w schemacie mieszanym 5 (pomiar przed vs pomiar 1 dzień po vs pomiar 3 dni po vs pomiar 7 dni po vs pomiar 4 miesiące po) \times 2 (konieczność wykonania osteotomii vs brak konieczności wykonania osteotomii), gdzie pierwszy z wymienionych czynników ma charakter wewnątrzobiektywny, a drugi – międzyobiektywny (tabela 21).

Tab. 21. Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym sprawdzającej zależność poprawy pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki od konieczności wykonania osteotomii

Źródło	SS	df	F	p	η^2
Czas	16538,91	4*	141,47	< 0,001	0,55
Rozwarcie szczęki					
Osteotomia	27,20	1	0,517	0,473	< 0,01
Czas * Osteotomia	499,11	4*	4,27	0,014	0,04

SS – suma kwadratów; df – stopnie swobody; F – współczynnik różnic między grupami; p – istotność statystyczna; η^2 – siła efektu; * skorygowana wartość stopniu swobody testu Greenhouse’a-Geissera

Wyniki analizy wskazują na istotny statystycznie efekt główny czasu tłumaczący 55% zmienności zakresu rozwarcia szczęki. Dalsza analiza wykazała, że w efekcie zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy nastąpiło zmniejszenie zakresu rozwarcia szczęk do 3. dnia po zabiegu, a następnie stopniowe zwiększanie się zakresu rozwarcia szczęk 7. dnia po zabiegu aż do 4. miesiąca po zabiegu. Przy ostatnim pomiarze szerokości rozwarcia szczęki 4 miesiące po zabiegu ekstrakcji szerokość rozwarcia szczęki była wyższa niż przed zabiegiem. Szczegóły analizy zaprezentowano w tabeli 22 i na rycinie 42.

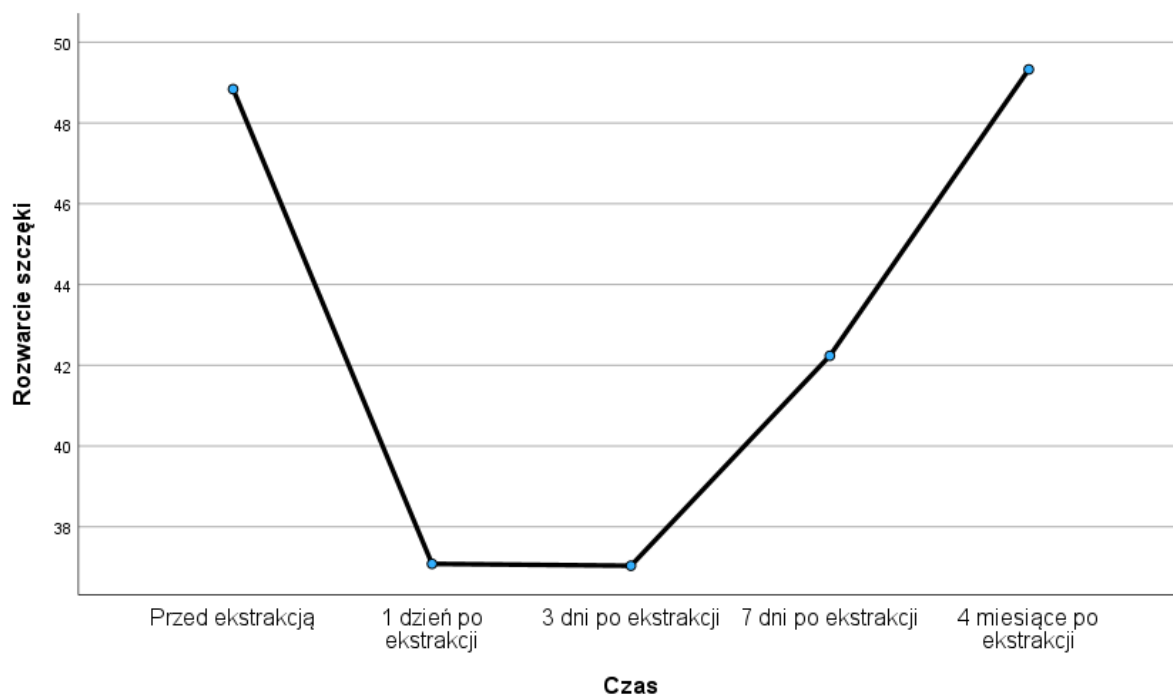
Efekt główny osteotomii okazał się nieistotny statystycznie. Wskazuje to na brak różnic w zakresie szerokości rozwarcia szczęki między osobami, w przypadku których wystąpiła konieczność przeprowadzenia osteotomii, a osobami, u których nie było takiej konieczności.

Efekt interakcji czasu i osteotomii okazał się istotny statystycznie i tłumaczył 4% zmienności zakresu rozwarcia szczęki. Dalsza analiza wykazała, że w przypadku pacjentów, u których wystąpiła konieczność przeprowadzenia osteotomii, zakres rozwarcia szczęki malał do 3. dnia po ekstrakcji i zaczął się zwiększać 7. dnia po ekstrakcji ($p < 0,05$). W przypadku pacjentów, u których nie wystąpiła konieczność przeprowadzenia osteotomii, już 3. dnia po ekstrakcji pojawiała się zauważalna poprawa szerokości rozwarcia szczęk – były to różnice istotne statystycznie (ryc. 43). Dodatkowo istotnie statystycznie pacjenci, w przypadku których wystąpiła konieczność przeprowadzenia osteotomii, doświadczyli większej poprawy zakresu rozwarcia szczęki z 7. dnia po zabiegu do 4. miesiąca po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy.

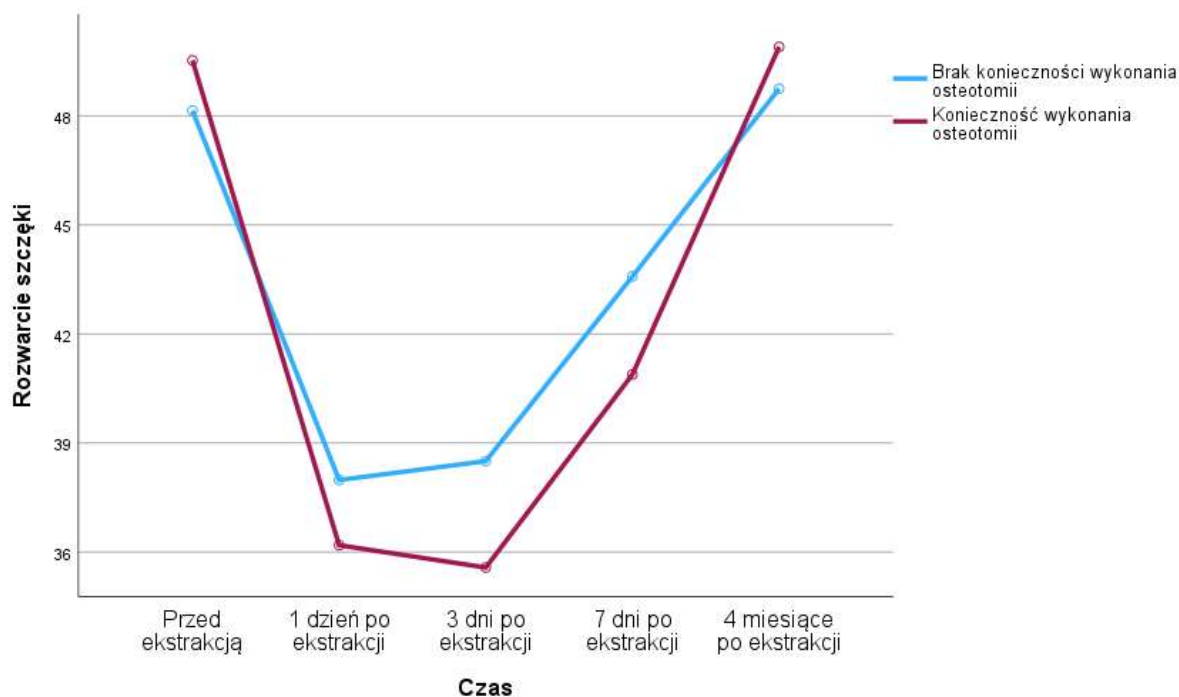
Tab. 22. Wyniki analizy sprawdzającej efekt główny czasu na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki

	Źródło	SS	df	F	p	η^2
Rozwarcie szczęki	Przed – 1 dzień po	15737,83	1	191,59	< 0,001	0,62
	1 dzień po – 3 dni po	3997,26	1	89,69	< 0,001	0,44
	3 dni po – 7 dni po	177,80	1	7,19	0,008	0,06
	7 dni po – 4 miesiące po	7339,75	1	212,96	< 0,001	0,65
	4 miesiące po – przed	27,10	1	6,69	0,011	0,06

SS – suma kwadratów; df – stopnie swobody; F – współczynnik różnic między grupami; p – istotność statystyczna; η^2 – siła efektu



Ryc. 42. Efekt główny czasu na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki



Ryc. 43. Efekt interakcyjny czasu i konieczności wykonania osteotomii na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki

5.3.3. Zależność zakresu rozwierania szczęk od stężenia witaminy D3 we krwi

W kolejnym kroku analizy sprawdzono, czy wyższe stężenie witaminy D3 we krwi wiąże się z mniejszymi różnicami w przed- i pozabiegowym rozwieraniu szczęk. W tym celu wykonano analizę korelacji *rho* Spearmana, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 23.

Tab. 23. Wyniki analizy korelacji *rho* Spearmana sprawdzającej współzmiennosć różnic zakresu rozwierania szczęki i stężeniem witaminy D3 we krwi

Zmienna		Stężenie witaminy D3
Szczękościsk 1 dzień po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	0,04
	istotność	0,714
Szczękościsk 3 dni po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	-0,06
	istotność	0,547
Szczękościsk 7 dni po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	-0,02
	istotność	0,835
Szczękościsk 4 miesiące po zabiegu	<i>rho</i> Spearmana	-0,16
	istotność	0,119

Różnice przed-po obliczono, odejmując od początkowego zakresu rozwarcia szczęk zakres rozwarcia szczęk po zabiegu.

Szczękościsk nie zależał od stężenia witaminy D3 we krwi. Dotyczy to wszystkich sprawdzanych różnic zakresu rozwarcia szczęki – różnic pomiaru sprzed zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego względem 1. dnia, 3. dnia, 7. dnia i 4. miesiąca po zabiegu.

5.4. Reparacja tkanek twardych zębodołu

5.4.1. Zależność wymiarów fraktalnych nowo powstałej kości zębodołu od zastosowanej metody regeneracji

Następnie sprawdzono, czy wymiary fraktalne zębodołu po 4 miesiącach od ekstrakcji różnią się od hipotetycznej wartości kości referencyjnej, obliczonej na podstawie średniej wymiarów fraktalnych kości referencyjnej badanych osób ($M = 1,46$). W tym celu wykonano analizę *t* Studenta dla jednej próby, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 24.

Tab. 24. Wyniki analizy testem *t* Studenta dla jednej próby, porównującej wymiary fraktalne zębodołu do średniej wymiaru fraktalnego kości referencyjnej

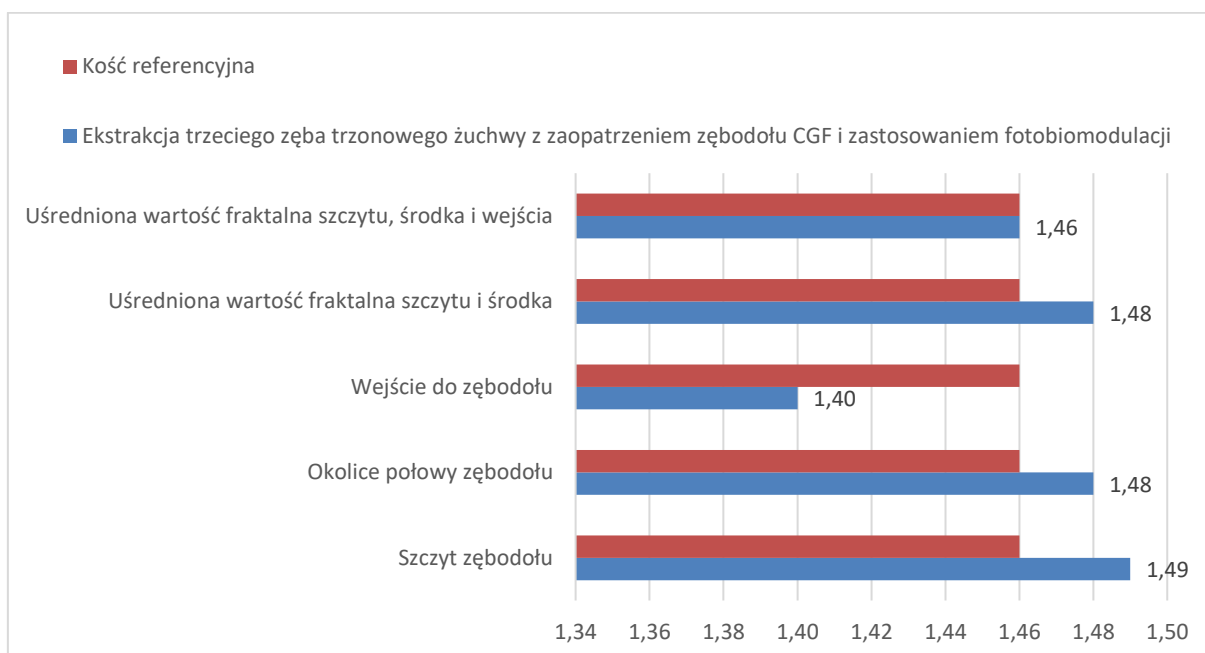
Grupa	Porównywany wymiar fraktalny	<i>N</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	95% <i>CI</i>	
								<i>LL</i>	<i>UL</i>
Ekstrakcja TZT zuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji	Szczyt zębodołu	22	1,42	0,08	-1,76	21	0,093	-0,07	0,01
	Okolice połowy zębodołu	22	1,41	0,06	-3,59	21	0,002	-0,07	-0,02
	Wejście do zębodołu	22	1,36	0,08	-5,97	21	< 0,001	-0,13	-0,06
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	22	1,42	0,06	-3,21	21	0,004	-0,07	-0,01
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	22	1,40	0,05	-5,90	21	< 0,001	-0,08	-0,04
Ekstrakcja TZT zuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji	Szczyt zębodołu	18	1,47	0,06	0,77	17	0,450	-0,02	0,04
	Okolice połowy zębodołu	18	1,44	0,07	-0,71	17	0,488	-0,04	0,02

Grupa	Porównywany wymiar fraktalny	N	M	SD	t	df	p	95% CI	
								LL	UL
	Wejście do zębodołu	18	1,39	0,05	-5,10	17	< 0,001	-0,09	-0,04
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	18	1,46	0,05	-0,02	17	0,985	-0,02	0,02
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	18	1,43	0,03	-2,77	17	0,013	-0,04	-0,01
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+	Szczyt zębodołu	17	1,45	0,06	-0,52	16	0,613	-0,04	0,02
	Okolice połowy zębodołu	17	1,44	0,06	-1,23	16	0,236	-0,05	0,01
	Wejście do zębodołu	17	1,39	0,07	-3,90	16	0,001	-0,10	-0,03
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	17	1,44	0,05	-1,09	16	0,293	-0,04	0,01
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	17	1,43	0,04	-2,77	16	0,014	-0,05	-0,01
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF	Szczyt zębodołu	18	1,44	0,08	-1,16	17	0,264	-0,06	0,02
	Okolice połowy zębodołu	18	1,47	0,07	1,03	17	0,318	-0,02	0,05
	Wejście do zębodołu	18	1,38	0,06	-5,10	17	< 0,001	-0,11	-0,04
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	18	1,45	0,05	-0,16	17	0,878	-0,03	0,02
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	18	1,43	0,04	-2,66	17	0,016	-0,05	-0,01
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji	Szczyt zębodołu	21	1,45	0,10	-0,29	20	0,775	-0,05	0,04
	Okolice połowy zębodołu	21	1,42	0,07	-1,95	20	0,066	-0,06	0,00
	Wejście do zębodołu	21	1,38	0,07	-4,96	20	< 0,001	-0,10	-0,04
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	21	1,44	0,06	-1,44	20	0,165	-0,05	0,01
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	21	1,42	0,05	-3,43	20	0,003	-0,06	-0,01
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji	Szczyt zębodołu	18	1,49	0,09	1,71	17	0,105	-0,01	0,08
	Okolice połowy zębodołu	18	1,48	0,07	1,18	17	0,254	-0,02	0,06
	Wejście do zębodołu	18	1,40	0,08	-2,97	17	0,009	-0,10	-0,02
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	18	1,48	0,07	1,72	17	0,104	-0,01	0,06
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	18	1,46	0,06	-0,05	17	0,963	-0,03	0,03
Ogółem	Szczyt zębodołu	114	1,45	0,08	-0,57	113	0,572	-0,02	0,01
	Okolice połowy zębodołu	114	1,44	0,07	-2,03	113	0,045	-0,03	< -0,01
	Wejście do zębodołu	114	1,38	0,07	-11,31	113	< 0,001	-0,09	-0,06
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	114	1,45	0,06	-1,61	113	0,110	-0,02	< 0,01
	Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	114	1,42	0,05	-6,62	113	< 0,001	-0,04	-0,02

wartość testowana = 1,46 (wymiar fraktalny średniej kości referencyjnej); *N* – liczba obserwacji; *M* – średnia; *SD* – odchylenie standardowe; *t* – wartość statystyki testowej; *df* – stopnie swobody; *p* – istotność statystyczna; *CI* – przedział ufności dla różnicy między średnimi; *LL* i *UL* – dolna i górna granica przedziału ufności

Najlepsze efekty leczenia zaobserwowano w przypadku ekstrakcji z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji: szczyt zębodołu, okolice zębodołu, uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka oraz uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia zębodołu okazały się zbliżone wymiarem fraktalnym do kości referencyjnej ($M = 1,46$). Jedynie wejście do zębodołu okazało się odmienne od kości referencyjnej, wskazując na niepełne skostnienie wejścia do zębodołu. Różnice między hipotetyczną kością referencyjną a faktycz-

nymi pomiarami fraktalnymi 4 miesiące po zabiegu ekstrakcji dla grupy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji zobrazowano na rycinie 44.



Ryc. 44. Różnice między wartościami fraktalnymi kości referencyjnej a faktycznym pomiarem zębodołu w grupie osób po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji

Okazało się, że w przypadku pozostałych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji wejście do zębodołu i uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia zębodołu mają niższy wymiar fraktalny niż kość referencyjna, co wskazuje na odbudowę tkanki kostnej o słabszej mineralizacji/mikroarchitekturze niż kość referencyjna.

Ekstrakcja trzeciego zęba trzonowego żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji przyniosła najslabsze efekty odbudowy pełnowartościowej kości. Istotne statystycznie okazały się różnice między wszystkimi badanymi obszarami zębodołu (w tym uśrednionych wartości fraktalnych) – za wyjątkiem szczytu zębodołu. Oznacza to, że tylko w przypadku szczytu zębodołu nastąpiło pełne zrośnięcie tkanki kostnej.

Nie biorąc pod uwagę metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji, sprawdzenie różnic między hipotetyczną wartością fraktalną kości referencyjnej a poszczególnymi obszarami zębodołu wykazało, że szczyt zębodołu i uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka zębodołu są zbliżone do wymiaru fraktalnego kości referencyjnej, co wskazuje na zaleczenie zębodołu w tych obszarach.

5.4.2. Zależność stężenia witaminy D3 we krwi od wartości wymiaru fraktalnego nowo powstałej kości zębodołu

W ostatnim kroku analizy sprawdzono, czy wielkość różnicy między wymiarem fraktalnym poszczególnych fragmentów zębodołu a wymiarem fraktalnym kości referencyjnej zależy od stężenia witaminy D3 we krwi. W tym celu wykonano analizę testem *U* Manna-Whitneya, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 25.

Tab. 25. Wyniki analizy testem *U* Manna-Whitneya sprawdzającej różnice między pacjentami ze stężeniem witaminy D3 we krwi poniżej oraz co najmniej 25 ng/ml pod względem wymiarów fraktalnych zębodołu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy

Zmienna zależna	D3 poniżej 25 ng/ml (<i>n</i> = 59)				D3 co najmniej 25 ng/ml (<i>n</i> = 39)				<i>Z</i>	<i>p</i>	η^2
	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	średnia ranga	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>			
Różnica wymiar fraktalny szczytu zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	48,85	0,11	0,10	0,15	50,49	0,12	0,12	0,15	-0,28	0,780	< 0,01
Różnica wymiaru fraktalnego połowy zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	50,95	0,08	0,09	0,15	47,31	0,07	0,07	0,11	-0,62	0,535	< 0,01
Różnica wymiar fraktalny wejścia zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	50,32	0,07	0,07	0,13	48,26	0,06	0,06	0,11	-0,35	0,725	< 0,01
Różnica wymiar fraktalny szczytu zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	53,34	0,02	0,00	0,11	43,69	-0,02	-0,03	0,10	-1,64	0,100	0,03
Różnica wymiaru fraktalnego połowy zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	50,93	0,01	0,03	0,09	47,33	0,01	-0,01	0,10	-0,61	0,540	< 0,01
Różnica wymiaru fraktalnego połowy zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	53,00	0,08	0,08	0,10	44,21	0,05	0,06	0,09	-1,50	0,134	0,02
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu i środka zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji - kość referencyjna	51,58	0,01	0,01	0,09	46,36	-0,01	-0,02	0,09	-0,89	0,374	< 0,01
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu, środka i wejścia zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji - kość referencyjna	52,80	0,04	0,03	0,08	44,51	0,01	0,00	0,08	-1,41	0,158	0,02

Różnice między poszczególnymi wymiarami fraktalnymi obliczono poprzez odjęcie od wymiaru fraktalnego kości referencyjnej wymiaru fraktalnego danego fragmentu zębodołu; *n* – liczba obserwacji; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Wyniki analizy wskazują na brak różnic między osobami ze stężeniem witaminy D3 we krwi nie mniejszym niż 25 ng/ml a osobami ze stężeniem witaminy D3 we krwi poniżej 25 ng/ml. Dotyczy to wszystkich badanych wymiarach fraktalnych fragmentów zębodołu oraz uśrednionych wymiarów fraktalnych zębodołu. Dodatkowo sprawdzono, czy podobne różnice występują w przypadku stężenia witaminy D3 we krwi na poziomie co najmniej 35 ng/ml oraz poniżej 35 ng/ml (tab. 26).

Tab. 26. Wyniki analizy testem *U* Manna-Whitneya sprawdzającej różnice między pacjentami ze stężeniem witaminy D3 we krwi poniżej oraz co najmniej 35 ng/ml pod względem wymiarów fraktalnych zębodołu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy

Zmienna zależna	D3 poniżej 35 ng/ml (n = 74)				D3 co najmniej 35 ng/ml (n = 24)				Z	p	η^2
	średnia ranga	M	Me	SD	średnia ranga	M	Me	SD			
Różnica wymiar fraktalny szczytu zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	49,85	0,08	0,08	0,15	48,42	0,06	0,07	0,10	-0,21	0,830	0,02
Różnica wymiaru fraktalnego połowy zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	50,36	0,07	0,08	0,12	46,85	0,06	0,04	0,11	-0,52	0,600	0,05
Różnica wymiar fraktalny wejścia zębodołu zaraz po zabiegu – kość referencyjna	51,13	0,01	0,00	0,11	44,48	-0,03	-0,04	0,08	-1,00	0,319	0,10
Różnica wymiar fraktalny szczytu zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	51,93	0,02	0,02	0,10	42,00	-0,01	-0,02	0,10	-1,49	0,137	0,15
Różnica wymiaru fraktalnego połowy zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	51,47	0,08	0,08	0,10	43,44	0,03	0,04	0,08	-1,20	0,229	0,12
Różnica wymiaru fraktalnego wejściu zębodołu 4 miesiące po zabiegu – kość referencyjna	53,14	0,11	0,11	0,16	38,29	0,11	0,11	0,14	-2,22	0,026	0,22
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu i środka zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji - kość referencyjna	51,69	0,01	0,01	0,09	42,75	-0,02	-0,02	0,08	-1,34	0,181	0,14
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu, środka i wejścia zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji – kość referencyjna	52,80	0,04	0,03	0,08	39,33	0,00	-0,01	0,07	-2,02	0,044	0,20

Różnice między poszczególnymi wymiarami fraktalnymi obliczono przez odjęcie od wymiaru fraktalnego kości referencyjnej wymiaru fraktalnego danego fragmentu zębodołu; *n* – liczba obserwacji; *M* – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Z* – wartość statystyki testowej; *p* – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Przeprowadzone analizy wykazały, że pacjenci o zawartości witaminy D3 powyżej 35 ng/ml osiągnęli mniejsze różnice w wymiarach fraktalnych między kością referencyjną a uśrednionym wymiarem szczytu, środka i wejścia zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji oraz w przypadku wejścia do zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy. Wartość współczynnika η^2 wskazuje na duże różnice pomiędzy grupami.

5.5. Naprawa tkanek miękkich zębodołu

5.5.1. Zależność stopnia zamknięcia rany od zastosowanej metody regeneracyjnej

Kolejno sprawdzono, czy występujący stopień zamknięcia rany, mierzony 7. dnia po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy, był zależny od zastosowanej metody inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji. W tym celu wykonano analizę *H* Kruskala-Wallisa, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 27.

Tab. 27. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa sprawdzającej zależność stopnia zamknięcia rany od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Rodzaj zastosowanej metody	średnia ranga	M	Me	SD	$H(5)$	p	η^2
Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji ($n = 22$)	64,09	3,73	4,00	0,77			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 20$)	57,73	3,30	4,00	1,38			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ ($n = 19$)	62,63	3,68	4,00	0,82			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF ($n = 20$)	53,58	3,25	4,00	1,21	4,22	0,518	< 0,01
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 22$)	62,41	3,55	4,00	1,14			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji ($n = 19$)	68,63	3,89	4,00	0,46			

n – liczebność grupy; M – średnia; Me – mediana; SD – odchylenie standardowe; $H(df)$ – wartość statystyki testowej i stopni swobody; p – istotność statystyczna; η^2 – wskaźnik siły efektu

Istotność statystyczna przeprowadzonej analizy okazała się niewystarczająca do stwierdzenia istotnych statystycznie różnic między porównywanymi grupami. Wynika z tego, że stopień zamknięcia rany po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy był niezależny od zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.

Sprawdzono też, czy pomiędzy zastosowanymi metodami inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji występuje różnica w częstości pełnego i niepełnego zamknięcia rany według EHI. W tym celu wykonano analizę χ^2 niezależności, a jej wyniki przedstawiono w tabeli 28.

Tab. 28. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej różnice w częstości pełnego zamknięcia rany między pacjentami o różnych zastosowanych metodach inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji

Zmienna	Niepełne zamknięcie rany		Pełne zamknięcie rany		$\chi^2(5)$	p	Vc
	N	[%]	N	[%]			
Ekstrakcja TZT żuchwy bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji	18	81,8	4	18,2			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zastosowaniem fotobiomodulacji	15	75,0	5	25,0			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+	16	84,2	3	15,8			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF	14	70,0	6	30,0	4,54	0,474	0,19
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu A-PRF+ i zastosowaniem fotobiomodulacji	18	81,8	4	18,2			
Ekstrakcja TZT żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji	18	94,7	1	5,3			

Wyniki analizy χ^2 wskazują na podobny rozkład pacjentów z pełnym zamknięciem rany po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego. Większość badanych osób w każdej z badanych grup wciąż nie doznało pełnego zamknięcia rany 7. dnia po zabiegu ekstrakcji.

W celu sprawdzenia wpływu metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji na redukcję długości rany po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy wykonano analizę wariancji w schemacie mieszanym 4 (po ekstrakcji vs 1 dzień po vs 3 dni po vs 7 dni po) \times 6 (bez vs fotobiomodulacja vs A-PRF+ vs CGF vs A-PRF+ i fotobiomodulacja vs CFG i fotobiomodulacja), gdzie pierwszy czynnik ma charakter wewnątrzobiektywny, drugi zaś międzyobiektywny (tab. 29).

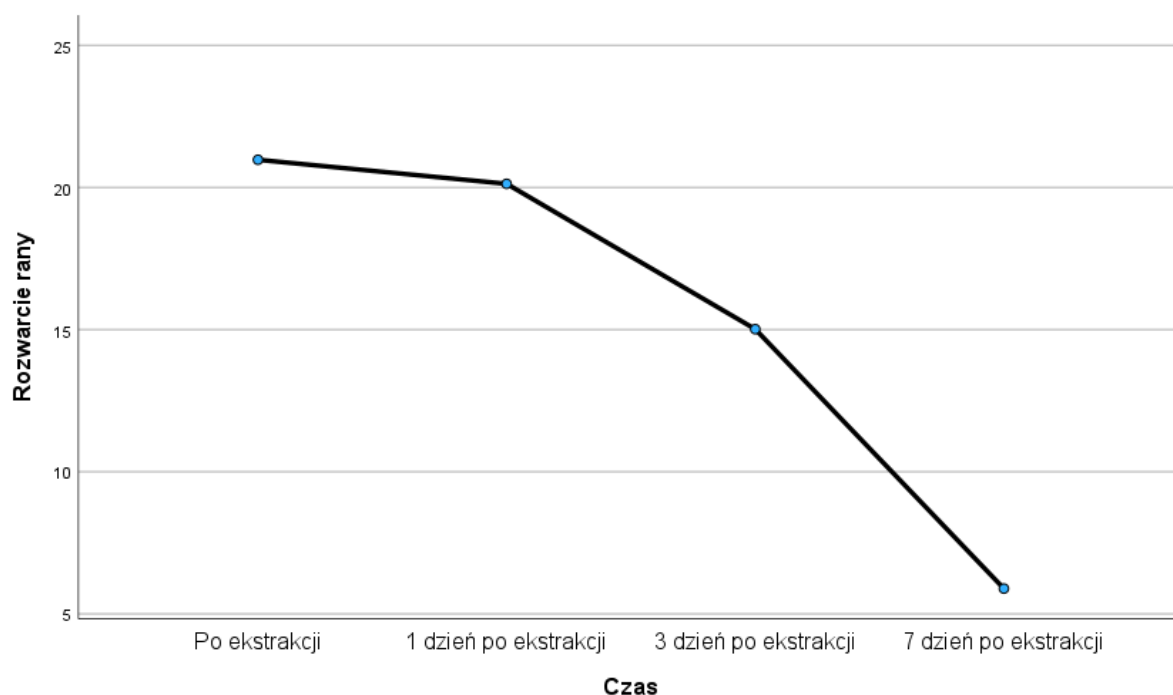
Tab. 29. Wpływ zastosowanej metody inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji na redukcję rany

	Źródło	<i>SS</i>	<i>df</i>	<i>F</i>	<i>p</i>	η^2
	Czas	17373,52	3*	396,71	< 0,001	0,78
Rozmiar rany	Grupa	42,43	5	0,83	0,530	0,03
	Czas * Grupa	157,43	15*	0,72	0,738	0,03

SS – suma kwadratów; *df* – stopnie swobody; *F* – współczynnik różnic między grupami; *p* – istotność statystyczna; η^2 – siła efektu; * skorygowana wartość stopnia swobody testu Greenhouse’a-Geissera

Przeprowadzona analiza wykazała istotny statystycznie efekt główny czasu wyjaśniający 78% zmienności rozmiaru rany. Dalsza analiza kontrastów wykazała, że rozmiar rany stopniowo malał między pomiarami ($p < 0,05$), co zobrazowano na rycinie 45.

Efekt główny grupy oraz efekt interakcji czasu i grupy okazał się nieistotny statystycznie. Wynika z tego, że zmienność rozmiaru rany była niezależna od zastosowanej metody inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.



Ryc. 45. Zmiana rozmiaru rany po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy w zależności od czasu

5.5.2. Zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi

W celu sprawdzenia, czy pełne zamknięcie rany według skali EHI, mierzone 7 dni po zabiegu ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy, występuje częściej u pacjentów ze stężeniem witaminy D3 ≥ 25 ng/ml przeprowadzono analizę χ^2 niezależności. Wyniki analizy zaprezentowano w tabeli 30.

Tab. 30. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi

Zmienna	Niepełne zamknięcie rany		Pełne zamknięcie rany		$\chi^2(1)$	p	Φ
	N	%	N	%			
Stężenie witaminy D3 < 25 ng/ml	53	88,3%	7	11,7%	1,31	0,268	0,11
Stężenie witaminy D3 ≥ 25 ng/ml	32	80,0%	8	20,0%			
Ogółem	85	85,0%	15	15,0%			

N – liczba obserwacji; p – istotność statystyczna; Φ – wskaźnik siły efektu

Uzyskanie pełnego zamknięcia rany było niezależne od stężenia witaminy D3 we krwi. Zarówno pacjenci ze stężeniem witaminy D3 poniżej, jak i co najmniej 25 ng/ml w większości nie uzyskiwali pełnego zamknięcia rany.

Podobną analizę wykonano również dla przyjętych wartości stężeń witaminy D3 we krwi poniżej i co najmniej 35 ng/ml. Wyniki analizy zaprezentowano w tabeli 31.

Tab. 31. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi

Zmienna	Niepełne zamknięcie rany		Pełne zamknięcie rany		$\chi^2(1)$	p	Φ
	N	[%]	N	[%]			
Stężenie witaminy D3 < 35 ng/ml	68	87,20	10	12,80			
Stężenie witaminy D3 \geq 35 ng/ml	18	75,00	6	25,00	2,06	0,198	0,14
Ogółem	86	84,30	16	15,70			

N – liczba obserwacji; p – istotność statystyczna; Φ – wskaźnik siły efektu

W tym przypadku również wykazano, że uzyskanie pełnego zamknięcia rany było niezależne od stężenia witaminy D3 we krwi. Zarówno pacjenci ze stężeniem witaminy D3 poniżej, jak i co najmniej 35 ng/ml w większości nie uzyskiwali pełnego zamknięcia rany.

6. DYSKUSJA

6.1. Ból a zastosowanie metody inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji

Jak już wcześniej wspomniano, ekstrakcjom zatrzymanych TZT towarzyszy wiele dolegliwości pozabiegowych, w tym dolegliwości bólowych. Dolegliwości te, jak też stałe dążenie badaczy do odkrycia schematu leczenia najlepszego pod kątem reparacji uszkodzonych tkanek, doprowadziły do opracowania takich preparatów krwiopochodnych jak A-PRF+ i CGF. Są one swego rodzaju autologicznymi koncentratami krwi, w których ze względu na różny proces otrzymywania (inne schematy wirowania, bliżej omówione we wstępie) występują również różnice na korzyść CGF w komórkowym składzie preparatów, ilości oraz czasu uwalniania czynników wzrostu czy też struktury i usieciowania włókien fibrynowych (struktura CGF jest większa i gęstsza), co bezpośrednio wpływa na ich właściwości mechaniczne, mogące tłumaczyć lepszy potencjał reparacyjny CGF [91, 203].

Najbardziej uciążliwy dla pacjentów jest ból, który bezpośrednio wpływa na komfort pozabiegowego życia. Jest on najbardziej odczuwalny w okresie pierwszych 3-5 godz. od ekstrakcji, czyli po ustaniu działania znieczulenia miejscowego, oraz utrzymuje się na wysokim poziomie przez 2-3 dni, aby następnie powoli się obniżyć aż do ustąpienia w 7. dobie po zabiegu [204].

W przypadku badań będących podstawą rozprawy doktorskiej analiza pozabiegowych dolegliwości bólowych u pacjentów poddanych ekstrakcji TZT z wykorzystaniem różnych metod regeneracji wykazała istotną, lecz przeciętną różnicę jedynie na kontroli w 3. dniu od ekstrakcji. Pacjenci z grupy kontrolnej, a więc ci, u których nie wykorzystano żadnej z metod regeneracyjnych, odczuwali większy ból 3 dni po zabiegu niż pacjenci, u których zastosowano fotobiomodulację ($p < 0,05$). Ponadto ból u osób z grupy kontrolnej nasilił się 3. dnia w stosunku do 1. doby pozabiegowej, aby w 7. dobie znowu zbliżyć się poziomem do wyników z 1. dnia. W grupie z zastosowanym dozębodołowo A-PRF+ zgłaszane w pierwszej dobie po zabiegu dolegliwości bólowe były większe (co stwierdzono na podstawie rozkładu średnich) niż w przypadku innych grup badanych, zmniejszyły się istotnie dopiero na kontroli w 7. dniu w porównaniu z 1. dniem po ekstrakcji i były wtedy stosunkowo najniższe (również zgodnie z rozkładem średnich) spośród wszystkich grup badanych. Ponadto nie wykazano istotnych różnic między pozostałymi grupami w ocenie bólu 3 dni po zabiegu ani też 1 dzień i 7 dni po

zabiegu. Oznacza to, że zastosowanie metod inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji nie wpływało na pozabiegowe dolegliwości bólowe, za wyjątkiem nieznacznej, lecz istotnej statystycznie poprawy, jaką zauważono, porównując dolegliwości pacjentów grupy kontrolnej z grupą LLLT 3. dnia od zabiegu. Ponadto na granicy istotności statystycznej wykazano, że ból, jakiego doświadczali pacjenci z tej grupy 3 dni po zabiegu, okazał się umiarkowanie wyższy niż odczuwane dolegliwości bólowe 7 dni po zabiegu. Zgodnie z rozkładem średnich można również zauważyć, że największe dolegliwości bólowe w 3. dobie zgłaszali pacjenci, u których nie stosowano żadnej z badanych metod regeneracyjnych, a 7. dnia wciąż stosunkowo silne dolegliwości odczuwali pacjenci z grupy A-PRF+ z LLLT, minimalnie niższe natomiast cechowały pacjentów z grupy kontrolnej. Ze względu na średnią bólu zgłaszanego w okresie pierwszych 7 dni ta ostatnia (grupa kontrolna) zdaje się najmniej korzystna pod względem odczuwanego bólu po zabiegu ekstrakcji TZT żuchwy. Najbardziej korzystną, tzn. najbardziej redukującą potencjalne pozabiegowe dolegliwości bólowe metodą, zwłaszcza w 1. i 3. dniu (najniższe notowane wartości bólu ze wszystkich grup), jest fotobiomodulacja wykazująca również najniższą średnią bólu z pierwszych 7 dni pozabiegowych. Są to jednak dane nieistotne statystycznie i oparte wyłącznie na analizie rozkładu średnich dolegliwości bólowych w grupach.

Powyższe wyniki częściowo pokrywają się z wynikami badania Torul i wsp. [205], w których również zastosowanie A-PRF+, jak też CGF jako opatrunku dozębodołowego nie dało oczekiwanych korzyści w postaci zmniejszenia dolegliwości bólowych po ekstrakcji TZT dolnych. Zauważono natomiast, że najwyższe wartości VAS odnotowano po zastosowaniu nie A-PRF+ (jak w przypadku powyżej opisanych wyników badań), lecz CGF, najniższe zaś w grupie kontrolnej, lecz były to dane nieistotne statystycznie.

Analizując otrzymane dane, warto jednak zaznaczyć, że średnia bólu we wszystkich grupach biorących udział w badaniu nie przekroczyła 3/10 zarówno w 1., 3., jak i 7. dobie pozabiegowej. Może to wynikać z dobrego zabezpieczenia farmakologicznego pacjentów, którzy obligatoryjnie zostali zobowiązani do przyjmowania 100 mg nimesulidu (Aulin, tabletki) co 12 godz. w okresie pierwszych 3 dni rekonwalescencji. Średnie różnice, jakie odnotowano między grupami, wynoszące od 0,5 do 1 w 11-stopniowej skali VAS nie są wartościami dużymi i nie można ich traktować jako definiujących daną grupę pod kątem znaczącego działania przeciwbólowego. Niemniej jednak da się zauważyć niewielkie odstępstwo w grupach z zastosowaniem A-PRF+ (zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z biostymulacją) względem innych grup, ukazujące nieznacznie wyższą (zgodnie z rozkładem średnich) średnią dolegliwości bólowych zgłaszanych przez pacjentów zwłaszcza w 1. dobie pozabiegowej.

Może ono wynikać ze wzmożonej ilości białych krwinek, a co za tym idzie – produkowanych przez nie cytokin prozapalnych IL-6, IL-8, IL-10, IFN γ , MIP-1 α , MIP-1 β , TNF α) dostarczanych do zębodołu wraz z koncentratami krwi [206]. Ponadto A-PRF w badaniach nad składem koncentratów przeprowadzonych przez Masukiego i wsp. [91] wykazywał się większą ilością białych krwinek, a także IL-1 β (również należąca do cytokin prozapalnych) w stosunku do CGF. Większe ich stężenie w tkankach gojących się pozostaje wciąż kontrowersyjne. Część autorów uważa, że wpływa to negatywnie przez nasilenie miejscowego stanu zapalnego [207], doprowadzając do intensyfikacji bólu, inni z kolei uznają ich obecność za rezerwuar czynników wzrostu uwalnianych przez to w większej ilości [208]. Zgodnie z rozkładem średnich w przypadku CGF dolegliwości bólowe pacjentów w 1. dobie były nieco niższe w porównaniu z A-PRF+. Fakt ten można tłumaczyć krótszym czasem rozpadu A-PRF+ i w związku z tym szybszym oraz bardziej intensywnym uwalnianiem na wczesnych etapach gojenia zawartych w nim elementów (w tym leukocytów oraz produkowanych przez nie mediatorów stanów zapalnych), które są uwalniane do 10 dni [209], w odróżnieniu od większego, gęstszego i bardziej bogatego w czynniki wzrostu CGF, który uwalnia je stopniowo przez dłuższy okres, nawet do kilkunastu dni [73]. Należy jednak pamiętać, że powyższe wnioski odnoszące się do dolegliwości bólowych w przypadku A-PRF+ i CGF nie są jednak istotne statystycznie, lecz zostały zauważone klinicznie przez autora badań do niniejszej dysertacji.

Brak poprawy po zastosowaniu koncentratów krwi 2. generacji wykazali Gülşen i Şentürk [210]. W swoich badaniach na 30 pacjentach poddanych jednowizytowej obustronnej ekstrakcji TZT żuchwy wykazali brak korzyści płynących z zastosowania PRF w odniesieniu do redukcji bólu. Do podobnych wniosków doszli Asutay i wsp. [211] w badaniach obejmujących 30 pacjentów i 60 usuniętych dolnych TZT, w których nie wykazali różnic w nasileniu dolegliwości bólowych między grupą badaną (zębodół wypełniony PRF) a kontrolną (bez zastosowanych metod wspomaganej regeneracji).

Powyżej przytoczone wyniki pozostają jednak w sprzeczności z licznymi badaniami wykazującymi poprawę ogólnego samopoczucia pacjentów poddanych ekstrakcji TZT żuchwy przy zastosowaniu metod augmentacji zębodołu koncentratami krwiopochodnymi. Kumar i wsp. na grupie 31 pacjentów wykazali mniejsze dolegliwości bólowe w 1. dobie pozabiegowej w przypadku osób, u których w trakcie zabiegu ekstrakcji TZT wypełniono zębodół przy użyciu PRF [212]. Pozytywne efekty, ale stosując koncentrat nowszej generacji, wykazali również w przeglądzie systematycznym Bao i wsp. [213], którzy na grupie łącznie 307 pacjentów z 10 publikacji wykazali, że pacjenci, u których zastosowano A-PRF, deklarowali najmniejsze dolegliwości bólowe w 3. i 7. dobie pozabiegowej. Były one mniejsze niż w gru-

pie kontrolnej, a także mniejsze niż w przypadku zastosowania L-PRF. Również mniejsze dolegliwości bólowe w 7. dobie po zabiegu, w porównaniu z grupą (stroną) kontrolną, wykazywali pacjenci po zastosowaniu A-PRF w badaniach Zahida i wsp. [214] na 10 osobach (20 usuniętych TZT).

Zmniejszenie pozabiegowych dolegliwości bólowych w przypadku stosowania A-PRF wykazali w badaniach na 27 pacjentach (łącznie 54 usunięte TZT dolne) Caymaz i Uyanik [215], którzy porównywali działanie A-PRF z działaniem L-PRF. Uzyskane wyniki wskazywały na ograniczenie dolegliwości bólowych po stronie augmentowanej A-PRF w 1., 2. i 3. dobie pozabiegowej w porównaniu ze stroną, po której użyto L-PRF (w 7. dobie nie wykazano różnic w VAS). Mniejszymi dolegliwościami bólowymi po zastosowaniu A-PRF względem grupy kontrolnej (bez zastosowania metod regeneracyjnych) wykazywali się w 3. i 7. dobie pacjenci w badaniu Gupty i Agarwala [216] na grupie 20 osób (40 usuniętych TZT), nie wykazano natomiast różnic w VAS na kontroli w 1. dobie pozabiegowej.

Podobnie było w badaniu Starzyńskiej i wsp. [217] na grupie pacjentów z 100 usuniętymi TZT dolnymi. W grupie badanej z zastosowaniem A-PRF (50 osób) wykazano zauważalnie niższe dolegliwości bólowe w 3. i 7. dobie po zabiegu w porównaniu z grupą kontrolną (50 osób). W 3. dobie pacjenci poddani leczeniu z wykorzystaniem A-PRF oceniali dolegliwości na 2 w skali VAS, natomiast pacjenci z grupy kontrolnej na 5. Po 7 dniach było to odpowiednio 0 dla grupy badanej i 1 dla kontrolnej. Po 14 dniach pacjenci z obu grup nie odczuwali bólu.

Najbardziej zbliżone tematem do badań autora doktoratu pod kątem użytego preparatu były badania Yücego i Kömerika [76], ponieważ na grupie 40 osób, u których w ciągu 3 dni po ekstrakcji TZT dolnych wystąpił suchy zębodół, sprawdzali gojenie oraz zmniejszenie dolegliwości, jakie niesie ze sobą zastosowanie A-PRF+, czyli koncentratu otrzymywanego poprzez ograniczenie czasu i prędkości wirowania klasycznego A-PRF z 14 do 8 min i z 1500 do 1300 obr./min (szerzej opisane we wstępie). W wyniku użycia A-PRF+ zauważono, że dolegliwości bólowe w 1., 3., 5. i 7. dniu po wdrożeniu leczenia suchego zębodołu uległy znacznej redukcji w stosunku do grupy kontrolnej (w której zębodół płukano na każdej wizycie 0,9-procentowym NaCl). Osoby z grupy kontrolnej w 7. dniu podawały wartości VAS odpowiadające wartościom, jakie deklarowały osoby z grupy badanej już w 3. dniu.

Koyuncu i wsp. [218], badając wpływ CGF na poekstrakcyjny proces rekonwalescencji, wykazali na grupie 60 osób (120 usuniętych TZT dolnych) mniejsze dolegliwości bólowe w okresie 7 poekstrakcyjnych dni w grupie z zastosowanym CGF w porównaniu z grupą kontrolną (bez CGF w zębodole), co pokrywało się w dużej mierze z wynikami badania Elayaha

i wsp. [219], którzy po ekstrakcji 74 zatrzymanych TZT żuchwy i augmentacji CGF zębodołów grupy badanej uzyskali zmniejszone dolegliwości bólowe w 3. i 7. dniu po zabiegu. Natomiast dolegliwości bólowe w 1. dobie wydawały się niezależne od użycia CGF i były statystycznie podobne do tych z grupy kontrolnej.

Jak wspomniano we wstępie, liczne badania wykazały również przeciwbólowe działanie LLLT. Schemat naświetleń przyjęty w ramach badań stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej polegał na naświetlaniu wewnątrzustnym w bezpośredniej okolicy zębodołu po ekstrakcji oraz na kontrolach w 1., 3. i 7. dniu. Naświetlanie wewnątrzustne zastosowali także tacy badacze, jak Santos i wsp. [222] oraz Hamid i wsp. [223], uzyskując redukcję pozabiegowych dolegliwości bólowych po zastosowaniu LLLT względem grup kontrolnych (bez laseroterapii). Ponadto pierwszy z nich wykazał analgetyczne działanie LLLT w 2. i 3. dobie po zabiegu bez poprawy w 1. dobie, co potwierdza wyniki uzyskane w badaniach do niniejszego doktoratu.

Szereg publikacji traktujących o pozytywnym wpływie LLLT na zmniejszenie pozabiegowych dolegliwości bólowych bazuje na schemacie naświetlania zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzustnego [150, 224-225]. Brak istotnych różnic w redukcji bólu pozabiegowego w 1. i 7. dobie wykazany w badaniach do niniejszej dysertacji może być związany z wyborem schematu naświetlania (tylko wewnątrzustne). Niemniej jednak w znacznej części przytoczonych powyżej publikacji powtarza się fakt braku redukcji VAS w grupach z zastosowanym LLLT (w porównaniu z grupami kontrolnymi bez lasera) na wczesnym etapie gojenia, tzn. w 1. dobie po zabiegu, co potwierdzono również w obecnych badaniach.

Pomimo udowodnionego w przeprowadzonych badaniach wpływu na redukcję pozabiegowych dolegliwości bólowych jedynie 3 doby po ekstrakcji oraz rozbieżności w wynikach w aktualnym piśmiennictwie stosowanie LLLT powinno być jednak brane pod uwagę przy ekstrakcjach TZT, zwłaszcza że jest metodą nieinwazyjną, prostą w aplikacji oraz nieniosącą za sobą ryzyka dodatkowych powikłań [226-227].

Jak wspomniano we wstępie, przedłużające się ekstrakcje zębów bez względu na stosowane metody regeneracyjne wiążą się z wieloma nasilonymi dolegliwościami pozabiegowymi, do których najczęściej należą: ból, szczękoscisk i obrzęk. Zależność wzrostu dolegliwości bólowych w przypadku trwających dłużej (czas ≥ 30 min) ekstrakcji potwierdzono w badaniach do niniejszej rozprawy doktorskiej. Pacjenci wraz z przedłużającym się ponad 30 min czasem trwania ekstrakcji TZT odczuwali nieco większe dolegliwości bólowe w trakcie trwania zabiegu oraz na kontrolach w 3. i 7. dniu, pomiar dolegliwości bólowych w 1. dniu okazał się niezależny od długości ekstrakcji. Długość ekstrakcji stanowi pewne odwzorowanie trud-

ności zabiegu. Można powiedzieć, że im dłużej trwał zabieg, tym większej liczby zastosowanych procedur wymagał, w tym osteotomii czy ingerencji w tkanki miękkie. Wykazano bowiem w wielu badaniach, że preparacja płata pełnej grubości w większym zakresie również wydłuża i wzmaga pozabiegowe dolegliwości bólowe [228-230].

W tym celu przeprowadzono również 2 dodatkowe analizy. Pierwsza, oceniająca wpływ zastosowania osteotomii na dolegliwości bólowe, wykazała brak statystycznie istotnej różnicy jej wpływu na dolegliwości bólowe w trakcie oraz po zabiegu. Wykazano jedynie różnicę na poziomie tendencji statystycznej zauważoną w 7. dobie pozabiegowej, co oznacza, że wykonanie osteotomii wydłużało proces rekonwalescencji. Znalazło to potwierdzenie w badaniach Vranckx i wsp. na 8672 usuniętych TZT [230]. Dodatkową analizę wykonano celem sprawdzenia, jak typ ułożenia TZT w kości oraz rodzaj jego retencji wpływają na czas zabiegu. Okazuje się, że najdłuższy czas zabiegu wiązał się z ekstrakcją zębów ustawionych poziomo, a następnie mezialnokątowo według klasyfikacji Tetscha i Wagnera oraz klasyfikowanych jako IIIB według Pella i Gregory'ego. Otrzymane wyniki pokrywają się z wynikami Carvalho i wsp., według których istnieje korelacja długości zabiegu z rodzajem retencji. W badaniach tych na grupie 285 pacjentów z usuniętymi 473 zatrzymanymi TZT dolnymi wykazano najdłuższy czas ingerencji chirurgicznej w przypadku zębów ustawionych horyzontalnie, następnie mezialnokątowo, a także należących do klasy IIIC, a następnie IIIB i IIC (podobny czas zabiegu w przypadku 2 ostatnich). W badaniach do niniejszej rozprawy nie brano pod uwagę pacjentów z klasą C według Pella i Gregory'ego ze względu na zbyt mało liczną grupę należących do niej pacjentów [231].

Na podstawie otrzymanych wyników można wnioskować, że dolegliwości bólowe są tym większe, im trudniejsza, a co za tym idzie – dłuższa jest ekstrakcja. Poziom trudności ekstrakcji wzrastał natomiast w przypadku konieczności wykonania osteotomii (wpływającej na dolegliwości bólowe pośrednio poprzez wydłużenie zabiegu) oraz poziome ustawienie i głębsze zatrzymanie TZT dolnego. Nasilone odczuwanie dolegliwości bólowych podczas zabiegu w przypadku dłuższych ekstrakcji da się wyjaśnić w prosty sposób. Po pierwsze, podawane w momencie rozpoczęcia zabiegu miejscowe środki znieczulające osiągają maksimum swojego działania po upływie od kilku do kilkunastu minut, które powoli ustępuje w okresie kilku godzin (zazwyczaj 2-4 godz.). Przedłużające się zabiegi sprawiają, że środki przeciwbólowe mogą powoli tracić na sile działania, zwłaszcza podczas końcowych etapów operacji, co zazwyczaj jest odczuwane przez pacjentów. Drugim wyjaśnieniem może być fakt, że przedłużanie się czasu trwania zabiegu wynika z większej trudności ekstrakcji. Im trudniejsza ekstrakcja wymagająca zazwyczaj konieczności zastosowania silniejszej retrakcji płata, większej siły

przy wyważaniu zęba i uwalnianiu go z kości, manipulacji bliżej nerwu zębodołowego dolnego, tym większych nieprzyjemnych odczuć pacjent doświadcza (pociągania, rozpierania, ucisku). Brak zależności między przedłużającym się czasem ekstrakcji a oceną bólu w 1. dobie po zabiegu w ocenie autora można tłumaczyć ogólnym charakterem procesu gojenia: 1. doba pozabiegowa to okres, w którym organizm adaptuje się do nowych warunków, a obrzęk i stan zapalny (wpływający bezpośrednio na odczuwane dolegliwości bólowe) dopiero zaczynają się formować, aby osiągnąć swoje maksimum w 2. dobie pozabiegowej.

Otrzymane w badaniu autora wyniki opisane powyżej pokrywały się częściowo z wynikami Oikarinena [232] na 116 usuniętych TZT dolnych. Wykazał on, że w przypadku dłużej trwających zabiegów większe dolegliwości bólowe obserwowane były w 4., 5. i 6. dobie po ekstrakcji, co świadczy o wolniej postępującej rekonwalescencji pozabiegowej. Powyższe wnioski o korelacji dolegliwości bólowych z długością ekstrakcji wynikającą z typu retencji potwierdzają również badania van Goola i wsp. [228]. W swoich badaniach stwierdzili oni, że najmniejsze dolegliwości bólowe wykazywali pacjenci po ekstrakcji TZT ustawionych pionowo (najkrótszy czas operacyjny), nasilały się one w przypadku ułożenia mezialnokątowego i dystalnokątowego aż po największy poekstrakcyjny ból w przypadku zębów ustawionych poziomo i w nieprawidłowym, nietypowym położeniu (najdłuższy czas operacyjny). Dotyczyło to także obrzęku i szczękoscisku, które wydłużały czas zabiegu. Dolegliwości bólowe wzrastały również u pacjentów, u których występowała konieczność znoszenia kości znad dystalnej części korony w przypadku zębów w ułożeniu dystalnokątowym, a ze względu na brak dowodów na wzrost dolegliwości bólowych wynikających z osteotomii przyczyn pozabiegowego bólu upatruje się w wydłużonym czasie zabiegu. Identyczne wnioski wyciągnęli ze swoich badań Conrad i wsp. [233], stwierdzając, że ekstrakcje zatrzymanych TZT trwające powyżej 30 min prowadzą do nasilonego i dłużej trwającego bólu. Zbliżone wnioski pojawiły się w badaniach opublikowanych przez de Santanę-Santosa i wsp. [234], wskazując, że ekstrakcje TZT żuchwy trwające dłużej niż 31 min cechował wzrost zgłaszanych przez pacjentów płci żeńskiej i wieku 15-20 lat dolegliwości bólowych po 4 i 12 godz., a po 24 i 48 godz. ekstrakcje trwające powyżej 31 min cechował wzrost VAS bez względu na płeć i wiek. Wzmoczony ból w wyniku przedłużających się ekstrakcji występujący na wczesnych etapach gojenia, a dokładniej w 1. dobie pozabiegowej, zauważyli również Bello i wsp. [235] na grupie 120 pacjentów zakwalifikowanych do ekstrakcji TZT żuchwy.

Kolejnym parametrem, jaki sprawdzano pod kątem wpływu na dolegliwości bólowe po ekstrakcjach TZT dolnych, było stężenie witaminy D3 we krwi pacjentów mierzone w dniu zabiegu. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że dolegliwości bólowe deklarowane

przez pacjentów w trakcie zabiegu oraz na wizytach kontrolnych w 1., 3. i 7. dniu były niezależne od stężenia witaminy D3 mierzonego we krwi w dniu ekstrakcji. Otrzymane wyniki znajdują potwierdzenie w aktualnej literaturze, np. Mameledzija i wsp. w badaniach na grupie 23 osób, u których przeprowadzono ekstrakcję TZT dolnego i oceniano ewentualny wpływ stężenia witaminy D3 we krwi na proces rekonwalescencji, również nie wykazali zależności między stężeniem witaminy D3 we krwi a odczuwanymi dolegliwościami bólowymi [236]. Pacjenci stężeniem witaminy D3 ≥ 20 ng/ml, jak też pacjenci ze stężeniem < 20 ng/ml nie różnili się pod względem deklarowanych dolegliwości bólowych ani w trakcie zabiegu, ani na kontrolach w 3. oraz 10. dniu.

Powyższe wyniki potwierdzają również uzyskane w badaniu przeprowadzonym przez Oteriego i wsp. na 25 pacjentach ze stężeniem witaminy D3 ≤ 30 ng/ml, których poddano ekstrakcji obu dolnych zatrzymanych TZT. Nie wykazano bowiem pozytywnego wpływu podania pojedynczej dużej dawki witaminy D3 4 dni przed zabiegiem (300 tys. IU) na redukcję pozabiegowych dolegliwości bólowych względem grupy kontrolnej, której przed zabiegiem podano placebo. Wykazano jednakże istotną redukcję ilości cytokin prozapalnych, takich jak $IL-1\beta$, $IL-6$ i $TNF-\alpha$, w grupie badanej, co wskazywało na zmniejszoną odpowiedź zapalną organizmu po zastosowaniu witaminy D3 i powinno sugerować redukcję dolegliwości pozabiegowych, w tym bólu [184].

Analizując dolegliwości bólowe, należy jednak podkreślić, że w porównaniu z obrzękiem i szczykościskiem, które są odczuciami obiektywnymi i policzalnymi za pomocą różnych narzędzi lub technik pomiarowych, ból zgłaszany przez pacjentów jest odczuciem subiektywnym, różniącym się znacznie w ocenie poszczególnych osób. W badaniach będących podstawą niniejszej pracy doktorskiej pacjenci zgłaszali dolegliwości bólowe przypadające na pełen zakres skali VAS zarówno w ocenie bólu śródzabiegowego, jak i na wizytach kontrolnych w 1., 3. i 7. dobie. Rozbieżności te ukazują, jak duże różnice występują w osobniczym odczuwaniu bólu między ludźmi, a ewentualne niegodności z literaturą traktującą o tej samej tematyce można tłumaczyć po części subiektywną naturą bólu [237].

6.2. Obrzęk a zastosowanie metod inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji

Do grona negatywnych skutków chirurgicznych ekstrakcji TZT dolnych zalicza się pozabiegowy obrzęk okolicznych tkanek. Wynika on z gromadzenia się w tkankach miękkich przesącza naczyniowego w wyniku wzrostu przepuszczalności naczyń indukowanej działaniem me-

diatorów stanu zapalnego; stężenie mediatorów stanu zapalnego rośnie w uszkodzonych tkankach. Obrzęk swoje maksimum osiąga po 48 godz. od zabiegu, stopniowo malejąc z czasem, żeby ustąpić całkowicie po ok. 7 dniach [30]. W badaniach stanowiących podstawę niniejszego doktoratu wykazano przeciętną, lecz istotną różnicę w obrzęku wyznaczanym linią B w 1. dobie po zabiegu w przypadku pacjentów leczonych LLLT (monoterapia) w porównaniu z pacjentami leczonymi innymi schematami. Analizując obrzęk ogólny (uzyskany w wyniku uśrednionych wartości linii A, B i C), nie wykazano statystycznych różnic w jego nasileniu, lecz zauważono istotność na poziomie tendencji statystycznej ogólnego obrzęku w 1. dobie pozabiegowej, ukazującą większy uogólniony obrzęk w grupie kontrolnej w porównaniu z grupą z LLLT.

Analizując zmiany obrzęku na przestrzeni czasu, zauważono również, że największa redukcja obrzęku między 1. a 7. dniem nastąpiła w wyniku stosowania metody wykorzystującej A-PRF+ w monoterapii, a także metody z wykorzystaniem CGF z fotobiomodulacją. Rozpatrując siłę efektu powyższej redukcji, zauważono, że między 1. a 7. dniem była ona wyższa w grupie CGF z LLLT, z czego wynika największa redukcja obrzęku w tej grupie w okresie pierwszych 7 dni pozabiegowych.

Podsumowując, metodą mogącą wpłynąć na ograniczenie obrzęku powstającego w 1. dobie po ekstrakcji TZT dolnych jest fotobiomodulacja w monoterapii, która w połączeniu z CGF najbardziej redukuje obrzęk w okresie pierwszych 7 dni. Obrzęk u pacjentów z grupy kontrolnej oraz u tych, u których zastosowano A-PRF+ z fotobiomodulacją, ulegał najdłuższej redukcji w czasie.

Ponadto, wnioskując na podstawie rozkładu średnich wartości, można zauważyć, że pacjenci z grupy kontrolnej i grupy z A-PRF+ wykazywali wzmożone wartości obrzęków względem innych grup. W dniu 1. i 7. najwyższe notowania obrzęku osiągnęli pacjenci po zastosowaniu A-PRF+, natomiast w 3. dniu pacjenci z grupy kontrolnej.

Podsumowując, należy podkreślić, że metody augmentacyjne (zarówno A-PRF+, jak i CGF oraz ich kombinacje z fotobiostymulacją) nie wykazały istotnego ograniczenia obrzęku względem grupy kontrolnej. Jedynie LLLT jako terapia stosowana samodzielnie wykazywała się istotnie mniejszym obrzękiem pozabiegowym w 1. dobie względem metody A-PRF+ z LLLT. Patrząc na rozkład średnich, LLLT wykazywała się mniejszym obrzękiem względem innych grup w 1., 3. i częściowo 7. dniu po zabiegu (poza obrzękiem pionowym który wydawał się minimalnie większy od obrzęków linii A w innych metodach).

Wpływ LLLT na zmniejszenie wartości obrzęku można tłumaczyć jego działaniem ograniczającym i redukującym stan zapalny. Pierwsza pozabiegowa doba jest kluczowa pod wzglę-

dem rozwoju i nasilenia procesów zapalnych. Obserwowane działanie przeciwzapalne LLLT można przypisać zmniejszeniu stężenia mediatorów zapalnych w gojących się tkankach zębodołu, takich jak IL-1 β , IL-6, IL-10 i COX-2. Występuje również tendencja do wzrostu ilości kolagenu I i III po 7 dniach od ekstrakcji w porównaniu z zębodołami, w przypadku których nie zastosowano fotobiomodulacji [122]. Powoduje to m.in. zmniejszenie oraz normalizację przepuszczalności naczyń krwionośnych, przywrócenie krążenia mikrokapilarnego, aktywację przepływu limfy, a ostatecznie redukcję obrzęków lub ograniczenie ich wystąpienia [121, 130-131]. Ostatnie badania przeprowadzone przez prof. Hałoń i wsp. wykazały, że biostymulacja laserem o niskiej mocy nasila angiogenezę poekstrakcyjną i w efekcie gojenie tkanek [133]. Również ilość kapilar naczyniowych oraz ich średnica osiągały szczyt po 12-16 godz. od naświetlania, po czym ich poziom normalizował się do 72 godz. Dane te wskazują, że LLLT przyspiesza powstawanie krążenia obocznego [132].

Uwzględniając powyższe wyniki badań przeprowadzonych w ramach niniejszej dysertacji oraz w związku z brakiem poważniejszych skutków ubocznych stosowania, prostotą użycia oraz potencjalnymi korzyściami, stosowanie LLLT jest tematem intensywnie badanym w zakresie przeciwdziałania oraz pozabiegowego leczenia niekorzystnych objawów wynikających z ekstrakcji TZT, w tym obrzęku. Niemniej jednak wyniki badań wielu autorów nie są spójne i często prowadzą do odmiennych wniosków. W niektórych publikacjach efekt stosowania LLLT na redukcję obrzęku jest wyraźnie widoczny, lecz w innych nie wydaje się wywierać istotnego wpływu na jego formowanie i redukcję.

Częściowo pokrywające się pod kątem metodologii z przeprowadzonymi przez autora rozprawy doktorskiej okazały się badania Pereiry i wsp. [238] na 20 pacjentach z obustronnie zakwalifikowanymi TZT dolnymi do ekstrakcji. Wykazano w nich redukcję obrzęku zauważalną w 7. dobie pozabiegowej, wynikającą z zastosowania naświetlania wewnątrzustnego laserami o długości fali 660 nm i 808 nm. Sesje fotobiomodulacji wykonano bezpośrednio po zabiegu oraz po 3 i 7 dniach.

Wnioski płynące z metaanalizy obejmującej łącznie 192 pacjentów poddanych ekstrakcji TZT żuchwy ukazują różnicę w antyobrzękowym działaniu LLLT w zależności od miejsca naświetlania. Najlepszymi efektami redukującymi powstający pozabiegowo obrzęk w okresie pierwszych 3 dni i utrzymujący się do 7. dnia cechują się terapie łączące naświetlanie wewnątrzustne i zewnątrzustne. Wyłącznie zewnątrzustne stosowanie fotobiomodulacji również wykazuje właściwości obniżające obrzęk, lecz efektów jego działania nie widać w 7. dobie pozabiegowej. Redukcja obrzęku przy stosowaniu LLLT wyłącznie wewnątrzustnie okazuje się zauważalna, lecz statystycznie nieistotna zarówno dla okresu pierwszych 3 dni, jak i 7 dni

po zabiegu. Wykazano również, że zewnątrzustne stosownie LLLT lepiej redukuje pozabiegowe obrzęki niż schemat naświetlania wewnątrzustnego [204].

Według Arasa i Güngörmüşa jednorazowe zastosowanie lasera diodowego po ekstrakcji 48 TZT dolnych (długości fali 808 nm, moc 12 J, gęstość 4 J/cm²) zewnątrzustnie w pobliżu przyczepu żwacza wpływało na zauważalne zmniejszenie obrzęku w 2. dobie po zabiegu w porównaniu z grupą kontrolną (placebo), natomiast wewnątrzustne użycie lasera nie miało statystycznie istotnego wpływu na redukcję obrzęku ani w 2., ani w 7. dobie po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego, z czego wypływają wnioski, że efekt redukcji obrzęku poprzez zastosowanie LLLT jest zauważalny zwłaszcza przy naświetlaniu zewnątrzustnym [149, 150].

Użycie LLLT zarówno wewnątrzustnie, jak i zewnątrzustnie uznali za zasadne również Eshghpour i wsp. [151], którzy na grupie 40 pacjentów wykazali redukcję obrzęku w 2., 4. i 7. dniu wynikającą z wewnątrzustnego (660 nm, 200 mW, 6 J/cm²) i zewnątrzustnego (810 nm, 200 mW, 6 J/cm²) zastosowania terapii LLLT po ekstrakcji TZT dolnych. Według Kazancıoğlu i wsp. [152] w 1., 3. i 7. dobie po operacji obrzęk był znacznie mniejszy w grupie LLLT naświetlanej laserem diodowym GaAlAs o długości fali 808 nm i gęstości energii 4 J/cm² niż w grupie leczonej samym ozonem i w grupach kontrolnych.

Ferrante i wsp. [155] zastosowali naświetlanie zewnątrz- i wewnątrzustne diodą laserową o długości fali światła 980 nm (300 mW, 180 s) przy łącznej mocy 54 J bezpośrednio po operacji i 24 godz. po niej, stwierdzając istotnie mniejsze wartości obrzęku w 1. i 7. dobie w grupie poddanej biostymulacji w stosunku do grupy kontrolnej. Zbliżone wnioski wyciągnęli z badań Landucci i wsp. [224] na grupie 22 pacjentów (44 usunięte TZT dolne). Wykazali oni redukcję obrzęku pozabiegowego w 2. i 7. dobie po ekstrakcji zakończonej jednokrotną sesją naświetlania wewnątrz- i zewnątrzustnego laserem o parametrach: 780 nm, 10 mW, 7,5 J/cm². Redukcji obrzęku pozabiegowego, ale wynikającej z kilkukrotnego zastosowania lasera (830 nm, moc 30 mW), dowiedli Singh i wsp. [223], wykorzystując LLLT wewnątrzustnie (bezpośrednio po zabiegu) oraz zewnątrzustnie (bezpośrednio po ekstrakcji, a także w 2., 4. i 7. dniu po niej) na grupie 25 pacjentów (50 usuniętych TZT).

Pol i wsp. [220] wykazali natomiast na grupie 25 pacjentów z 50 usuniętymi TZT dolnymi ograniczenie obrzęku po 3 sesjach naświetlania wewnątrzustnego (bezpośrednio po zabiegu oraz na kontrolach w 1. i 2. dniu) po stronie z zastosowanym LLLT w porównaniu ze stroną kontrolną (bez fotobiomodulacji), które występowało od 1. do 5. doby pozabiegowej, po 7 dniach na wizytach kontrolnych nie wykazywano różnic w obrzękach. Badacze używali w tym przypadku lasera emitującego w pierwszej kolejności pulsacyjne fale świetlne o długości 904-910 nm (szczyt mocy 40 W, średnia moc 0,5 W), a następnie ciągłą falę o długości

635 nm i mocy 0,07 W, co łącznie dawało dawkę energii 160 J przez 15 min naświetlania. Podobne badania nad poekstrakcyjnym zastosowaniem LLLT przeprowadzili również Merigo i wsp. [120], których wyniki są jednak dość interesujące. O ile na kontroli po 24 godz. redukcję obrzęku u osób poddanych obustronnej laseroterapii uznano za najwyższą, to po 12 godz. wykazywano największe wymiary linii Y (odpowiednik linii B z badań do niniejszej dysertacji, w której osiągała ona najmniejsze wartości wśród wszystkich badanych grup, lecz po 24 godz. od zabiegu). Tutaj również badacze wykorzystali laser emitujący 2 długości fali podczas jednej sesji: 650 nm oraz 904-910 nm, z tą różnicą, że cykle naświetlań wykonywano zarówno wewnątrz-, jak i zewnątrzustnie bezpośrednio po zabiegu oraz 24 godz. po nim.

Należy jednak wspomnieć, że nie wszystkie opublikowane badania wykazywały korzystne działanie lasera o niskiej mocy na redukcję obrzęku pozabiegowego. Fernando i wsp. [155], którzy poddali testom grupę 53 osób, korzystając z lasera o długości fali 830 nm i mocy 30 mW (naświetlanie wewnątrzustnie bezpośrednio do zębodołu przez 132 s), oraz Røynesdal i wsp. [157] w badaniach na 25 pacjentach z obustronnie zatrzymanymi, zbliżonymi pod kątem trudności ekstrakcji TZT i z użyciem lasera o identycznej jak powyżej długości fali, lecz mocy 40 mW – stwierdzili, że zastosowanie LLLT nie miało pozytywnego wpływu na obrzęk w porównaniu z nienaświetlaną grupą kontrolną, obejmującą zębodół poekstrakcyjny zęba strony przeciwnej. Lopez-Ramirez i wsp. [158] na grupie 11 kobiet z obustronnymi trzecimi dolnymi trzonowcami do ekstrakcji i z wykorzystaniem lasera o długości fali 810 nm, gęstości energii 5 J/cm² i mocy 0,5 W (naświetlanie wewnątrzustnie przez 32 s, łącznie 12,8 J energii) nie stwierdzili korzystnego wpływu LLLT na zmniejszenie obrzęku po usunięciu zatrzymanych TZT żuchwy. Farhadi i wsp. [159] na grupie 24 pacjentów, wykorzystując laser o parametrach: 5 J/cm², 550 nm i 100 mW, w badaniu wpływu lasera o niskim natężeniu na zmniejszenie obrzęku po ekstrakcji trzeciego trzonowca stwierdzili, że problemy te nieco się zmniejszyły, chociaż różnice nie były istotne statystycznie. Laser aplikowano wewnątrzustnie (do zębodołowo), jak też zewnątrzustnie (w miejscu przyczepu mięśnia żwacza) bezpośrednio po zabiegu przez 25 s na każde naświetlane miejsce. Amarillas-Escobar i wsp. [160] oceniali skumulowany efekt lasera terapeutycznego o parametrach: 810 nm, 100 mW i 4 J/cm², poprzez naświetlanie bezpośrednio po operacji, a także 3 razy po zabiegu: po 24, 48 i 72 godz., z użyciem LLLT. Jednak wyniki tego badania nie wykazały znaczących różnic w zmniejszaniu obrzęku między laserem a grupą kontrolną. Uzyskane przez Koparala i wsp. [154] wyniki badania wpływu zewnątrzustnego naświetlania LLLT w 1 lub 2 sesjach (810 nm, 0,3 W, 4 J/cm²) na obrzęk po ekstrakcji dolnych TZT również nie wykazały istotnej statystycznie redukcji obrzęku po zastosowaniu fotobiomodulacji. Kolejne badania na grupie 25 osób z 50

usuniętymi TZT przeprowadzone przez Momeniego i wsp. [33] potwierdziły brak przeciwobrzękowego działania LLLT stosowanego w schemacie zewnątrzustnego jednorazowego naświetlania laserem o długości fali 940 nm (0,5 W, 10 J/cm², fala ciągła, 20 s w każdym z 3 miejsc naświetlania). Statystycznie istotnej poprawy w zakresie redukcji pozabiegowego obrzęku po zastosowaniu jednorazowego naświetlania zewnątrzustnego bezpośrednio po ekstrakcji nie stwierdzili również Eroglu i wsp. [222] na grupie 35 pacjentów (70 usuniętych TZT). Parametry lasera, jakiego użyli, to: 940 nm, 0,5 W, 4 J/cm², przy łącznej dawce energii 50 J. Mimo braku istotnych statystycznie różnic klinicznie zauważyli, że mniejszy obrzęk dotyczył grupy z zastosowanym LLLT.

Wyniki badań klinicznych niniejszej rozprawy ukazujące zwiększone wartości powstającego obrzęku poziomego (stwierdzanego na podstawie rozkładu średnich obrzęków) w 1. dobie pozabiegowej warto porównać z wynikami Torul i wsp., którzy wykazali, że pacjentów, u których po ekstrakcji TZT dolnego zastosowano CGF, cechują większe obrzęki w wymiarze poziomym 2. i 7. dnia po operacji względem grupy kontrolnej. Nieistotne statystycznie, choć zarejestrowane zmiany w wymiarze pionowym wystąpiły po terapii z użyciem A-PRF. Wspólną cechą jest więc brak redukcji obrzęku, jakiej można by się spodziewać po dozębodołowym zastosowaniu koncentratów krwi najnowszej generacji. Brak poprawy po zastosowaniu koncentratów krwi 2 generacji wykazali również Gülşen i Şentürk. W badaniach na 30 pacjentach poddanych jednowizytowej obustronnej ekstrakcji TZT żuchwy stwierdzili brak korzyści płynących z zastosowania PRF w przypadku redukcji obrzęków pozabiegowych [210]. Identyczne wnioski z przeprowadzonych badań obejmujących 30 pacjentów i 60 usuniętych dolnych TZT wyciągnęli również Asutay i wsp., wskazując, że zastosowanie PRF nie wnosi korzyści pod kątem minimalizacji obrzęków, porównując je z występującymi w grupie kontrolnej (bez zastosowanych metod wspomaganą regeneracji) [211].

W badaniach skuteczności przeciwobrzękowego działania A-PRF i starszego pod względem koncepcji protokołu L-PRF na grupie 27 osób (łącznie 54 usuniętych TZT dolnych) przeprowadzonych przez Caymaza i Uyanika [215] stwierdzono, że obrzęk nie wykazywał różnic między grupami w trakcie badania (w 1., 2., 3. i 7. dniu).

Dla kontrastu Kumar i wsp. [212] na podstawie przeprowadzonych 31 ekstrakcji TZT wykazali mniejszy obrzęk w 1. dobie pozabiegowej w przypadku osób, u których w trakcie zabiegu wypełniono zębodół przy użyciu PRF. W badaniu Gupty i Agarwala [216] obejmującym 20 pacjentów i 40 usuniętych TZT dolnych wykazano mniejszy pozabiegowy obrzęk w grupie z zastosowanym A-PRF w 3. dobie (względem grupy kontrolnej), w pierwszej dobie nie różnił się on między grupami, a w 7. dobie praktycznie ustąpił w obu grupach. W badaniu

Starzyńskiej i wsp. [217] obejmującym 100 usuniętych TZT dolnych wykazano podczas kontroli 3. i 7. dnia, że pacjenci z grupy badanej (z augmentacją A-PRF) cechowali się mniejszym obrzękiem niż pacjenci z grupy kontrolnej, a duże obrzęki po ekstrakcjach z zastosowaniem A-PRF zdarzały się rzadziej. Ponadto w grupie kontrolnej 3. dnia częściej notowane były większe obrzęki, w 7. zaś dobie dotyczyły one 8 osób, u 18 odnotowano mały obrzęk. W grupie badanej po upływie 7 dni dużych obrzęków nie zarejestrowano, przypadków małego obrzęku było 5. Po 14 dniach nie wykazano obrzęku w obu grupach. Mniejsze obrzęki w 7. dobie po zabiegu w porównaniu z grupą (stroną) kontrolną wykazywali również pacjenci po zastosowaniu A-PRF w badaniach Zahida i wsp. [214] na 10 osobach (20 usuniętych TZT).

W przypadku CGF oraz jego wpływu na poekstrakcyjny proces rekonwalescencji, który był tematem badań Koyuncu i wsp. [218], na grupie 60 osób z obustronnie zatrzymanymi TZT dolnymi poddanymi ekstrakcji wykazano mniejszy obrzęk w 3. i 7. dobie po zastosowaniu CGF w porównaniu z grupą kontrolną (bez CGF w zębodole), co pokrywało się w dużej mierze z wynikami badania Elayaha i wsp. [219], którzy po ekstrakcji 74 zatrzymanych TZT żuchwy i augmentacji zębodołów grupy badanej CGF uzyskali zmniejszone wymiary obrzęku względem grupy kontrolnej w 1. i 3. dobie (w 7. dobie obrzęk w obu grupach ustąpił).

Analizując otrzymane w niniejszej dysertacji wyniki badań oceniających wpływ długości zabiegu na obrzęk nie stwierdza się istotnej statystycznie różnicy sugerującej jego nasilenie w wyniku przedłużających się do ponad 30 min ingerencji chirurgicznych. Jednakże patrząc na rozkład średnich wartości uogólnionego obrzęku w zależności od czasu trwania zabiegu, można zauważyć minimalne (wartości rzędu 0,5-1,0 mm) zwiększenie jego wymiarów rejestrowane podczas kontroli 1. i 3. dnia u pacjentów, u których ekstrakcja trwała dłużej niż 30 min. Otrzymane wyniki znajdują potwierdzenie w literaturze: ekstrakcje zatrzymanych TZT dolnych trwające dłużej niż 30 min predysponują do dłuższej rekonwalescencji pozabiegowej, w tym remisji obrzęku, którego największe nasilenie związane z dłuższym czasem interwencji występowało w 2. dobie po ekstrakcji [234-235]. Intensyfikację pozabiegowego obrzęku wiąże się nie tylko z koniecznością odpreparowania i uniesienia płata pełnej grubości lub ewentualnego uszkodzenie okostnej [20]. Konieczność preparacji płata większych rozmiarów ma zazwyczaj związek z koniecznością lepszego wglądu w pole operacyjne w trakcie osteotomii wykonywanej przy zębach głębiej zatrzymanych. W związku z tym wpływ osteotomii na nasilenie obrzęku również był elementem badań prowadzonych w niniejszym doktoracie, które wykazały jego nasilenie w 3. dobie u osób poddanych osteotomii, co znalazło potwierdzenie w badaniach Vranckx i wsp. na 8672 usuniętych TZT [230]. Nasilenie pozabiegowego obrzę-

ku, jak wspomniano powyżej, wynika również z przedłużającego się czasu operacji spowodowanego m.in. poziomym ustawieniem TZT w kości żuchwy oraz koniecznością wykonania dodatkowych procedur śródzabiegowych (wydłużających czas operacyjny), takich jak separacja koronowo-korzeniowa czy osteotomia [231]. Powyższą teorię potwierdzili w swoich badaniach obejmujących 932 ekstrakcje van Gool i wsp. [228], wskazując, że najmniejsze wartości obrzęku wykazywali pacjenci po ekstrakcji TZT ustawionych pionowo (najkrótszy czas operacyjny), nasilały się one w przypadku ułożenia mezialnokątowego i dystalnokątowego aż po największy poekstrakcyjny ból w przypadku zębów ustawionych poziomo i w nieprawidłowym, nietypowym położeniu (najdłuższy czas operacyjny). Korelację zwiększonego obrzęku z przedłużającym się czasem zabiegu zauważyli w swoich badaniach na 25 osobach Mobilio i wsp. [239], którzy wykazali, że wzrost czasu operacji wiąże się z nasileniem obrzęku w 2. dobie po ekstrakcji. Wynik bardzo zbliżony do wyników badań niniejszej dysertacji uzyskali na grupie 120 pacjentów Bello i wsp. [235]. W obserwacji pozabiegowej, choć nieistotny statystycznie, to nadal zauważalny był wzrost obrzęku wraz z dłuższym czasem operacyjnym TZT dolnych.

Występowanie pozabiegowych obrzęków oraz ich nasilenie w badaniach do niniejszej rozprawy doktorskiej zostało skorelowane również z okołozabiegowym stężeniem witaminy D3 we krwi ich uczestników. Zgodnie z przeprowadzoną analizą wykazano bowiem, że im niższe było stężenie witaminy D3 w dniu ekstrakcji, tym większy występował obrzęk w zakresie linii pomiarowej C w 1. dniu po ekstrakcji. Analizując natomiast uogólnioną wartość obrzęku, wykazano brak zależności jego nasilenia od okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi na wszystkich etapach badania (1 dzień, 3, 7 dni i 4 miesiące po zabiegu). Mameledzija i wsp. [236] w badaniach na grupie 23 osób polegających na ekstrakcji TZT dolnego i ocenie ewentualnego wpływu stężenia witaminy D3 we krwi na proces rekonwalescencji wykazali brak statystycznie istotnych zależności między stężeniem witaminy D3 we krwi a pozabiegowym obrzękiem. Pacjenci ze stężeniem witaminy D3 ≥ 20 ng/ml, jak i pacjenci ze stężeniem < 20 ng/ml nie różnili się pod kątem obrzęku zarówno przedzabiegowo, jak i na kontrolach w 3. i 10. dniu.

Inne wyniki uzyskali w badaniu na 25 pacjentach ze stężeniem witaminy D3 ≤ 30 ng/ml Oteri i wsp. [184]. Pacjentów poddano ekstrakcji obu dolnych zatrzymanych TZT, najpierw losową stronę wybrano jako grupę kontrolną, ekstrakcję drugiej strony (grupa badana) wykonywano 6 miesięcy później. Wykazano bowiem pozytywny wpływ podania pojedynczej dużej dawki witaminy D (strona badana) 4 dni przed zabiegiem (300 tys. IU) na zmniejszenie obrzęku w 6. dobie po ekstrakcji względem strony kontrolnej, przed której zabiegiem podano

placebo. Wartości obrzęków w 3. dobie pozabiegowej okazały się nieistotne statystycznie. Wykazano także istotnie zmniejszoną ilość cytokin prozapalnych, takich jak $IL-1\beta$, $IL-6$ i $TNF-\alpha$ we krwi pacjentów, co wskazywało na zmniejszoną odpowiedź zapalną organizmu po zastosowaniu witaminy D3 i korzystniejszy przebieg kliniczny rekonwalescencji, a także mogłyby tłumaczyć powstawanie mniejszych obrzęków.

Rozbieżności w ocenie wpływu okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi na obrzęk pozabiegowy między powyższymi badaniami mogą się wiązać ze średnią wartością stężenia witaminy D3 we krwi pacjentów przystępujących do zabiegu ekstrakcji TZT. W badaniach do niniejszej rozprawy średnie stężenie witaminy D3 we krwi pacjentów wynosiło 25,64 ng/ml, w badaniach Mameledziji i wsp. 21,50 ng/ml, a w badaniach Oteriego i wsp. 87,4 ng/ml w grupie badanej i 21,1 ng/ml w kontrolnej [184, 236]. W związku z tym otrzymane w ostatnim z nich pozytywne wyniki dotyczące mniej nasilonego obrzęku na ostatnich etapach krytycznego gojenia (pierwszych 7 dni od zabiegu) w grupie badanej mogą się wiązać z odpowiednio wysokim stężeniem witaminy D3 we krwi. Wykazano bowiem, że stężenie witaminy D3 we krwi utrzymywane na poziomie 36-40 ng/ml (90-100 nmol/l) lub wyższym jest niezbędne celem zachowania zarówno tkanek miękkich przyzębia, jak i kości szczęk w dobrej kondycji, obniżając stan zapalny (w tym aktywne procesy zapalne podtrzymujące i nasilające przebieg choroby przyzębia), a także poprawiając parametry gojenia po zabiegach periodontologicznych [240, 241, 187-188].

Analizując dane uzyskane w badaniach do niniejszego doktoratu, a także porównując je z wynikami innych autorów, należy podkreślić, że obrona przez autora badań metoda pomiarowa była obarczona możliwym wystąpieniem drobnych przekłamań w pomiarach długości linii, zwłaszcza pomiarach linii A i C, których lokalizacje punktów skórnych na bródce i dolnej krawędzi kąta żuchwy nie cechowały się idealną powtarzalnością między pomiarami. Możliwe, że przy zastosowaniu bardziej precyzyjnych narzędzi badawczych oraz zwiększeniu liczności badanych grup różnice między grupą bez zastosowania metod inżynierii tkankowej ani fotobiomodulacji a pozostałymi grupami, wobec których zastosowano badane metody, okazałyby się istotne statystycznie. Wskazuje na to dodatkowo rozkład średnich wielkości uogólnionego obrzęku z podziałem na grupy w zależności od dnia pomiaru, w którym zauważalne są największe pozabiegowe obrzęki w grupie bez zastosowania metod regeneracyjnych oraz w grupie z A-PRF+, a najmniejsze w grupie z LLLT stosowanym w schemacie monoterapii.

6.3. Szczękościsk a zastosowane metody inżynierii tkankowej lub fotobiomodulacji

Szczękościsk, jak już szerzej opisano we wstępie, definiuje się jako przedłużający się skurcz mięśni żucia. Stanowi on jedno z najmniej przyjemnych, a zarazem najczęściej występujących następstw ekstrakcji TZT dolnych. Klinicznie stwierdza się go, gdy pomiar odległości międzysiecznej w maksymalnym możliwym przez pacjenta rozwarciu nie przekracza 40-45 mm, czego przyczyny należy upatrywać nie w problemach związanych ze stawem skroniowo-żuchwowym, lecz w przykurczu mięśni [40].

W badaniach stanowiących podstawę rozprawy sprawdzano, jak użycie różnych metod regeneracyjnych wpływało na zakres pozabiegowego rozwarcia szczęk (określanego w tekście również jako szczękościsk) stanowiącego odległość międzysieczną przy maksymalnym rozwarciu, jak odległość ta zmieniała się w czasie, czy ekstrakcje trwające 30 min i dłużej nasilały występujący szczękościsk, a także czy wpływało na niego okołozabiegowe stężenie witaminy D3 we krwi. Analizując uzyskane wyniki, nie wykazano istotnych statystycznie różnic międzygrupowych w zakresie pozabiegowego rozwierania szczęk mierzonego na kontrolach w 1., 3. i 7. dniu oraz 4. miesiącu. Wykazano natomiast, że zastosowanie CFG z LLLT, a w szczególności A-PRF+ wiązało się z największą redukcją szczękościsku w okresie pierwszych 7 dni pozabiegowych. Potwierdza to również rozkład średnich wartości zmian w zakresie pozabiegowego rozwierania szczęk, który wskazuje A-PRF+ w 1. i 3. dobie, a CGF z LLLT w 7. dobie jako metody, w których następował najmniejszy szczękościsk. Dane te, choć nieistotne statystycznie, są zauważalne. Warto również wspomnieć o zakresie rozwierania szczęk przy analizie wykresu obrazującego jego rozkład po zabiegu dla poszczególnych grup. Wskazuje on, że we wszystkich grupach za wyjątkiem grupy kontrolnej (bez zastosowania metod regeneracyjnych) końcowe, pozabiegowe wartości odległości międzysiecznych mierzone po 4 miesiącach były minimalnie większe niż w początkowym pomiarze przedzabiegowym. Tłumaczyć to można zaleceniami przekazywanymi pacjentom po ekstrakcji, które uczyły ich na konieczność wykonywania ćwiczeń w rozwieraniu szczęk celem poprawy jego zakresu. Niemniej jednak powyższy czynnik nie tłumaczy zależności względem grupy, u której nie zastosowano metod regeneracyjnych. Potencjalnie może być to wynikiem artefaktu statystycznego związanego ze zbyt małą liczebnością grup badanych, w związku z tym w przyszłości powinno się przeprowadzić badania na większej liczbie osób.

Odmienne od uzyskanych wnioski płyną z metaanalizy obejmującej łącznie 192 pacjentów poddanych ekstrakcji TZT żuchwy, które wskazują na polaserową redukcję szczękościsku

wokresie pierwszych 3 dni, której efekt utrzymuje się do 7. dnia. Redukcję tą oceniono na średnio 4,94 mm w stosunku do grupy kontrolnej [204].

Ferrante i wsp. [155] zastosowali naświetlanie zewnątrz- i wewnątrzustnie diodą laserową o długości fali światła 980 nm (300 mW; 180 s) przy łącznej mocy 54 J bezpośrednio po operacji i 24 godz. po niej, stwierdzając istotne zmniejszenie szczękościsku w 1. i 7. dobie między grupami poddanymi biostymulacji a grupą kontrolną.

Również według Arasa i Güngörmüşa [242] jednorazowe zastosowanie lasera diodowego (długość fali 808 nm, moc 12 J, gęstość 4 J/cm²) zewnątrzustnie w pobliżu przyczepu żwacza wpływało zauważalnie na zmniejszenie szczękościsku w 2. i 7. dobie po zabiegu w porównaniu z grupą kontrolną (z zastosowanym placebo zamiast lasera), natomiast wewnątrzustne użycie lasera miało wyraźny wpływ na jego redukcję 7. dnia po ekstrakcji TZT [149, 150]. Redukcję szczękościsku w 1. i 7. dobie po ekstrakcji, lecz po naświetlaniu wewnątrzustnym laserem o parametrach: 810 nm, moc 100 mW i 9 J łącznej dawki energii, wykazali na 30 pacjentach (60 usuniętych TZT) Hamid i wsp. Landucci i wsp. [224] na grupie 22 pacjentów (44 usunięte TZT dolne) wykazali redukcję szczękościsku pozabiegowego w 2. i 7. dobie po ekstrakcji zakończonej jednokrotną sesją naświetlania wewnątrz- i zewnątrzustnego laserem o parametrach: 780 nm, 10 mW, 7,5 J/cm².

Braku statystycznie istotnej różnicy w redukcji szczękościsku po użyciu lasera (830 nm, moc 30 mW) dowiedli Singh i wsp. [223], wykorzystując LLLT wewnątrzustnie (bezpośrednio po zabiegu) oraz zewnątrzustnie (bezpośrednio po, a także w 2., 4. i 7. dniu po ekstrakcji) na grupie 25 pacjentów (50 usuniętych TZT). Mimo braku istotnych różnic zauważyli jednak zmniejszenie pozabiegowego szczękościsku w grupie z zastosowanym LLLT w stosunku do grupy, w której podano placebo. Statystycznie istotnej poprawy w zakresie rozwierania szczęk po zastosowaniu jednorazowego naświetlania zewnątrzustnego bezpośrednio po ekstrakcji nie stwierdzili również Eroglu i wsp. [222] na grupie 35 pacjentów (70 usuniętych TZT). Parametry lasera, jakiego użyli, to: 940 nm, 0,5 W, 4 J/cm², przy łącznej dawce energii 50 J. Mimo braku istotnych statystycznie różnic klinicznie zauważyli, że mniejszy szczękościsk dotyczył grupy z zastosowanym LLLT. Podobne wyniki, również z jednorazowym wewnątrzustnym zastosowaniem lasera o długości fali 940 nm (0,5 W, 10 J/cm², fala ciągła, 20 s w każdym z 3 miejsc naświetlania) wykazały brak istotnej statystycznie redukcji pozabiegowego szczękościsku wśród 25 osób z 50 usuniętymi TZT [33]. Również Kopalal i wsp. [154] badali wpływ laseroterapii o niskiej intensywności aplikowanej zewnątrzustnie (810 nm, 0,3 W, 4 J/cm²) na szczękościsk po ekstrakcji dolnych TZT i nie stwierdzili istotnych różnic między grupami.

W przypadku wpływu na szczękościsk metod regeneracyjnych polegających na augmentacji zębodołów koncentratami krwi dostępna literatura również nie jest zgodna.

Badania Starzyńskiej i wsp. obejmujące 100 usuniętych TZT dolnych wykazało, że podczas kontroli w 3. i 7. dniu pozabiegowym pacjenci z grupy badanej (z augmentacją A-PRF) cechowali się mniejszym nasileniem szczękościsku w porównaniu z pacjentami z grupy kontrolnej [217]. W badaniu Gupty i Agarwala [216], w których wzięło udział 20 pacjentów z obustronnie zatrzymanymi TZT dolnymi (łącznie 40 usuniętych zębów), szczękościsk znacznie ustąpił już w 3. dobie po zabiegu po stronie z A-PRF, natomiast różnice międzygrupowe nie były istotne statystycznie w 1. i 7. dobie pozabiegowej. Kumar i wsp. [212] na grupie liczącej 31 osób wykazali mniejsze ograniczenie rozwierania szczęk w 1. dobie pozabiegowej po ekstrakcji TZT w przypadku zastosowania dozębodołowo PRF.

Istnieją również doniesienia niepotwierdzające pozytywnego wpływu koncentratów na szczękościsk. W badaniach zbliżonych do przeprowadzonych w ramach niniejszego doktoratu Torul i wsp. [205] zauważyli, że zastosowanie dozębodołowo zarówno A-PRF, jak i nowszego koncepcyjnie CGF nie wykazało istotnych różnic w redukcji pozabiegowego szczękościsku, wykazano wręcz, że pacjentów poddanych leczeniu z użyciem CGF cechowało największe ograniczenie pozabiegowego rozwierania szczęk w 2. i 7. dobie po ekstrakcji zatrzymanego TZT. Wyniki te nie były jednak istotne statystycznie.

Dla kontrastu Koyuncu i wsp. [218], badając wpływ CGF na poekstrakcyjny proces rekonwalescencji, wykazali na grupie 60 osób (120 usuniętych TZT dolnych) mniejszy szczękościsk w 3. i 7. dobie w grupie z zastosowanym CGF w porównaniu z grupą kontrolną (bez CGF w zębodole).

Również w przypadku starszych koncepcyjnie, lecz należących do 2 generacji koncentratów istnieją badania niewykazujące pozytywnych skutków w odniesieniu do szczękościsku. Asutay i wsp. [211] w badaniach obejmujących 30 pacjentów i 60 usuniętych dolnych TZT nie wykazali różnic w szczękościsku między grupą badaną (zębodoł wypełniony PRF) a kontrolną (bez zastosowanych metod wspomaganej regeneracji).

Nie wykazano również różnic w pozabiegowym nasileniu szczękościsku między starszym koncepcyjnie L-PRF a nowszym A-PRF w badaniach na grupie 27 osób (łącznie 54 usunięte TZT dolne). Szczękościsk nie wykazywał różnic między grupami w trakcie całego badania (w 1., 2., 3. i 7. dniu) [215].

W badaniach będących tematem doktoratu sprawdzono również, jak czas zabiegu wpływa na występujący pozabiegowo szczękościsk. Analiza uzyskanych danych wykazała, że ekstrakcje trwające 30 min i dłużej predysponują do występowania bardziej nasilonego szczęko-

ścisku w 1., 3. i 7. dobie pozabiegowej. Zabiegi trudne, których przeprowadzenie pochłaniało większą ilość czasu i wymagało większej manipulacji okolicznymi tkankami, wymagały dłuższej rekonwalescencji, zauważalnej m.in. w zakresie rozwierania szczęk. Uzyskane wyniki pokrywają się z wynikami innych autorów, w tym van Goola i wsp. [228], którzy wykazali, że im dłużej trwał zabieg, tym większy był szczękościsk (zwłaszcza w 3., 4. i 5. dniu od zabiegu), również usuwane TZT głęboko zatrzymane i wymagające dużej osteotomii skutkowa- ły wzmożonym pozabiegowym szczękościskiem, lecz autorzy badania wykazali, że wynika to nie z przeprowadzonej ingerencji w tkanki twarde, a z wydłużonego czasu zabiegu, jakiego wymagało znoszenie przykrywającej zęb kości. Brak wpływu osteotomii na rozmiar szczęko- ścisku wykazano również w badaniach do niniejszej rozprawy, lecz zauważono, że szczęko- ścisk ustępował już w 3. dobie pozabiegowej w przypadku pacjentów, u których nie ingero- wano w kość, natomiast w przypadku osteotomii szczękościsk zarówno wzrastał dłużej (zmniejszenie jego wartości odnotowano dopiero na kontroli w 7. dniu), jak i ustępował dłu- żej (redukcję zauważono również między kontrolą po 7. dniu a kontrolą w 4. miesiącu), co częściowo znalazło potwierdzenie w badaniach Vranckx i wsp. [230] na 8672 usuniętych TZT, raportujących wzmożony szczękościsk w 3. dobie u osób poddanych osteotomii. Po- podobne wnioski odnośnie do czasu trwania zabiegu i szczękościsku wyciągnęli Conrad i wsp. [233], a także de Santana-Santos i wsp. [234], stwierdzając, że w przypadku ekstrakcji trwają- cych powyżej 30 min pacjenci cechowali się większym szczękościskiem oraz wymagali dłuż- szej pozabiegowej rekonwalescencji w zakresie szerokości otwierania ust. Do podobnych wniosków na grupie 120 pacjentów, choć nieistotnych statystycznie, to nadal zauważalnych doszli Bello i wsp. [235], podając wzrost szczękościsku wraz z dłuższym czasem operacyj- nym TZT dolnych.

Dla kontrastu w badaniu Balakrishnan i wsp. [40] na 50 pacjentów poddanych ekstrakcji TZT żuchwy tylko 9 wykazywało się wzmożonym szczękościskiem pozabiegowym, gdy czas trwania zabiegu przekraczał 30 min. Autorzy za przyczynę występującego szczękościsku uważają jednak skumulowany efekt występującego zapalenia okołokoronowego i konieczno- ści cięcia zęba w trakcie zabiegu. Wskazali również, że największe nasilenie pozbiegowego szczękościsku występowało w przypadku zębów ustawionych dystalnokątowo ze względu na nasilony pozabiegowy obrzęk i ból.

Występujące ograniczenie rozwierania szczęk notowane w badaniu klinicznym autora u pacjentów na wizytach kontrolnych skorelowano również z ich okołozabiegowym stężeniem witaminy D3 we krwi. W wyniku przeprowadzonej analizy wykazano, że różnice w przed- i pozabiegowym rozwieraniu szczęk przez pacjentów na wizytach kontrolnych w 1., 3. i 7. dniu

oraz 4. miesiącu były niezależne od stężenia witaminy D3 w ich krwi. Nie wykazano również różnic w wartościach przedzabiegowego zakresu rozwierania szczęk między pacjentami z wysokim i niskim stężeniem witaminy D3 we krwi. Otrzymane wyniki znajdują potwierdzenie w aktualnej literaturze: Mameledzija i wsp. w badaniach na grupie 23 osób, polegających na ekstrakcji TZT dolnego i ocenie ewentualnego wpływu stężenia witaminy D3 we krwi na proces rekonwalescencji, również nie wykazali istotnej statystycznie zależności między stężeniem witaminy D3 we krwi a szerokością pozabiegowego rozwierania szczęk. Pacjenci ze stężeniem witaminy D3 ≥ 20 ng/ml, jak i pacjenci stężeniem < 20 ng/ml nie różnili się pod kątem zakresu rozwierania szczęk ani przed zabiegiem, ani na kontrolach 3 oraz 10 dni po nim [236].

Powyższe wyniki potwierdzają również uzyskane w badaniach na 25 pacjentach z stężeniem witaminy D3 ≤ 30 ng/ml przeprowadzonych przez Oteriego i wsp. [184], w ramach których po ekstrakcji obu dolnych zatrzymanych TZT sprawdzano wpływ podania pojedynczej dużej dawki witaminy D3 (grupa badana) 4 dni przed zabiegiem (300 tys. IU) na proces rekonwalescencji pozabiegowej. Grupa (strona) kontrolna, której ekstrakcję przeprowadzano w pierwszej kolejności (6 mies. przed podaniem witaminy D), otrzymała placebo. Uzyskane przez badaczy wyniki rozwierania pozabiegowego szczęk okazały się nieistotne statystycznie. Jedynie zakres rozwierania szczęk po 3 dniach był nieco większy w grupie badanej względem grupy kontrolnej (porównując z pomiarem przed zabiegiem), lecz wynik ten znajduje się na granicy istotności statystycznej ($p = 0,094$), zakres rozwierania szczęk w 6. dobie po ekstrakcji okazał się statystycznie nieistotny.

6.4. Reparacja tkanek twardych zębodołu na podstawie analizy wymiaru fraktalnego oraz zależność stężenia witaminy D3 i wymiaru fraktalnego nowej kości

Jak wspomiano we wstępie, z chwilą usunięcia zęba z zębodołu rozpoczyna się ciąg następujących po sobie procesów mających na celu reparację i przebudowę zarówno tkanek miękkich, jak i kości. Zębodół wypełnia się krwią, krew organizowana jest w skrzep, skrzep zastępuje ziarnina, ziarninę zaś tkanka łączna ulegająca następnie powolnej mineralizacji w kierunku niedojrzałej tkanki kostnej wypełniającej zębodół w 10. tygodniu po ekstrakcji.

Najlepszym sposobem analizy tkanek twardych, w tym kości, są badania obrazujące owe tkanki w 3 wymiarach. Należy do nich m.in. badanie CT (Computed Tomography), a także używane w stomatologii ze względu na mniejszą dawkę promieniowania, mniejszy koszt ba-

dania i lepszą rozdzielczość submilimetrową badanie CBCT (Cone Beam Computed Tomography). Niestety oprócz wielu zalet CBCT ma również swoje wady: jest to generowanie bardziej rozproszonej wiązki promieniowania, a także występowanie większej ilości artefaktów nasilających się w przypadku obrazowania niejednorodnych tkanek o wartościach HU do 200, co potwierdza brak możliwości pokazania rzeczywistej wartości gęstości kości mierzonej za pomocą jednostek Hounsfielda (HU) [243].

W CT jednostki Hounsfielda są proporcjonalne do stopnia tłumienia wiązki promieniowania rentgenowskiego i są przydzielone do każdego woksela celem zobrazowania gęstości tkanki. Są one skalibrowanymi wartościami bezwzględными, zapewniającymi wiarygodną ocenę w ramach ustalonych skal gęstości kości. W CBCT z kolei stopień tłumienia wiązki promieniowania rentgenowskiego jest wyrażany w skali szarości, którą producenci oprogramowania do CBCT mylnie przedstawiają jako HU. I choć korelacja pomiędzy skalą szarości w CBCT a jednostkami HU w CT została potwierdzona przez liczne badania, wciąż jednak pomiar gęstości kości wykonywany za pomocą CBCT powinien być traktowany raczej jako wartość przybliżona, szacunkowa [244]. W związku z tym poszukiwano metod mogących precyzyjnie ocenić jakość tkanki kostnej, istotnie związanej z jej gęstością mineralną. Metodą tą okazała się analiza fraktalna przekrojów zębodołu w obrazowaniu CBCT, umożliwiającą ocenę zmian w mikroarchitekturze i beczkowaniu kości, której wyższe wartości oznaczają lepiej zmineralizowaną kość, a wartości niższe kość o mniejszej gęstości mineralnej [245-247].

Kość ta wypełniająca zębodół po okresie 4 miesięcy od ekstrakcji stanowiła obiekt badań w przypadku niniejszej rozprawy doktorskiej. Oceniano wymiar fraktalny kości wypełniającej zębodół, a następnie porównano go z wymiarem fraktalnym hipotetycznej kości referencyjnej obliczonej na podstawie średniej wymiarów fraktalnych kości referencyjnej badanych osób ($M = 1,46$). Wyniki analizy fraktalnej nowo powstałej kości, które w najmniejszym zakresie odbiegają od wymiaru hipotetycznej kości referencyjnej, świadczą o najlepszej odbudowie tkanek twardych. Inaczej mówiąc, im wymiar fraktalny nowo powstałej kości bardziej zbliżony jest wartością do wymiaru kości referencyjnej, tym lepsza i bardziej fizjologiczna kość wypełnia zębodół.

Analizując dane uzyskane z badań CBCT wykonywanych 4 miesiące po ekstrakcji, wykazano, że uśrednione wartości wymiarów fraktalnych zębodołu w przypadku pacjentów, u których zastosowano CGF z LLLT (G5), miały wartości najbardziej zbliżone do kości referencyjnej, co świadczy o odbudowie kości najbardziej zbliżonej budową do kości otaczającej zębodół. Jedynie odbudowa kości na poziomie wejścia do zębodołu odbiegała wymiarem

fraktalnym od kości referencyjnej, wykazując niższe wartości ($M = 1,40$), co świadczyło o niepełnej odbudowie tkanek twardych tej warstwy zębodołu (powtarzająca się ponadto dla wszystkich grup badanych), co według autora niniejszej dysertacji może wynikać z poekstrakcyjnego obniżania wyrostka na wysokość, a także zauważalnych radiologicznie podczas analiz badań CBCT różnic w odbudowie górnych części zębodołu zależnych od pierwotnego ustawienia zęba w zębodole. Największą różnicę w uśrednionych wymiarach fraktalnych oraz w wymiarach fraktalnych góry i środka zębodołu względem kości referencyjnej wykazano w grupie kontrolnej (G0), co świadczy o najslabszej odbudowie kostnej zębodołu względem wszystkich pozostałych grup. Jedynie kość okolicy szczytu zębodołu wykazywała wartości zbliżone do kości referencyjnej, co świadczy o jej prawidłowej odbudowie na tym poziomie. Uwzględniając jednakże fakt, że mieszczą się one w granicach tendencji statystycznej, można przypuszczać, że również i w tym piętrze zębodołu nie doszło do pełnej odbudowy kości.

Gupta i Agarwal [216] wykazali lepszą odbudowę kości zębodołu wynikającą z zastosowania A-PRF, wykonując zdjęcia radiologiczne po 1, 3 i 6 miesiącach na grupie 20 pacjentów z obustronnie usuniętymi TZT dolnymi. Ocena odbudowy kości polegała na ocenie i porównaniu zdjęć zewnątrzustnych wykonanych przed- i pozabiegowo na kontrolach 1, 3 i 6 miesięcy po zabiegu. Sprawdzano gęstość kości w 3 punktach zębodołu (u wejścia do zębodołu w okolicy dystalnej drugiego zęba trzonowego, w połowie wysokości zębodołu oraz na szczycie zębodołu, w przypadku gdy ząb był dwukorzeniowy, badano gęstość na obu szczytach), średnia wyliczona z pomiarów posłużyła do oceny. Wykazano, że odbudowana kość w przypadku zębodołów leczonych A-PRF wykazywała większą gęstość po 1, 3 i 6 miesiącach od zabiegu, co świadczy o lepszej odbudowie tkanki kostnej. Podobne obserwacje, ale z wykorzystaniem A-PRF+ i w leczeniu suchego zębodołu stanowiącego powikłanie po ekstrakcji dolnego TZT odnotowali Yüce i Kömerik [76]. Na podstawie analizy skali szarości zdjęć ortopantomograficznych wykonywanych przed wdrożeniem terapii oraz na kontrolach po 1, 2 i 3 miesiącach stwierdzili istotny wzrost średnich wartości pikseli w grupie z A-PRF+ na zdjęciach z 2. i 3. miesiąca w porównaniu z grupą kontrolną, co oznacza lepiej zagojoną kość. Do odmiennych wniosków po zastosowaniu A-PRF+ doszli w badaniach Pereira i wsp. [248]. Wykazali oni brak istotnych statystycznie różnic płynących z analizy fraktalnej oraz gęstości kości zębodołów TZT górnych mierzonych w obrazowaniu CBCT wykonanym 90 dni po ekstrakcji u 16 pacjentów, u których po jednej stronie wypełniono zębodoł A-PRF+, a po drugiej zaś nie stosowano metod regeneracyjnych. Analiza fraktalna obrazowania 3D wykonanego 7. dnia też nie wykazała różnic w mikroarchitekturze kości, natomiast dała się zau-

ważyc większa gęstość kości zębodołów po zastosowaniu A-PRF+. W opinii autora niniejszej rozprawy zauważalne zagęszczenie struktur wypełniających zębodół po 7 dniach nie jest wynikiem mogącym definiować odbudowę tkanek twardych zębodołu ze względu na zbyt krótki czas od ekstrakcji, w którym skrzep wypełniający zębodół *de facto* nie zdążył przeorganizować się w tkankę kostną. Można jedynie domniemywać, że postępująca przebudowa wypełniających zębodół tkanek następuje szybciej, bądź fibryna bogatopłytkowa wypełniająca zębodół jeszcze w 7. dobie pozabiegowej wykazuje się większą gęstością niż naturalnie uformowany skrzep z krwi.

W przypadku starszych koncepcyjnie preparatów również Singh i wsp. [249] zauważyli pozytywny efekt odbudowy tkanek twardych po zastosowaniu PRF. Na przykładzie analizy skali szarości zdjęć radiologicznych wykonywanych po 12 tygodniach u 20 pacjentów z 40 usuniętymi TZT wykazali wyższe wartości dla zębodołów wypełnionych PRF w stosunku do grupy kontrolnej, co świadczyło o lepszej mineralizacji nowo powstałej kości po zastosowaniu PRF.

Kumar i wsp. [212], analizując zdjęcia OPG i wewnątrzustne 31 pacjentów wykonane 3 miesiące po ekstrakcji TZT, również zauważyli wzmożoną gęstość kości po zastosowaniu koncentratów krwi (PRF), lecz dane te były nieistotne statystycznie.

Wyniki te potwierdzają liczne doniesienia naukowe o pozytywnym wpływie zastosowania CGF na gojenie i odbudowę tkanki kostnej, w tym kości szczęk. Na zdjęciach OPG wykonywanych w 1. tygodniu po zabiegu widać było początki formowania kości, po 12 tygodniach widoczne było pojawienie się kości beleczkowatej. Po 6 miesiącach w ubytkach wypełnionych materiałem kościozastępczym (ksenograft wołowy Bio-Oss) wraz z CGF rejestrowano całkowitą reparację tkanki kostnej oraz rozmyty obraz granicy pomiędzy ubytkiem a otaczającą zdrową kością, w grupie kontrolnej (tylko ksenograft), w której nie użyto CGF, granice te po 6 miesiącach pozostawały nadal wyraźnie widoczne. Analiza porównawcza gęstości kości w badaniach CBCT, mimo że nie wykazała różnic statystycznych, zauważalna była znacznie większa gęstość struktury mineralnej kości grup badanych w porównaniu z kontrolnymi, rejestrowana podczas opisu zdjęć 3D wykonywanych w 1., 12. tygodniu i 6. miesiącu po zabiegu, co świadczy o tym, że CGF jest materiałem promującym powstawanie i przebudowę nowej kości [250].

Wreszcie wiele badań *in vitro* wykazało, że LLLT promuje proliferację i różnicowanie komórek osteogennych [136-141], a *in vivo* przyspiesza gojenie kości poprzez zwiększenie gęstości osteoblastów, fibroblastów i niedojrzałych osteocytów, indukując proliferację komórek odpowiedzialnych za przebudowę i naprawę tkanek twardych oraz ich mineralizację,

zmniejszając jednocześnie naciek leukocytów w gojących się tkankach, co świadczy o hamowaniu procesów zapalnych [142-146]. Potwierdzają to wyniki badań przeprowadzonych przez Korany'ego i wsp., którzy wykazali, że LLLT zwiększa mineralizację i gojenie się kości [147]. Pozytywne wyniki gojenia kości zębodołów u 20 pacjentów po 40 dniach od ekstrakcji rejestrowane w rentgenowskiej mikrotomografii komputerowej (micro-CT), a także w badaniu histologicznym wykazali również Romão i wsp. Zastosowali oni laser o parametrach: 808 nm, 100 mW, 0,04 cm², 75 J/cm², 30 s naświetlania na każdy z 5 punktów wokół zębodołu, 3 J energii na punkt; sesje naświetlania odbywały się bezpośrednio po, a także 1, 2, 3, 4, 7 i 15 dni po ekstrakcji. Wykazali oni, że względna objętość kości była znacząco wyższa w grupie naświetlanej laserem w porównaniu z nienaświetlaną grupą kontrolną, co sugeruje, że fotobiomodulacja jest w stanie przyspieszyć naprawę kości wyrostka zębodołowego po ekstrakcji zębów trzonowych, prowadząc do bardziej jednorodnej konfiguracji beleczek [251]. Do podobnych wniosków w zbliżonych pod kątem metodologii badań, lecz na modelu zwierzęcym i z wykorzystaniem lasera o parametrach: 904-910 nm, 0,28 W, 61,2 J/cm² całkowitej dawki energii, doszli Noda i wsp. Wykazali oni w badaniu micro-CT oraz histologicznym, wykonywanym 7. dnia od ekstrakcji, że naświetlane zębodoły poekstrakcyjne charakteryzowały się większą gęstością mineralną kości, większą jej objętością i wyższym poziomem mineralizacji w stosunku do kości zębodołów niepoddanych naświetlaniu. Średnia wysokość nowo utworzonej, niedojrzałej tkanki kostnej w 7. dobie była wyższa w zębodołach poddanych fotobiomodulacji [252].

Do innych wniosków doszli Pereira i wsp. [238], którzy na grupie 20 pacjentów z obustronnie zakwalifikowanymi do ekstrakcji TZZ dolnymi nie wykazali poprawy parametrów nowo tworzonej kości (gojenia i gęstości) w analizie fraktalnej obrazowań CBCT wykonywanych w 7. i 90. dobie poekstrakcyjnej, która by wynikała z zastosowania naświetlania wewnątrzustnego laserami o parametrach fali świetlnej 660 nm i 808 nm, bezpośrednio po zabiegu oraz 3 i 7 dni po nim.

Tematem prowadzonych badań było również okołozabiegowe stężenie witaminy D3 we krwi i jego ewentualny wpływ na strukturę (mikroarchitekturę) kości oraz jej mineralizację. Jak już powyżej wykazano, analiza fraktalna stanowi odpowiednie i dość precyzyjne narzędzie do oceny struktury kostnej, której wyższe wartości oznaczają lepiej zmineralizowaną kość, a wartości niższe kość o mniejszej gęstości mineralnej [245-247]. W badaniach do niniejszego doktoratu wykazano bowiem, że wymiar fraktalny kości odbudowanej po 4 miesiącach i kości referencyjnej nie wykazywały istotnych statystycznie różnic między pacjentami, u których okołozabiegowe stężenie witaminy D3 we krwi wynosiło powyżej 25 ng/ml, jak też

poniżej tej wartości. Przyjęta granica 25 ng/ml wynikała ze średniej wartości stężenia witaminy D3 we krwi w grupie osób biorących udział w badaniu, wynosząca dokładnie 25,64 ng/ml. Biorąc jednakże za granicę wartość 35 ng/ml, wykazano, że wymiary fraktalne odbudowanej po 4 miesiącach kości wykazywały wartości zbliżone do kości referencyjnej dla wejścia do zębodołu oraz uśrednionej wartości fraktalnej szczytu, środka i wejścia do zębodołu, co świadczy o odbudowie kości zbliżonej do kości referencyjnej w przypadku pacjentów, u których w trakcie rekonwalescencji pozabiegowej stężenie witaminy D3 we krwi wynosiło powyżej 35 ng/ml.

Powyższe wyniki znajdują potwierdzenie w wynikach analizy fraktalnej wykonanej przez Korkmaz i wsp. [253] na podstawie zdjęć pantomograficznych kości żuchwy u pacjentów przydzielonych do 3 grup zgodnie z ich stężeniem witaminy D3 we krwi: 30 pacjentów ze stężeniem witaminy D3 < 10 ng/ml stanowiło grupę 1, 30 pacjentów stężeniem 10-20 ng/ml zakwalifikowano do grupy 2, a grupę 3 stanowili pacjenci (również 30) ze stężeniem witaminy D3 we krwi powyżej 30 ng/ml. Wyniki analizy wykazały najniższe wartości wymiaru fraktalnego u pacjentów z najwyższym niedoborem, a najwyższe u pacjentów z grupy 3, co świadczy o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości (na przykładzie żuchwy) oraz zwiększeniu jej porowatości.

Otrzymane wyniki analizy fraktalnej zarówno w badaniach do niniejszej dysertacji, jak i powyższych badaniach Korkmaz i wsp. znajdują potwierdzenie w literaturze, gdyż wielu badaczy uznaje wartości stężenia witaminy D3 utrzymywane w granicach od 36-40 ng/ml (90-100 nmol/l) za najkorzystniejsze dla utrzymania prawidłowej mineralizacji kości [187-189].

Witamina D3 bowiem, będąc podstawowym elementem kontrolującym i regulującym gospodarkę wapniowo-fosforanową organizmu, pełni niebagatelną rolę w przebudowie, reparacji i formowaniu tkanki kostnej. Stanowiąc element składowy regulujący dojrzewanie osteoklastów, wpływa na resorpcję i przebudowę kości. Uczestniczy również w remineralizacji i odbudowie mineralnej struktury dla białkowej macierzy kostnej. Utrzymując gospodarkę wapniowo-fosforanową w równowadze, witamina D3 m.in. podwyższa gęstość kości, w tym kości szczęk, co bezpośrednio przekłada się na obniżenie jej resorpcji [254]. Można zasadnie stwierdzić, że witamina D3 jest najważniejszym hormonem dla metabolizmu kości. Indukuje ona różnicowanie macierzystych komórek mezenchymalnych w kierunku osteogennym (w osteoblasty), co sprawia, że jest substancją szczególnie ważną dla terapii opartych na inżynierii tkankowej i reparacji kości, w tym gojeniu ubytków kostnych [191, 255].

W badaniach na zwierzętach (psy rasy beagle) dowiedziono, że zębodoły psów, u których stosowano suplementację witaminy D z wapniem, wykazywały się szybszym oraz skuteczniejszym formowaniem nowej tkanki kostnej, która miała ponadto wyższą gęstością struktury mineralnej. Dodatkowo na korzyść tych badań przemawia fakt, że nowo tworzona kość poddawana była badaniu histologicznemu, które cechuje się małym ryzykiem uzyskania nieprawidłowych wyników [197, 256].

Zgodnie z otrzymanymi wynikami badań oraz przytoczoną literaturą potwierdzającą zauważone korelacje należy stwierdzić, że wartości wymiaru fraktalnego kości wypełniającej zębodół po 4 miesiącach od ekstrakcji względem kości referencyjnej są do siebie najbardziej zbliżone w przypadku pacjentów ze stężeniem witaminy D3 > 35 ng/ml.

6.5. Gojenie tkanek miękkich a zastosowana metoda regeneracji i stężenie witaminy D3

Główną ideą, jaką kierowali się twórcy koncentratów krwi, był ich potencjalny wpływ na przyśpieszenie gojenia tkanek w miejscu biórczym. Zgodnie z założeniem miał on wynikać z bogatszego w stosunku do naturalnego skrzepu składu, obfitującego w elementy morfotyczne krwi wydzielające czynniki wzrostu, stymulujące angiogenezę, proliferację fibroblastów i komórek pluripotencjalnych tkanki łącznej, do których należą m.in. FGF, PDGF, TGF- β , BMP, IGF-I i II, CSF i VEGF.

Stąd jedną z metod wykorzystywanych klinicznie w celu przyśpieszenia regeneracji poekstrakcyjnych tkanek jest augmentacja zębodołu fibryną bogatopłytkową pozyskiwaną bezpośrednio przed zabiegiem z krwi pacjenta w procesie odwirowania lub biostymulacja laserami niskiej mocy (LLLT), a także połączenie obu powyższych metod [53-54, 257-258].

Pozytywny wpływ zastosowanej fotobiomodulacji na gojenie ran, w tym ran poekstrakcyjnych, został również potwierdzony wieloma badaniami. Zastosowanie światła o mocy 5 J/cm², 3 mW/cm² i długości fali 632,8 nm w 2 sesjach naświetlania (czyli parametrów zbliżonych do wykorzystywanych w badaniach będących podstawą niniejszej dysertacji) pozytywnie wpływa na osteoblasty, fibroblasty i komórki śródbłonka, pobudzając ich aktywność, proliferację i migrację, co w efekcie przyśpiesza gojenie tkanek oraz zamknięcie rany [114]. Na poziomie komórkowym LLLT przyśpiesza produkcję ATP (adenozynotrifosforanu), a co za tym idzie – metabolizm komórek poprzez absorpcję fotonów przez cytochromy w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym [94-96], a na poziomie tkankowym zauważalne jest

przyśpieszenie angiogenezy, produkcji włókien kolagenowych, jak też aktywności osteoblastów [117-118].

W badaniach stanowiących podstawę niniejszej rozprawy doktorskiej nie wykazano pozytywnego wpływu ani koncentratów krwi (CGF, A-PRF+), ani fotobiomodulacji na stopień zamknięcia rany oceniany po upływie 7 dni od ekstrakcji TZT. Nie wykazano również zależności między postępującą w czasie redukcją długości rany a wybranymi schematami leczenia.

Wielu autorów badań wykazało jednakże pozytywny wpływ LLLT i koncentratów krwi na gojenie ran poekstrakcyjnych. Gupta i Agarwal [216] wykazali na podstawie 40 usuniętych TZT dolnych za pomocą skali Landry'ego i Turnbulla (5-stopniowa skala oceniająca m.in. kolor tkanki, krwawienie przy palpacji, obecność ziarniny, nabłonkowanie brzegów rany i obecność treści ropnej, gdzie 5 – oznacza gojenie doskonałe, 4 – bardzo dobre, 3 – dobre, 2 – słabe, a 1 – bardzo słabe), że A-PRF cechuje lepszy potencjał gojenia tkanek miękkich wokół zębodołu, zwłaszcza zauważalnego w 3. i 7. dniu [259].

Badania Yücego i Kömerika [76] na grupie 40 osób, u których w ciągu 3 dni po ekstrakcji TZT dolnych wystąpił suchy zębodoł, sprawdzały gojenie oraz zmniejszenie dolegliwości, jakie niesie za sobą zastosowanie A-PRF+. Gojenie tkanek mierzone przez autorów w skali Landry'ego i Turnbulla wykazywało zauważalną różnicę na korzyść A-PRF+ zarówno 7., jak i 15. dnia po rozpoczęciu leczenia.

Także Elayaha i wsp. [219], posługując się 5-stopniową skalą Landry'ego i Turnbulla (gdzie 1 – oznacza gojenie bardzo słabe, a 5 – gojenie doskonałe) na przykładzie gojenia pacjentów po ekstrakcji 74 zatrzymanych TZT żuchwy i augmentacji zębodołów grupy badanej CGF, wykazali w swoich badaniach, że w 7. dobie 56,8% ekstrakcji z grupy kontrolnej kwalifikowało się jako gojenie dobre (3), natomiast 73% ekstrakcji z grupy badanej ocenione było jako gojenie bardzo dobre (4), co wskazuje na lepsze gojenie po zastosowaniu CGF. Koyuncu i wsp., badając wpływ CGF na poekstrakcyjny proces rekonwalescencji, wykazali na grupie 60 osób (120 usuniętych TZT dolnych) wyższe notowania mierzone w skali Landry'ego i Turnbulla w grupie z zastosowanym CGF w porównaniu z grupą kontrolną (bez CGF w zębodole), co oznaczało statystycznie istotne polepszenie gojenia tkanek miękkich obserwowane tak w 3., jak i w 7. dobie poekstrakcyjnej [218].

W przypadku starszych koncepcyjnie preparatów również Singh i wsp. [249] wykazali pozytywny efekt gojenia tkanek miękkich po zastosowaniu PRF. Na przykładzie 20 pacjentów z 40 usuniętymi TZT uzyskali wyższe notowania reparacji tkanek miękkich mierzone w skali Landry'ego i Turnbulla w stosunku do grupy (strony) kontrolnej w 1., 3. i 7. dniu po zabiegu.

Właściwości akcelerujące gojenie po zastosowaniu fotobiomodulacji zostały wykazane również w przypadku tkanek miękkich. W badaniu na modelu zwierzęcym wykorzystującym laser o parametrach: 904-910 nm, 0,28 W, 61,2 J/cm² całkowitej dawki energii, Noda i wsp. [252] wykazali szybsze zamykanie i pokrywanie się nabłonkiem rany poekstrakcyjnej już w 3. dobie od zabiegu w grupie z fotobiomodulacją w porównaniu z zębodołami niepotraktowanymi LLLT. W 7. dniu obszary pozbawione nabłonka pokrywającego zębodoły poddane laseroterapii uległy znacznej redukcji w porównaniu z zębodołami grupy kontrolnej, z czego wynika, że LLLT przyspiesza gojenie tkanek miękkich zębodołów poekstrakcyjnych. W badaniu Pereiry i wsp. [238] na 20 pacjentach z obustronnie zakwalifikowanymi do ekstrakcji TZZ dolnymi wykazano poprawę regeneracji śluzówki jamy ustnej w 7. dobie po zabiegu, wynikającą z zastosowania naświetlania wewnątrzustnego laserami o długości fali świetlnej 660 nm i 808 nm bezpośrednio po zabiegu oraz 3 i 7 dni po nim. Również badania Gururaj i wsp. [221] na 26 pacjentach podanych ekstrakcji TZZ żuchwy wykazały poprawę gojenia zębodołów mierzoną w 5-stopniowej skali Turnbulla i Howleya w grupie z zastosowaniem wewnątrzustnie bezpośrednio przed ekstrakcją (12 J) oraz po niej (6 J) lasera o parametrach: 810 nm, moc 100 mW, stosując po 60 s, a następnie po 24 godz. zewnątrzustne naświetlanie światłem o długości fali 660 nm. Powyższe wyniki ukazują fotobiomodulację o danej długości fali jako potencjalne narzędzie przyspieszające poekstrakcyjne gojenie tkanek miękkich okolicy zębodołu zęba usuwanego.

Wspomniany brak różnic w gojeniu tkanek miękkich stwierdzony w badaniach do doktoratu może wynikać z doboru metody pomiarowej, bazującej na 5-stopniowej skali EHI (*early healing index*) oceniającej przede wszystkim zamknięcie rany, a nie jak w przypadku większości autorów przytoczonych badań – 5-stopniową skalą Landry’ego, Turnbulla i Howleya uwzględniającą m.in. takie parametry jak kolor tkanek. Ponadto należy podkreślić kliniczne obserwacje autora badań, które wskazują na znaczne ograniczenie reakcji zapalnej okolicznych tkanek zębodołu zauważalne po 24 godz. od zabiegu w przypadku stosowania fotobiomodulacji. Obraz kliniczny rany niestety nie różnił się między grupami w 7. dniu pozabiegowym.

W niniejszej rozprawie analizie poddano również dane świadczące o gojeniu tkanek miękkich po ekstrakcji TZZ dolnego skorelowane ze stężeniem witaminy D3 we krwi, jakie wykazywali pacjenci w dniu zabiegu. Pełne zamknięcie rany według EHI (1°, 2°, 3°) mierzone w 7. dobie pozabiegowej występuje niezależnie od stężenia witaminy D3 we krwi. Zarówno pacjenci ze stężeniem witaminy D3 ≥ 25 ng/ml, jak też < 25 ng/ml w większości nie uzyskali pełnego zamknięcia rany, co może sugerować brak istotnego wpływu stężenia witaminy D3

we krwi na akcelerację procesu gojenia tkanek miękkich. Do podobnych wniosków doszli w swoich badaniach Mameledzija i wsp., którzy na grupie 23 pacjentów wykazali, że pacjenci ze stężeniem witaminy D3 ≥ 20 ng/ml, jak też pacjenci stężeniem < 20 ng/ml nie różnili się pod względem jakości gojenia rany mierzonej w skali Landry'ego i Turnbulla na kontrolach w 3. i 10. dniu po ekstrakcji [236].

Brak zależności między stężeniem witaminy D3 we krwi i gojeniem można tłumaczyć jej niską średnią wartością dla całej grupy pacjentów biorących udział w badaniu (25,64 ng/ml). Jak wyżej wspomiano, stężenie witaminy D3 we krwi utrzymywane na poziomie 36-40 ng/ml lub wyższym jest niezbędne do prawidłowego funkcjonowania oraz reparacji tkanek miękkich i twardych przyzębia, obniżając stany zapalne i poprawiając parametry gojenia po zabiegach periodontologicznych [241-242]. Witamina D3 przez wzmaganie aktywności TGF- β w fibroblastach skóry indukuje jego działanie angiogenetyczne, produkcję nowych fibroblastów, syntezę tkanki ziarninowej oraz obkurcza brzegi rany [260], co skłania do wniosku, że suplementacja witaminy D3 może polepszyć proces gojenia ran u osób z jej niedoborem [261].

7. WNIOSKI

1. Przeprowadzone badania nie udowodniły hipotezy o redukujących dolegliwości bólowe właściwościach opatrunku CGF zastosowanego w połączeniu z LLLT. Wykazano jednakże, że zębodoły poekstrakcyjne naświetlane LLLT w schemacie monoterapeutycznym powodują mniejsze dolegliwości bólowe w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Pozabiegowy obrzęk, a dokładniej opuchlizna pozioma wyznaczana linią B, wykazywała mniejsze wartości dla pacjentów poddanych terapii LLLT w 1. dobie pozabiegowej względem innych badanych metod. Zależność ta, choć pozostająca na poziomie tendencji statystycznej, widoczna była w uogólnionym obrzęku (rozumianym jako średnia ze wszystkich 3 linii pomiarowych w danym pomiarze) w 1. dobie pozabiegowej i wykazywała większe wartości u pacjentów bez zastosowanych metod regeneracyjnych w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano LLLT. Największą redukcję już powstałych obrzęków w okresie pierwszych 7 dni wykazano natomiast w grupie z A-PRF+, a w szczególności w grupie z CGF i fotobiomodulacją.
3. Żadna z badanych metod terapeutycznych, w tym CGF z LLLT, nie wykazała się działaniem minimalizującym powstający pozabiegowo szczękościsk. Wykazano natomiast, że największą redukcję już powstałego szczękościsku rejestrowaną między 1. a 7. dniem wykazano w przypadku zastosowania CGF z LLLT, jak też A-PRF+.
4. W przypadku analizy wymiarów fraktalnych potwierdzono, że najwyższy potencjał regeneracyjny kości zębodołu poekstrakcyjnego występuje w przypadku terapii łączącej CGF z fotobiomodulacją. Ponadto wymiary fraktalne kości wypełniającej zębodoł po 4 miesiącach od ekstrakcji i kości referencyjnej są do siebie zbliżone u pacjentów ze stężeniem witaminy D3 we krwi wynoszącym ponad 35 ng/ml. Zależności takiej nie wykazano dla pacjentów ze stężeniem większym niż 25 ng/ml, co sugeruje, że poziom 25 ng/ml jest niewystarczający do zapewnienia optymalnej regeneracji tkanki kostnej.
5. Stężenie witaminy D3 > 35 ng/ml zmniejsza występowanie obrzęków pozabiegowych po ekstrakcji TZT dolnych, podczas gdy ból i szczękościsk są niezależne od okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi pacjentów. Również niezależne od wartości stężenia witaminy D3 okazało się uzyskanie pełnego zamknięcia rany, ocenianego na 1°, 2°, 3° według skali EHI podczas wizyty kontrolnej po 7 dniach od ekstrakcji TZT. Nie wykazano

również zależności między zastosowaną metodą regeneracji a stopniem zamknięcia rany według EHI.

6. Przedłużający się czas zabiegu wpływa negatywnie na proces rekonwalescencji po ekstrakcji TZT dolnego. Dłużej trwająca (czas ≥ 30 min) ingerencja chirurgiczna wiąże się z silniejszymi dolegliwościami bólowymi w trakcie zabiegu oraz w 3. i 7. dobie pozabiegowej.

8. PIŚMIENNICTWO

- [1] J. Wynbrandt, Bolesna historia stomatologii albo płacz i zgrzytanie zębów od starożytności po czasy współczesne. Marginesy, 2020.
- [2] R. E. Marx, E. R. Carlson, R. M. Eichstaedt, S. R. Schimmele, J. E. Strauss, and K. R. Georgeff, Platelet-rich plasma: Growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 85, no. 6, pp. 638-646, Jun. 1998, doi: 10.1016/s1079-2104(98)90029-4.
- [3] T. K. Różyło and I. Różyło-Kalinowska, Współczesna radiologia stomatologiczna. Czelej, 2020.
- [4] J. C. Rose and R. D. Roblee, Origins of dental crowding and malocclusions: an anthropological perspective. *Compend. Contin. Educ. Dent.* vol. 30, no. 5, pp. 292-300, Jun. 2009.
- [5] M. Dominiak, M. Chiapasco, and T. Kaczmarzyk, *Chirurgia Stomatologiczna*. Edra Urban & Partner, 2020.
- [6] L. Kryst, *Chirurgia Szczękowo-Twarzowa*. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie, 2014.
- [7] S. M. Susarla and T. B. Dodson, Risk factors for third molar extraction difficulty. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 62, no. 11, pp. 1363-1371, Nov. 2004, doi: 10.1016/j.joms.2004.05.214.
- [8] S. M. Susarla and T. B. Dodson, How well do clinicians estimate third molar extraction difficulty?, *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 63, no. 2, pp. 191-199, Feb. 2005, doi: 10.1016/j.joms.2004.05.220.
- [9] T. Renton, N. Smeeton, and M. McGurk, Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *Br. Dent. J.* vol. 190, no. 11, pp. 607-610, Jun. 2001, doi: 10.1038/sj.bdj.4801052.
- [10] L. Khojastepour, M. S. Khaghaninejad, R. Hasanshahi, M. Forghani, and F. Ahrari, Does the Winter or Pell and Gregory Classification System Indicate the Apical Position of Impacted Mandibular Third Molars?, *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 77, no. 11, pp. 2222.e1-2222.e9, Nov. 2019, doi: 10.1016/j.joms.2019.06.004.
- [11] M. Eshghpour, A. Nezadi, A. Moradi, R. M. Shamsabadi, N. M. Rezaei, and A. Nejat, Pattern of mandibular third molar impaction: A cross-sectional study in northeast of Iran. *Niger. J. Clin. Pract.* vol. 17, no. 6, pp. 673-677, 2014, doi: 10.4103/1119-3077.144376.
- [12] S.-P. Hong et al. Effect on complications associated with its position and angulation following mandibular third molar extraction, *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* vol. 37, no. 5, pp. 349-354, Jan. 2011, doi: 10.5125/jkaoms.2011.37.5.349.
- [13] H. Yuasa, T. Kawai, and M. Sugiura, Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 40, no. 1, pp. 26-31, Feb. 2002, doi: 10.1054/bjom.2001.0684.
- [14] M. Dominiak, T. Gedrange, and M. Rahnama, *Podstawy Chirurgii Stomatologicznej*. Wrocław, 2022.
- [15] K. Carter and S. Worthington, Predictors of Third Molar Impaction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J. Dent. Res.* vol. 95, no. 3, pp. 267-276, Mar. 2016, doi: 10.1177/0022034515615857.

- [16] A. Jaroń and G. Trybek, The Pattern of Mandibular Third Molar Impaction and Assessment of Surgery Difficulty: A Retrospective Study of Radiographs in East Baltic Population. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 11, Jun. 2021, doi: 10.3390/ijerph18116016.
- [17] M.-A. Hashemipour, M. Tahmasbi-Arashlow, and F. Fahimi-Hanzaei, Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: a radiographic study in a Southeast Iran population. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 18, no. 1, pp. e140-e145, Jan. 2013, doi: 10.4317/medoral.18028.
- [18] E. Scherstén, L. Lysell, and M. Rohlin, Prevalence of impacted third molars in dental students. *Swed. Dent. J.* vol. 13, no. 1–2, pp. 7-13, 1989.
- [19] J. W. Friedman, The prophylactic extraction of third molars: a public health hazard. *Am. J. Public Health*, vol. 97, no. 9, pp. 1554-1559, Sep. 2007, doi: 10.2105/AJPH.2006.100271.
- [20] Z.-X. Ye, W.-H. Qian, Y.-B. Wu, and C. Yang, Pathologies associated with the mandibular third molar impaction. *Sci. Prog.* vol. 104, no. 2, p. 368504211013247, 2021, doi: 10.1177/00368504211013247.
- [21] G. Kwon and M. Serra, *Pericoronitis*. Treasure Island (FL), 2023.
- [22] H. W. Kaczmarzyk T. Babiuch K. Bołtacz-Rzepkowska E. Dominiak M. Konopka T. Lipski M. Olczak-Kowalczyk D. Szelağ A. Szuta M. Rekomendacje Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Stomatologicznego i Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków w zakresie stosowania antybiotyków w stomatologii, *Nar. Inst. Leków*, [Online]. Available online: antybiotyki.edu.pl/rekomendacje-grupy-roboczej-polskiego-towarzystwa-stomatologicznego-i-narodowego-programu-ochrony-antybiotykow-w-zakresie-stosowania-antybiotykow-w-stomatologii/.
- [23] T. Kaczmarzyk, *Torbiele obszaru szczękowo-twarzowego*. Wydawnictwo Kwintesencja, 2015.
- [24] M. Tassoker, What Are the Risk Factors for External Root Resorption of Second Molars Associated With Impacted Third Molars? A Cone-Beam Computed Tomography Study. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 77, no. 1, pp. 11-17, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.joms.2018.08.023.
- [25] I. A. Fernandes, E. L. Galvão, P. F. Gonçalves, and S. G. M. Falci, Impact of the presence of partially erupted third molars on the local radiographic bone condition. *Sci. Rep.* vol. 12, no. 1, p. 8683, May 2022, doi: 10.1038/s41598-022-12729-w.
- [26] Y. Aoun, B. Hussein, R. Younes, N. Ghosn, and J. Bouserhal, Assessment of lower third molar space: A comparative radiographic study. *Dentomaxillofac. Radiol.* vol. 51, no. 5, p. 20220049, Jul. 2022, doi: 10.1259/dmfr.20220049.
- [27] A. M. V. Wanzeler et al. Can CBCT change the level of confidence of oral maxillofacial surgeons in mandibular third molar management?, *Braz. Oral Res.* vol. 36, p. e078, 2022, doi: 10.1590/1807-3107bor-2022.vol36.0078.
- [28] S.-I. Yamada et al. Prevalence of and risk factors for postoperative complications after lower third molar extraction: A multicenter prospective observational study in Japan. *Medicine (Baltimore)*. vol. 101, no. 32, p. e29989, Aug. 2022, doi: 10.1097/MD.00000000000029989.
- [29] R. K. Murray, D. K. Granner, and V. W. Rodwell, *Biochemia Harpera. Ilustrowana*. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2008.
- [30] Y. K. Jeong, J.-K. Ku, S. H. Baik, J.-S. You, D. H. Leem, and S.-K. Choi, Classification of postoperative edema based on the anatomic division with mandibular third molar extraction. *Maxillofac. Plast. Reconstr. Surg.* vol. 43, no. 1, p. 4, Jan. 2021, doi: 10.1186/s40902-021-00291-w.
- [31] J. E. Block, Cold and compression in the management of musculoskeletal injuries and orthopedic operative procedures: a narrative review. *Open access J. Sport. Med.* vol. 1, pp. 105-113, Jul. 2010, doi: 10.2147/oajsm.s11102.
- [32] F. J. Duarte de Oliveira, G. M. L. C. Brasil, G. P. Araújo Soares, D. F. Fernandes Paiva, and

- F. de Assis de Souza Júnior, Use of low-level laser therapy to reduce postoperative pain, edema, and trismus following third molar surgery: A systematic review and meta-analysis. *J. cranio-maxillo-facial Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Facial Surg.* vol. 49, no. 11, pp. 1088-1096, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jcms.2021.06.006.
- [33] E. Momeni, F. Kazemi, and P. Sanaei-Rad, Extraoral low-level laser therapy can decrease pain but not edema and trismus after surgical extraction of impacted mandibular third molars: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *BMC Oral Health*, vol. 22, no. 1, p. 417, Sep. 2022, doi: 10.1186/s12903-022-02461-2.
- [34] Q. Chen, J. Chen, B. Hu, G. Feng, and J. Song, Submucosal injection of dexamethasone reduces postoperative discomfort after third-molar extraction: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Dent. Assoc.* vol. 148, no. 2, pp. 81-91, Feb. 2017, doi: 10.1016/j.adaj.2016.09.014.
- [35] G. B. Grossi et al. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 65, no. 11, pp. 2218-2226, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.joms.2006.11.036.
- [36] A. Marković and L. Todorović, Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 36, no. 3, pp. 226-229, Mar. 2007, doi: 10.1016/j.ijom.2006.10.006.
- [37] A. A. L. Lau, R. K. De Silva, M. Thomson, H. De Silva, and D. Tong, Third Molar Surgery Outcomes: A Randomized Clinical Trial Comparing Submucosal and Intravenous Dexamethasone. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 79, no. 2, pp. 295-304, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.joms.2020.09.020.
- [38] E. U. Ramos, L. P. Benetti, J. C. S. Oliveira, and A. P. F. Bassi, Single-Dose Ibuprofen-Arginine as a Preventive for Pain, Edema, and Trismus After Impacted Lower Third Molar Surgery: A Randomized Split-Mouth Clinical Trial. *Eur. J. Dent.* vol. 16, no. 2, pp. 396-402, May 2022, doi: 10.1055/s-0041-1735910.
- [39] A. C. T. da Rocha Heras et al. Kinesio taping use to reduce pain and edema after third molar extraction surgery: A randomized controlled split-mouth study. *J. cranio-maxillo-facial Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Facial Surg.* vol. 48, no. 2, pp. 127-131, Feb. 2020, doi: 10.1016/j.jcms.2019.12.003.
- [40] G. Balakrishnan, R. Narendar, T. Kavin, S. Venkataraman, and S. Gokulanathan, Incidence of Trismus in Transalveolar Extraction of Lower Third Molar. *J. Pharm. Bioallied Sci.* vol. 9, no. Suppl 1, pp. S222-S227, Nov. 2017, doi: 10.4103/jpbs.JPBS_161_17.
- [41] C. C. 3rd Alling, Dysesthesia of the lingual and inferior alveolar nerves following third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 44, no. 6, pp. 454-457, Jun. 1986, doi: 10.1016/s0278-2391(86)80010-6.
- [42] E. Valmaseda-Castellón, L. Berini-Aytés, and C. Gay-Escoda, Inferior alveolar nerve damage after lower third molar surgical extraction: a prospective study of 1117 surgical extractions. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 92, no. 4, pp. 377-383, Oct. 2001, doi: 10.1067/moe.2001.118284.
- [43] E. Valmaseda-Castellón, L. Berini-Aytés, and C. Gay-Escoda, Lingual nerve damage after third lower molar surgical extraction. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 90, no. 5, pp. 567-573, Nov. 2000, doi: 10.1067/moe.2000.110034.
- [44] M.-A. Guillaumet-Claure, A.-M. Juiz-Camps, and C. Gay-Escoda, Prevalence of intraoperative and postoperative iatrogenic mandibular fractures after lower third molar extraction: A systematic review. *J. Clin. Exp. Dent.* vol. 14, no. 1, pp. e85-e94, Jan. 2022, doi: 10.4317/jced.58390.
- [45] Y. S. S. Damasceno, D. G. Espinosa, and D. Normando, Is the extraction of third molars a risk factor for the temporomandibular disorders? A systematic review. *Clin. Oral Investig.*

vol. 24, no. 10, pp. 3325-3334, Oct. 2020, doi: 10.1007/s00784-020-03277-6.

- [46] M. H. Amler, P. L. Johnson, And I. Salman, Histological and histochemical investigation of human alveolar socket healing in undisturbed extraction wounds. *J. Am. Dent. Assoc.* vol. 61, pp. 32-44, Jul. 1960, doi: 10.14219/jada.archive.1960.0152.
- [47] P. J. Boyne, Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* vol. 21, no. 6, pp. 805-813, Jun. 1966, doi: 10.1016/0030-4220(66)90104-6.
- [48] D. A. Atwood and W. A. Coy, Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. *J. Prosthet. Dent.* vol. 26, no. 3, pp. 280-295, Sep. 1971, doi: 10.1016/0022-3913(71)90070-9.
- [49] D. A. Atwood, Reduction of residual ridges: a major oral disease entity. *J. Prosthet. Dent.* vol. 26, no. 3, pp. 266-279, Sep. 1971, doi: 10.1016/0022-3913(71)90069-2.
- [50] V. Lekovic et al. Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J. Periodontol.* vol. 69, no. 9, pp. 1044-1049, Sep. 1998, doi: 10.1902/jop.1998.69.9.1044.
- [51] P. M. Camargo et al. Influence of bioactive glass on changes in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 90, no. 5, pp. 581-586, Nov. 2000, doi: 10.1067/moe.2000.110035.
- [52] L. Schropp, A. Wenzel, L. Kostopoulos, and T. Karring, Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int. J. Periodontics Restorative Dent.* vol. 23, no. 4, pp. 313-323, Aug. 2003.
- [53] R. Porrini, V. Rocchetti, V. Vercellino, M. Cannas, and M. Sabbatini, Alveolar bone regeneration in post-extraction socket: a review of materials to postpone dental implant. *Biomed. Mater. Eng.* vol. 21, no. 2, pp. 63-74, 2011, doi: 10.3233/BME-2011-0659.
- [54] V. G. Garcia et al. Effects of LLLT in combination with bisphosphonate on bone healing in critical size defects: a histological and histometric study in rat calvaria. *Lasers Med. Sci.* vol. 28, no. 2, pp. 407-414, Feb. 2013, doi: 10.1007/s10103-012-1068-5.
- [55] D. F. Nica, E. R. Heredea, and D. C. M. Todea, Alveolus soft and bone tissue regeneration after laser biomodulation - a histological study. *Rom. J. Morphol. Embryol. = Rev. Roum. Morphol. Embryol.* vol. 60, no. 4, pp. 1269-1273, 2019.
- [56] E. Soffer, J. P. Ouhayoun, and F. Anagnostou, Fibrin sealants and platelet preparations in bone and periodontal healing. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 95, no. 5, pp. 521-528, May 2003, doi: 10.1067/moe.2003.152.
- [57] C. H. Jo, Y. H. Roh, J. E. Kim, S. Shin, and K. S. Yoon, Optimizing platelet-rich plasma gel formation by varying time and gravitational forces during centrifugation. *J. Oral Implantol.* vol. 39, no. 5, pp. 525-532, Oct. 2013, doi: 10.1563/AAID-JOI-D-10-00155.
- [58] E. Anitua, R. Prado, M. Sánchez, and G. Orive, Platelet-Rich Plasma: Preparation and Formulation, *Oper. Tech. Orthop.* vol. 22, no. 1, pp. 25-32, 2012, doi: <https://doi.org/10.1053/j.oto.2012.01.004>.
- [59] E. Anitua, M. Sánchez, R. Prado, and G. Orive, Plasma rich in growth factors: the pioneering autologous technology for tissue regeneration. *Journal of biomedical materials research. Part A*, vol. 97, no. 4. United States, p. 536, Jun. 2011, doi: 10.1002/jbm.a.33053.
- [60] V. Sunitha Raja and E. Munirathnam Naidu, Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J. Dent. Res. Off. Publ. Indian Soc. Dent. Res.* vol. 19, no. 1, pp. 42-46, 2008, doi: 10.4103/0970-9290.38931.
- [61] D. M. Dohan et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part II: platelet-related biologic features. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 101, no. 3, pp. e45-50, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.009.
- [62] D. M. Dohan et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part III: leucocyte activation: a new feature for platelet concentrates?, *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 101, no. 3, pp. e51-5, Mar. 2006, doi: 10.1016/

j.tripleo.2005.07.010.

- [63] J. Choukroun, F. Adda, C. Schoeffler, and A. Vervelle, Une opportunit'en parodontologie: Le PRF, *Implantodontie*, vol. 42, pp. 55-62, 2001.
- [64] D. M. Dohan Ehrenfest et al. The impact of the centrifuge characteristics and centrifugation protocols on the cells, growth factors, and fibrin architecture of a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF) clot and membrane. *Platelets*, vol. 29, no. 2, pp. 171-184, Mar. 2018, doi: 10.1080/09537104.2017.1293812.
- [65] R. Miron, J. Choukroun, and S. Ghanaati, Controversies related to scientific report describing g-forces from studies on platelet-rich fibrin: Necessity for standardization of relative centrifugal force values, *Int. J. Growth Factors Stem Cells Dent.* vol. 1, no. 3, pp. 80-89, Sep. 2018, doi: 10.4103/GFSC.GFSC_23_18.
- [66] A. Rochira et al. Concentrated Growth Factors (CGF) Induce Osteogenic Differentiation in Human Bone Marrow Stem Cells. *Biology (Basel)*. vol. 9, no. 11, Oct. 2020, doi: 10.3390/biology9110370.
- [67] G. C. Leitner et al. Platelet content and growth factor release in platelet-rich plasma: a comparison of four different systems. *Vox Sang.* vol. 91, no. 2, pp. 135-139, Aug. 2006, doi: 10.1111/j.1423-0410.2006.00815.x.
- [68] R. J. Miron et al. Injectable platelet rich fibrin (i-PRF): opportunities in regenerative dentistry? *Clin. Oral Investig.* vol. 21, no. 8, pp. 2619-2627, Nov. 2017, doi: 10.1007/s00784-017-2063-9.
- [69] M. Tunalı, H. Özdemir, Z. Küçükodacı, S. Akman, and E. Fıratlı, In vivo evaluation of titanium-prepared platelet-rich fibrin (T-PRF): a new platelet concentrate. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 51, no. 5, pp. 438-443, Jul. 2013, doi: 10.1016/j.bjoms.2012.08.003.
- [70] B. I. Simon, A. L. Zatzoff, J. J. W. Kong, and S. M. O'Connell, Clinical and Histological Comparison of Extraction Socket Healing Following the Use of Autologous Platelet-Rich Fibrin Matrix (PRFM) to Ridge Preservation Procedures Employing Demineralized Freeze Dried Bone Allograft Material and Membrane. *Open Dent. J.* vol. 3, pp. 92-99, May 2009, doi: 10.2174/1874210600903010092.
- [71] S. Ghanaati et al. Advanced platelet-rich fibrin: a new concept for cell-based tissue engineering by means of inflammatory cells. *J. Oral Implantol.* vol. 40, no. 6, pp. 679-689, Dec. 2014, doi: 10.1563/aaid-joi-D-14-00138.
- [72] M. Fujioka-Kobayashi, R. J. Miron, M. Hernandez, U. Kandalam, Y. Zhang, and J. Choukroun, Optimized Platelet-Rich Fibrin With the Low-Speed Concept: Growth Factor Release, Biocompatibility, and Cellular Response. *J. Periodontol.* vol. 88, no. 1, pp. 112-121, Jan. 2017, doi: 10.1902/jop.2016.160443.
- [73] L. F. Rodella et al. Growth factors, CD34 positive cells, and fibrin network analysis in concentrated growth factors fraction. *Microsc. Res. Tech.* vol. 74, no. 8, pp. 772-777, Aug. 2011, doi: 10.1002/jemt.20968.
- [74] B. K. Csifó-Nagy, E. Sólyom, V. L. Bognár, A. Nevelits, and F. Dóri, Efficacy of a new-generation platelet-rich fibrin in the treatment of periodontal intrabony defects: a randomized clinical trial. *BMC Oral Health*, vol. 21, no. 1, p. 580, Nov. 2021, doi: 10.1186/s12903-021-01925-1.
- [75] B. Trimmel et al. Evaluation of the Histomorphometric and Micromorphometric Performance of a Serum Albumin-Coated Bone Allograft Combined with A-PRF for Early and Conventional Healing Protocols after Maxillary Sinus Augmentation: A Randomized Clinical Trial. *Mater. (Basel, Switzerland)*, vol. 14, no. 7, Apr. 2021, doi: 10.3390/ma14071810.
- [76] E. Yüce and N. Kömerik, Potential effects of advanced platelet rich fibrin as a wound-healing accelerator in the management of alveolar osteitis: A randomized clinical trial. *Niger. J. Clin. Pract.* vol. 22, no. 9, pp. 1189-1195, Sep. 2019, doi: 10.4103/njcp.njcp_27_19.

- [77] E. Masoudi, J. Ribas, G. Kaushik, J. Leijten, and A. Khademhosseini, Platelet-Rich Blood Derivatives for Stem Cell-Based Tissue Engineering and Regeneration. *Curr. stem cell reports*, vol. 2, no. 1, pp. 33-42, Mar. 2016, doi: 10.1007/s40778-016-0034-8.
- [78] F. Blondeau and N. G. Daniel, Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J. Can. Dent. Assoc.* vol. 73, no. 4, p. 325, May 2007.
- [79] M. To, C.-Y. Su, K. Hidaka, T. Okudera, and M. Matsuo, Effect of advanced platelet-rich fibrin on accelerating alveolar bone formation in dogs: a histological and immunofluorescence evaluation. *Anat. Sci. Int.* vol. 94, no. 3, pp. 238-244, Jun. 2019, doi: 10.1007/s12565-019-00479-1.
- [80] S. Bernardi, S. Mummolo, S. Tecco, M. A. Continenza, and G. Marzo, Histological Characterization of Sacco's Concentrated Growth Factors Membrane, *Int. J. Morphol.* vol. 35, no. 1, pp. 114-119, 2017, doi: 10.4067/s0717-95022017000100019.
- [81] K. Isobe et al. Mechanical and degradation properties of advanced platelet-rich fibrin (A-PRF), concentrated growth factors (CGF), and platelet-poor plasma-derived fibrin (PPTF). *Int. J. Implant Dent.* vol. 3, no. 1, p. 17, Dec. 2017, doi: 10.1186/s40729-017-0081-7.
- [82] H.-C. Park et al. Early Bone Formation at a Femur Defect Using CGF and PRF Grafts in Adult Dogs: A Comparative Study. *Implant Dent.* vol. 25, no. 3, pp. 387-393, Jun. 2016, doi: 10.1097/ID.0000000000000423.
- [83] D.-S. Sohn et al. Bone regeneration in the maxillary sinus using an autologous fibrin-rich block with concentrated growth factors alone. *Implant Dent.* vol. 20, no. 5, pp. 389-395, Oct. 2011, doi: 10.1097/ID.0b013e31822f7a70.
- [84] T.-H. Kim, S.-H. Kim, G. K. Sándor, and Y.-D. Kim, Comparison of platelet-rich plasma (PRP), platelet-rich fibrin (PRF), and concentrated growth factor (CGF) in rabbit-skull defect healing. *Arch. Oral Biol.* vol. 59, no. 5, pp. 550-558, May 2014, doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.02.004.
- [85] M. C. Durmuşlar et al. Histological Evaluation of the Effect of Concentrated Growth Factor on Bone Healing. *J. Craniofac. Surg.* vol. 27, no. 6, pp. 1494-1497, Sep. 2016, doi: 10.1097/SCS.00000000000002873.
- [86] Y. Xu et al. One-Year Results Evaluating the Effects of Concentrated Growth Factors on the Healing of Intrabony Defects Treated with or without Bone Substitute in Chronic Periodontitis. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* vol. 25, pp. 4384-4389, Jun. 2019, doi: 10.12659/MSM.917025.
- [87] E. Borsani et al. Biological characterization and in vitro effects of human concentrated growth factor preparation: An innovative approach to tissue regeneration, *Biol. Med.* vol. 7, no. 5, 2015, doi: 10.4172/0974-8369.1000256.
- [88] J. Qin et al. Concentrated growth factor promotes Schwann cell migration partly through the integrin β 1-mediated activation of the focal adhesion kinase pathway. *Int. J. Mol. Med.* vol. 37, no. 5, pp. 1363-1370, May 2016, doi: 10.3892/ijmm.2016.2520.
- [89] T. Yelamali and D. Saikrishna, Role of platelet rich fibrin and platelet rich plasma in wound healing of extracted third molar sockets: a comparative study. *J. Maxillofac. Oral Surg.* vol. 14, no. 2, pp. 410-416, Jun. 2015, doi: 10.1007/s12663-014-0638-4.
- [90] N. S. Balse and S. Baliga, Evaluation of wound healing and bone regeneration using autologous platelet-rich plasma and platelet-rich fibrin postextractions: A comparative study, *Indian J. Heal. Sci. Biomed. Res. kleu*, vol. 10, no. 2, 2017, [Online]. Available online: https://journals.lww.com/kleu/Fulltext/2017/10020/_Evaluation_of_wound_healing_and_bone_regeneration.11.aspx.
- [91] H. Masuki et al. Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP), plasma rich in growth factors (PRGF), advanced platelet-rich fibrin (A-PRF),

- and concentrated growth factors (CGF). *Int. J. Implant Dent.* vol. 2, no. 1, p. 19, Dec. 2016, doi: 10.1186/s40729-016-0052-4.
- [92] E. Anitua et al. Infiltration of plasma rich in growth factors enhances in vivo angiogenesis and improves reperfusion and tissue remodeling after severe hind limb ischemia. *J. Control. release Off. J. Control. Release Soc.* vol. 202, pp. 31-39, Mar. 2015, doi: 10.1016/j.jconrel.2015.01.029.
- [93] M. O. Schär, J. Diaz-Romero, S. Kohl, M. A. Zumstein, and D. Nestic, Platelet-rich concentrates differentially release growth factors and induce cell migration in vitro. *Clin. Orthop. Relat. Res.* vol. 473, no. 5, pp. 1635-1643, May 2015, doi: 10.1007/s11999-015-4192-2.
- [94] D. M. Dohan et al. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 101, no. 3, pp. e37-44, Mar. 2006, doi: 10.1016/j.tripleo.2005.07.008.
- [95] A. Palermo et al. Release of VEGF from Dental Implant Surface (IML® Implant) Coated with Concentrated Growth Factors (CGF) and the Liquid Phase of CGF (LPCGF): In Vitro Results and Future Expectations, *Applied Sciences*, vol. 9, no. 10. 2019, doi: 10.3390/app9102114.
- [96] L. Wang, M. Wan, Z. Li, N. Zhong, D. Liang, and L. Ge, A comparative study of the effects of concentrated growth factors in two different forms on osteogenesis in vitro. *Mol. Med. Rep.* vol. 20, no. 2, pp. 1039-1048, Aug. 2019, doi: 10.3892/mmr.2019.10313.
- [97] R. Jin, G. Song, J. Chai, X. Gou, G. Yuan, and Z. Chen, Effects of concentrated growth factor on proliferation, migration, and differentiation of human dental pulp stem cells in vitro. *J. Tissue Eng.* vol. 9, p. 2041731418817505, 2018, doi: 10.1177/2041731418817505.
- [98] M. Wu, G. Chen, and Y.-P. Li, TGF- β and BMP signaling in osteoblast, skeletal development, and bone formation, homeostasis and disease. *Bone Res.* vol. 4, p. 16009, 2016, doi: 10.1038/boneres.2016.9.
- [99] S. Tian et al. Concentrated Growth Factor Promotes Dental Pulp Cells Proliferation and Mineralization and Facilitates Recovery of Dental Pulp Tissue. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* vol. 25, pp. 10016-10028, Dec. 2019, doi: 10.12659/MSM.919316.
- [100] X. Chen et al. Modulation of proliferation and differentiation of gingiva-derived mesenchymal stem cells by concentrated growth factors: Potential implications in tissue engineering for dental regeneration and repair. *Int. J. Mol. Med.* vol. 44, no. 1, pp. 37-46, Jul. 2019, doi: 10.3892/ijmm.2019.4172.
- [101] X. Yu et al. Effects of Concentrated Growth Factor on the Proliferation, Migration, and Osteogenic Differentiation of Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: An in vitro study. *Research Square*, 2020, doi: 10.21203/rs.3.rs-29138/v1.
- [102] H. Honda, N. Tamai, N. Naka, H. Yoshikawa, and A. Myoui, Bone tissue engineering with bone marrow-derived stromal cells integrated with concentrated growth factor in *Rattus norvegicus* calvaria defect model. *J. Artif. organs Off. J. Japanese Soc. Artif. Organs*, vol. 16, no. 3, pp. 305-315, Sep. 2013, doi: 10.1007/s10047-013-0711-7.
- [103] X. Chen, J. Wang, L. Yu, J. Zhou, D. Zheng, and B. Zhang, Effect of Concentrated Growth Factor (CGF) on the Promotion of Osteogenesis in Bone Marrow Stromal Cells (BMSC) in vivo. *Sci. Rep.* vol. 8, no. 1, p. 5876, Apr. 2018, doi: 10.1038/s41598-018-24364-5.
- [104] Y. Takeda, K. Katsutoshi, K. Matsuzaka, and T. Inoue, The Effect of Concentrated Growth Factor on Rat Bone Marrow Cells In Vitro and on Calvarial Bone Healing In Vivo. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants*, vol. 30, no. 5, pp. 1187-1196, 2015, doi: 10.11607/jomi.3995.
- [105] F. Xu et al. The potential application of concentrated growth factor in pulp regeneration: an in vitro and in vivo study. *Stem Cell Res. Ther.* vol. 10, no. 1, p. 134, May 2019, doi: 10.1186/s13287-019-1247-4.

- [106] Y. Ustün, O. Erdogan, E. Esen, and E. D. Karsli, Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 96, no. 5, pp. 535-539, Nov. 2003, doi: 10.1016/S1079210403004645.
- [107] B. Özveri Koyuncu, G. Işık, M. Özden Yüce, S. Günbay, and T. Günbay, Effect of concentrated growth factors on frequency of alveolar Osteitis following partially-erupted mandibular third molar surgery: a randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health*, vol. 20, no. 1, p. 222, Aug. 2020, doi: 10.1186/s12903-020-01210-7.
- [108] Z. Li, L. Liu, L. Wang, and D. Song, The effects and potential applications of concentrated growth factor in dentin-pulp complex regeneration. *Stem Cell Res. Ther.* vol. 12, no. 1, p. 357, Jun. 2021, doi: 10.1186/s13287-021-02446-y.
- [109] S. A. S. Suresh, U. Sudhakar, N. Ravindran, and R. Paul, Concentrated growth factor: A effective regenerative tool for soft and hard tissues in periodontics, *IP Int. J. Periodontol. Implantol.* vol. 5, pp. 6-10, 2020, doi: 10.18231/j.ijpi.2020.002.
- [110] P. Kumar Yadalam, Role of CGF (Concentrated Growth Factor) in periodontal regeneration, *J. Dent. Heal. Oral Disord. Ther.* vol. 9, 2018, doi: 10.15406/jdhodt.2018.09.00407.
- [111] J. D. Carroll, M. R. Milward, P. R. Cooper, M. Hadis, and W. M. Palin, Developments in low level light therapy (LLLT) for dentistry. *Dent. Mater.* vol. 30, no. 5, pp. 465-475, May 2014, doi: 10.1016/j.dental.2014.02.006.
- [112] A. Schindl, M. Schindl, H. Pernerstorfer-Schön, and L. Schindl, Low-intensity laser therapy: a review. *J. Investig. Med. Off. Publ. Am. Fed. Clin. Res.* vol. 48, no. 5, pp. 312-326, Sep. 2000.
- [113] E. Mester, B. Szende, and P. Gärtner, The effect of laser beams on the growth of hair in mice. *Radiobiol. Radiother. (Berl).* vol. 9, no. 5, pp. 621-626, 1968.
- [114] D. H. Evans and H. Abrahamse, Efficacy of three different laser wavelengths for in vitro wound healing. *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.* vol. 24, no. 4, pp. 199-210, Aug. 2008, doi: 10.1111/j.1600-0781.2008.00362.x.
- [115] P. Moore, T. D. Ridgway, R. G. Higbee, E. W. Howard, and M. D. Lucroy, Effect of wavelength on low-intensity laser irradiation-stimulated cell proliferation in vitro. *Lasers Surg. Med.* vol. 36, no. 1, pp. 8-12, Jan. 2005, doi: 10.1002/lsm.20117.
- [116] A. Schindl, H. Merwald, L. Schindl, C. Kaun, and J. Wojta, Direct stimulatory effect of low-intensity 670 nm laser irradiation on human endothelial cell proliferation. *Br. J. Dermatol.* vol. 148, no. 2, pp. 334-336, Feb. 2003, doi: 10.1046/j.1365-2133.2003.05070.x.
- [117] N. A. Fujihara, K. R. N. Hiraki, and M. M. Marques, Irradiation at 780 nm increases proliferation rate of osteoblasts independently of dexamethasone presence. *Lasers Surg. Med.* vol. 38, no. 4, pp. 332-336, Apr. 2006, doi: 10.1002/lsm.20298.
- [118] R. R. Obradović, L. G. Kesić, and S. Pesevska, Influence of low-level laser therapy on biomaterial osseointegration: a mini-review. *Lasers Med. Sci.* vol. 24, no. 3, pp. 447-451, May 2009, doi: 10.1007/s10103-008-0573-z.
- [119] M. Xu et al. Low-intensity pulsed laser irradiation affects RANKL and OPG mRNA expression in rat calvarial cells. *Photomed. Laser Surg.* vol. 27, no. 2, pp. 309-315, Apr. 2009, doi: 10.1089/pho.2008.2283.
- [120] E. Merigo et al. Efficacy of LLLT in swelling and pain control after the extraction of lower impacted third molars. *Laser Ther.* vol. 24, no. 1, pp. 39-46, Mar. 2015, doi: 10.5978/islsm.15-OR-05.
- [121] A. R. A. P. Medrado, L. S. Pugliese, S. R. A. Reis, and Z. A. Andrade, Influence of low level laser therapy on wound healing and its biological action upon myofibroblasts. *Lasers Surg. Med.* vol. 32, no. 3, pp. 239-244, 2003, doi: 10.1002/lsm.10126.
- [122] M. Mozzati et al. Influence of superpulsed laser therapy on healing processes following tooth

- extraction. *Photomed. Laser Surg.* vol. 29, no. 8, pp. 565-571, Aug. 2011, doi: 10.1089/pho.2010.2921.
- [123] A. B. Marković and L. Todorović, Postoperative analgesia after lower third molar surgery: contribution of the use of long-acting local anesthetics, low-power laser, and diclofenac. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.* vol. 102, no. 5, pp. e4-8, Nov. 2006, doi: 10.1016/j.tripleo.2006.02.024.
- [124] P. de T. C. de Carvalho et al. Effect of low-level laser therapy on pain, quality of life and sleep in patients with fibromyalgia: study protocol for a double-blinded randomized controlled trial. *Trials*, vol. 13, p. 221, Nov. 2012, doi: 10.1186/1745-6215-13-221.
- [125] A. Gür, M. Karakoç, K. Nas, R. Cevik, J. Saraç, and E. Demir, Efficacy of low power laser therapy in fibromyalgia: a single-blind, placebo-controlled trial. *Lasers Med. Sci.* vol. 17, no. 1, pp. 57-61, 2002, doi: 10.1007/s10103-002-8267-4.
- [126] Y.-L. Hsieh, C.-Z. Hong, L.-W. Chou, S.-A. Yang, and C.-C. Yang, Fluence-dependent effects of low-level laser therapy in myofascial trigger spots on modulation of biochemicals associated with pain in a rabbit model. *Lasers Med. Sci.* vol. 30, no. 1, pp. 209-216, Jan. 2015, doi: 10.1007/s10103-014-1654-9.
- [127] H. S. C. Fabre et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of low-level laser therapy on the postoperative healing process. *J. Phys. Ther. Sci.* vol. 27, no. 6, pp. 1645-1648, Jun. 2015, doi: 10.1589/jpts.27.1645.
- [128] R. T. Chow, M. A. David, and P. J. Armati, 830 nm laser irradiation induces varicosity formation, reduces mitochondrial membrane potential and blocks fast axonal flow in small and medium diameter rat dorsal root ganglion neurons: implications for the analgesic effects of 830 nm laser. *J. Peripher. Nerv. Syst.* vol. 12, no. 1, pp. 28-39, Mar. 2007, doi: 10.1111/j.1529-8027.2007.00114.x.
- [129] T. Karu, High-tech helps to estimate cellular mechanisms of low power laser therapy. *Lasers in surgery and medicine*, vol. 34, no. 4. United States, pp. 298-299, 2004, doi: 10.1002/lsm.20025.
- [130] R. Albertini et al. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *J. Photochem. Photobiol. B.* vol. 89, no. 1, pp. 50-55, Nov. 2007, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2007.08.005.
- [131] M. Tomaz de Magalhães, S. C. Núñez, I. T. Kato, and M. S. Ribeiro, Light therapy modulates serotonin levels and blood flow in women with headache. A preliminary study. *Exp. Biol. Med. (Maywood)*. vol. 241, no. 1, pp. 40-45, Jan. 2016, doi: 10.1177/1535370215596383.
- [132] F. R. M. Ihsan, Low-level laser therapy accelerates collateral circulation and enhances microcirculation. *Photomed. Laser Surg.* vol. 23, no. 3, pp. 289-294, Jun. 2005, doi: 10.1089/pho.2005.23.289.
- [133] A. Halon, P. Donizy, M. Dziegala, R. Dobrakowski, and K. Simon, Tissue laser biostimulation promotes post-extraction neoangiogenesis in HIV-infected patients. *Lasers Med. Sci.* vol. 30, no. 2, pp. 701-706, Feb. 2015, doi: 10.1007/s10103-013-1411-5.
- [134] J. L. Medeiros, R. A. Nicolau, E. M. D. Nicola, J. N. dos Santos, and A. L. B. Pinheiro, Healing of surgical wounds made with lambda970-nm diode laser associated or not with laser phototherapy (lambda655 nm) or polarized light (lambda400-2000 nm). *Photomed. Laser Surg.* vol. 28, no. 4, pp. 489-496, Aug. 2010, doi: 10.1089/pho.2009.2592.
- [135] F. T. Santos, R. Sciescia, P. L. Santos, V. Weckwerth, K. E. Dela Coleta Pizzol, and T. P. Queiroz, Is Low-Level Laser Therapy Effective on Sensorineural Recovery After Bilateral Sagittal Split Osteotomy? Randomized Trial. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 77, no. 1, pp. 164-173, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.joms.2018.06.002.
- [136] R. F. de Oliveira, A. C. da Silva, A. Simões, M. N. Youssef, and P. M. de Freitas, Laser

- Therapy in the Treatment of Paresthesia: A Retrospective Study of 125 Clinical Cases. *Photomed. Laser Surg.* vol. 33, no. 8, pp. 415-423, Aug. 2015, doi: 10.1089/pho.2015.3888.
- [137] A. Stein, D. Benayahu, L. Maltz, and U. Oron, Low-level laser irradiation promotes proliferation and differentiation of human osteoblasts in vitro. *Photomed. Laser Surg.* vol. 23, no. 2, pp. 161-166, Apr. 2005, doi: 10.1089/pho.2005.23.161.
- [138] M. Giannelli et al. Photoactivation of bone marrow mesenchymal stromal cells with diode laser: effects and mechanisms of action. *J. Cell. Physiol.* vol. 228, no. 1, pp. 172-181, Jan. 2013, doi: 10.1002/jcp.24119.
- [139] N. Bloise et al. Investigation of low-level laser therapy potentiality on proliferation and differentiation of human osteoblast-like cells in the absence/presence of osteogenic factors. *J. Biomed. Opt.* vol. 18, no. 12, p. 128006, Dec. 2013, doi: 10.1117/1.JBO.18.12.128006.
- [140] M. Migliario, P. Pittarella, M. Fanuli, M. Rizzi, and F. Renò, Laser-induced osteoblast proliferation is mediated by ROS production. *Lasers Med. Sci.* vol. 29, no. 4, pp. 1463-1467, Jul. 2014, doi: 10.1007/s10103-014-1556-x.
- [141] F. Oliveira et al. Low intensity lasers differently induce primary human osteoblast proliferation and differentiation, *J. Photochem. Photobiol. B Biol.* vol. 163, 2016, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.08.006.
- [142] Y. Wang, Y.-Y. Huang, Y. Wang, P. Lyu, and M. R. Hamblin, Photobiomodulation (blue and green light) encourages osteoblastic-differentiation of human adipose-derived stem cells: role of intracellular calcium and light-gated ion channels. *Sci. Rep.* vol. 6, p. 33719, Sep. 2016, doi: 10.1038/srep33719.
- [143] R. Ré Poppi et al. Evaluation of the osteogenic effect of low-level laser therapy (808 nm and 660 nm) on bone defects induced in the femurs of female rats submitted to ovariectomy. *Lasers Med. Sci.* vol. 26, no. 4, pp. 515-522, Jul. 2011, doi: 10.1007/s10103-010-0867-9.
- [144] K. R. Fernandes et al. Effects of low-level laser therapy on the expression of osteogenic genes related in the initial stages of bone defects in rats. *J. Biomed. Opt.* vol. 18, no. 3, p. 38002, Mar. 2013, doi: 10.1117/1.JBO.18.3.038002.
- [145] C. C. Medalha, A. L. Y. S. Santos, S. de O. Veronez, K. R. Fernandes, A. M. P. Magri, and A. C. M. Renno, Low level laser therapy accelerates bone healing in spinal cord injured rats. *J. Photochem. Photobiol. B.* vol. 159, pp. 179-185, Jun. 2016, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.03.041.
- [146] Y. Takeda, Irradiation effect of low-energy laser on alveolar bone after tooth extraction. Experimental study in rats. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 17, no. 6, pp. 388-391, Dec. 1988, doi: 10.1016/s0901-5027(88)80070-5.
- [147] N. S. Korany, S. S. Mehanni, H. M. Hakam, and E. M. F. El-Maghraby, Evaluation of socket healing in irradiated rats after diode laser exposure (histological and morphometric studies). *Arch. Oral Biol.* vol. 57, no. 7, pp. 884-891, Jul. 2012, doi: 10.1016/j.archoralbio.2012.01.009.
- [148] P. Chondros, D. Nikolidakis, N. Christodoulides, R. Rössler, N. Gutknecht, and A. Sculean, Photodynamic therapy as adjunct to non-surgical periodontal treatment in patients on periodontal maintenance: a randomized controlled clinical trial. *Lasers Med. Sci.* vol. 24, no. 5, pp. 681-688, Sep. 2009, doi: 10.1007/s10103-008-0565-z.
- [149] M. H. Aras and M. Güngörmüş, Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLLT)–intraoral and extraoral–on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar. *Lasers Med. Sci.* vol. 25, no. 5, pp. 641-645, Sep. 2010, doi: 10.1007/s10103-009-0684-1.
- [150] M. H. Aras and M. Güngörmüş, The effect of low-level laser therapy on trismus and facial swelling following surgical extraction of a lower third molar. *Photomed. Laser Surg.* vol. 27, no. 1, pp. 21-24, Feb. 2009, doi: 10.1089/pho.2008.2258.

- [151] M. Eshghpour, F. Ahrari, and M. Takallu, Is Low-Level Laser Therapy Effective in the Management of Pain and Swelling After Mandibular Third Molar Surgery?, *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 74, no. 7, pp. 1322.e1-e8, Jul. 2016, doi: 10.1016/j.joms.2016.02.030.
- [152] H. O. Kazancioglu, S. Ezirganli, and N. Demirtas, Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med. Sci.* vol. 29, no. 4, pp. 1313-1319, Jul. 2014, doi: 10.1007/s10103-013-1300-y.
- [153] U. Sezer, A. Eltas, K. Ustün, S. Z. Senyurt, K. Erciyas, and M. H. Aras, Effects of low-level laser therapy as an adjunct to standard therapy in acute pericoronitis, and its impact on oral health-related quality of life. *Photomed. Laser Surg.* vol. 30, no. 10, pp. 592-597, Oct. 2012, doi: 10.1089/pho.2012.3274.
- [154] M. Koparal, A. O. Kucuk, H. Alan, F. Asutay, and M. Avci, Effects of low-level laser therapy following surgical extraction of the lower third molar with objective measurement of swelling using a three-dimensional system. *Exp. Ther. Med.* vol. 15, no. 4, pp. 3820-3826, Apr. 2018, doi: 10.3892/etm.2018.5921.
- [155] M. Ferrante, M. Petrini, P. Trentini, G. Perfetti, and G. Spoto, Effect of low-level laser therapy after extraction of impacted lower third molars. *Lasers Med. Sci.* vol. 28, no. 3, pp. 845-849, May 2013, doi: 10.1007/s10103-012-1174-4.
- [156] S. Fernando, C. M. Hill, and R. Walker, A randomised double blind comparative study of low level laser therapy following surgical extraction of lower third molar teeth. *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 31, no. 3, pp. 170-172, Jun. 1993, doi: 10.1016/0266-4356(93)90118-g.
- [157] A. K. Røynesdal, T. Björnland, P. Barkvoll, and H. R. Haanaes, The effect of soft-laser application on postoperative pain and swelling. A double-blind, crossover study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 22, no. 4, pp. 242-245, Aug. 1993, doi: 10.1016/s0901-5027(05)80646-0.
- [158] M. López-Ramírez, M. A. Vílchez-Pérez, J. Gargallo-Albiol, J. Arnabat-Domínguez, and C. Gay-Escoda, Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers Med. Sci.* vol. 27, no. 3, pp. 559-566, May 2012, doi: 10.1007/s10103-011-0936-8.
- [159] F. Farhadi, H. Eslami, A. Majidi, V. Fakhrzadeh, M. Ghanizadeh, and S. KhademNeghad, Evaluation of adjunctive effect of low-level laser Therapy on pain, swelling and trismus after surgical removal of impacted lower third molar: A double blind randomized clinical trial. *Laser Ther.* vol. 26, no. 3, pp. 181-187, Sep. 2017, doi: 10.5978/islsm.17-OR-13.
- [160] E. D. Amarillas-Escobar et al. Use of therapeutic laser after surgical removal of impacted lower third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 68, no. 2, pp. 319-324, Feb. 2010, doi: 10.1016/j.joms.2009.07.037.
- [161] C. S. Enwemeka, Standard parameters in laser phototherapy. *Photomedicine and laser surgery*, vol. 26, no. 5. United States, p. 411, Oct. 2008, doi: 10.1089/pho.2008.9770.
- [162] Y.-Y. Huang, A. C.-H. Chen, J. D. Carroll, and M. R. Hamblin, Biphasic dose response in low level light therapy. *Dose. Response.* vol. 7, no. 4, pp. 358-383, Sep. 2009, doi: 10.2203/dose-response.09-027.Hamblin.
- [163] P. A. Jenkins and J. D. Carroll, How to report low-level laser therapy (LLLT)/photomedicine dose and beam parameters in clinical and laboratory studies. *Photomed. Laser Surg.* vol. 29, no. 12, pp. 785-787, Dec. 2011, doi: 10.1089/pho.2011.9895.
- [164] A. S. Madani, F. Ahrari, F. Nasiri, M. Abtahi, and J. Tunér, Low-level laser therapy for management of TMJ osteoarthritis. *Cranio*, vol. 32, no. 1, pp. 38-44, Jan. 2014, doi: 10.1179/0886963413Z.0000000004.
- [165] A. Jahanbin, B. Ramazanzadeh, F. Ahrari, A. Forouzanfar, and M. Beidokhti, Effectiveness of Er:YAG laser-aided fibrotomy and low-level laser therapy in alleviating relapse of rotated incisors. *Am. J. Orthod. Dentofac. Orthop. Off. Publ. Am. Assoc. Orthod. its Const. Soc. Am. Board Orthod.* vol. 146, no. 5, pp. 565-572, Nov. 2014, doi: 10.1016/j.ajodo.2014.07.006.

- [166] F. Agha-Hosseini, E. Moslemi, and I. Mirzaii-Dizgah, Comparative evaluation of low-level laser and CO₂ laser in treatment of patients with oral lichen planus. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 41, no. 10, pp. 1265-1269, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.ijom.2012.06.001.
- [167] C. Sassoli et al. Low intensity 635 nm diode laser irradiation inhibits fibroblast-myofibroblast transition reducing TRPC1 channel expression/activity: New perspectives for tissue fibrosis treatment. *Lasers Surg. Med.* vol. 48, no. 3, pp. 318-332, Mar. 2016, doi: 10.1002/lsm.22441.
- [168] L. F. de Freitas and M. R. Hamblin, Proposed Mechanisms of Photobiomodulation or Low-Level Light Therapy. *IEEE J. Sel. Top. quantum Electron.* a Publ. IEEE Lasers Electro-optics Soc. vol. 22, no. 3, 2016, doi: 10.1109/JSTQE.2016.2561201.
- [169] Y. Wang, Y.-Y. Huang, Y. Wang, P. Lyu, and M. R. Hamblin, Red (660 nm) or near-infrared (810 nm) photobiomodulation stimulates, while blue (415 nm), green (540 nm) light inhibits proliferation in human adipose-derived stem cells. *Sci. Rep.* vol. 7, no. 1, p. 7781, Aug. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-07525-w.
- [170] P. S. Lau, N. Bidin, G. Krishnan, Z. Nassir, and H. Bahktiar, Biophotonic effect of diode laser irradiance on tensile strength of diabetic rats. *J. Cosmet. laser Ther. Off. Publ. Eur. Soc. Laser Dermatology*, vol. 17, no. 2, pp. 86-89, Apr. 2015, doi: 10.3109/14764172.2014.968587.
- [171] S. Katz, V. Ayala, G. Santillán, and R. Boland, Activation of the PI3K/Akt signaling pathway through P2Y₂ receptors by extracellular ATP is involved in osteoblastic cell proliferation. *Arch. Biochem. Biophys.* vol. 513, no. 2, pp. 144-152, Sep. 2011, doi: 10.1016/j.abb.2011.06.013.
- [172] J. Gao et al. SIRT3/SOD2 maintains osteoblast differentiation and bone formation by regulating mitochondrial stress. *Cell Death Differ.* vol. 25, no. 2, pp. 229-240, Feb. 2018, doi: 10.1038/cdd.2017.144.
- [173] M. Eshghpour, F. Ahrari, N.-T. Najjarkar, and M.-A. Khajavi, Comparison of the effect of low level laser therapy with alvogyl on the management of alveolar osteitis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 20, no. 3, pp. e386-92, May 2015, doi: 10.4317/medoral.20375.
- [174] G. Ş. Kaya, G. Yapici, Z. Savaş, and M. Güngörmüş, Comparison of alvogyl, SaliCept patch, and low-level laser therapy in the management of alveolar osteitis. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 69, no. 6, pp. 1571–1577, Jun. 2011, doi: 10.1016/j.joms.2010.11.005.
- [175] J. B. Park, S.-J. Ahn, Y.-G. Kang, E.-C. Kim, J. S. Heo, and K. L. Kang, Effects of increased low-level diode laser irradiation time on extraction socket healing in rats. *Lasers Med. Sci.* vol. 30, no. 2, pp. 719-726, Feb. 2015, doi: 10.1007/s10103-013-1402-6.
- [176] F. Michallek and M. Dewey, Fractal analysis in radiological and nuclear medicine perfusion imaging: a systematic review. *Eur. Radiol.* vol. 24, no. 1, pp. 60-69, Jan. 2014, doi: 10.1007/s00330-013-2977-9.
- [177] H. Xu et al. Fractal analysis of rat dermal tissue in the different injury states. *Int. Wound J.* vol. 19, no. 5, pp. 1016-1022, Aug. 2022, doi: 10.1111/iwj.13698.
- [178] S. Tosun, E. Karataslioglu, M. M. Tulgar, and G. Derindag, Fractal analysis and periapical index evaluation of multivisit nonsurgical endodontic retreatment: A retrospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* vol. 133, no. 2, pp. 245-251, Feb. 2022, doi: 10.1016/j.oooo.2021.08.016.
- [179] R. Gomory, Benoît Mandelbrot (1924-2010). *Nature*, vol. 468, no. 7322, p. 378, Nov. 2010, doi: 10.1038/468378a.
- [180] A. R. Webb, Who, what, where and when-influences on cutaneous vitamin D synthesis. *Prog. Biophys. Mol. Biol.* vol. 92, no. 1, pp. 17-25, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.004.
- [181] D. E. Prosser and G. Jones, Enzymes involved in the activation and inactivation of vitamin D.

- Trends Biochem. Sci. vol. 29, no. 12, pp. 664-673, Dec. 2004, doi: 10.1016/j.tibs.2004.10.005.
- [182] M. Krawiec and M. Dominiak, Prospective evaluation of vitamin D levels in dental treated patients: A screening study. *Dent. Med. Probl.* vol. 58, no. 3, pp. 321-326, 2021, doi: 10.17219/dmp/134911.
- [183] A. Capozzi, G. Scambia, and S. Lello, Calcium, vitamin D, vitamin K2, and magnesium supplementation and skeletal health. *Maturitas*, vol. 140, pp. 55-63, Oct. 2020, doi: 10.1016/j.maturitas.2020.05.020.
- [184] G. Oteri et al. Does Vitamin D3 Have an Impact on Clinical and Biochemical Parameters Related to Third Molar Surgery. *J. Craniofac. Surg.* vol. 27, no. 2, pp. 469-476, Mar. 2016, doi: 10.1097/SCS.0000000000002389.
- [185] F. M. 3rd Gloth, J. M. Lindsay, L. B. Zelesnick, and W. B. 3rd Greenough, Can vitamin D deficiency produce an unusual pain syndrome?, *Arch. Intern. Med.* vol. 151, no. 8, pp. 1662-1664, Aug. 1991.
- [186] G. A. Plotnikoff and J. M. Quigley, Prevalence of severe hypovitaminosis D in patients with persistent, nonspecific musculoskeletal pain. *Mayo Clin. Proc.* vol. 78, no. 12, pp. 1463-1470, Dec. 2003, doi: 10.4065/78.12.1463.
- [187] M. F. Holick et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* vol. 96, no. 7, pp. 1911-1930, Jul. 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0385.
- [188] H. A. Bischoff-Ferrari, E. Giovannucci, W. C. Willett, T. Dietrich, and B. Dawson-Hughes, Estimation of optimal serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes. *Am. J. Clin. Nutr.* vol. 84, no. 1, pp. 18-28, Jul. 2006, doi: 10.1093/ajcn/84.1.18.
- [189] H. Siggelkow, [Vitamin D and old age]. *MMW Fortschr. Med.* vol. 149, no. 9, pp. 36-37, Mar. 2007, doi: 10.1007/BF03372000.
- [190] T. Dietrich, M. Nunn, B. Dawson-Hughes, and H. A. Bischoff-Ferrari, Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and gingival inflammation. *Am. J. Clin. Nutr.* vol. 82, no. 3, pp. 575-580, Sep. 2005, doi: 10.1093/ajcn.82.3.575.
- [191] Y.-R. Lou, T. C. Toh, Y. H. Tee, and H. Yu, 25-Hydroxyvitamin D(3) induces osteogenic differentiation of human mesenchymal stem cells. *Sci. Rep.* vol. 7, p. 42816, Feb. 2017, doi: 10.1038/srep42816.
- [192] F. P. Ross et al. Interactions between the bone matrix proteins osteopontin and bone sialoprotein and the osteoclast integrin alpha v beta 3 potentiate bone resorption. *J. Biol. Chem.* vol. 268, no. 13, pp. 9901-9907, May 1993.
- [193] T. Fretwurst, S. Grunert, J. P. Woelber, K. Nelson, and W. Semper-Hogg, Vitamin D deficiency in early implant failure: two case reports. *Int. J. Implant Dent.* vol. 2, no. 1, p. 24, Dec. 2016, doi: 10.1186/s40729-016-0056-0.
- [194] D. E. McCarty, A. L. J. Chesson, S. K. Jain, and A. A. Marino, The link between vitamin D metabolism and sleep medicine. *Sleep Med. Rev.* vol. 18, no. 4, pp. 311-319, Aug. 2014, doi: 10.1016/j.smrv.2013.07.001.
- [195] M. F. Holick, Vitamin D deficiency. *N. Engl. J. Med.* vol. 357, no. 3, pp. 266-281, Jul. 2007, doi: 10.1056/NEJMra070553.
- [196] J. Perayil et al. Influence of Vitamin D & Calcium Supplementation in the Management of Periodontitis. *J. Clin. Diagn. Res.* vol. 9, no. 6, pp. ZC35-38, Jun. 2015, doi: 10.7860/JCDR/2015/12292.6091.
- [197] H.-H. Hong, T.-A. Chou, J.-C. Yang, and C.-J. Chang, The potential effects of cholecalciferol on bone regeneration in dogs. *Clin. Oral Implants Res.* vol. 23, no. 10, pp. 1187-1192, Oct. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02284.x.
- [198] F. Javed, H. Malmstrom, S. V. Kellesarian, A. A. Al-Kheraif, F. Vohra, and G. E. Romanos,

- Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent.* vol. 25, no. 2, pp. 281-287, Apr. 2016, doi: 10.1097/ID.0000000000000390.
- [199] F. Mangano, C. Mortellaro, N. Mangano, and C. Mangano, Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators Inflamm.* vol. 2016, p. 5319718, 2016, doi: 10.1155/2016/5319718.
- [200] V. Machado, S. Lobo, L. Proença, J. J. Mendes, and J. Botelho, Vitamin D and Periodontitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, vol. 12, no. 8, Jul. 2020, doi: 10.3390/nu12082177.
- [201] J. SILNESS and H. LOE, Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol. Scand.* vol. 22, pp. 121-135, Feb. 1964, doi: 10.3109/00016356408993968.
- [202] A. Leszczyszyn, S. Hnitecka, and M. Dominiak, Could Vitamin D3 Deficiency Influence Malocclusion Development?, *Nutrients*, vol. 13, no. 6, Jun. 2021, doi: 10.3390/nu13062122.
- [203] Y. Chen et al. Inlay osteotome sinus floor elevation with concentrated growth factor application and simultaneous short implant placement in severely atrophic maxilla. *Sci. Rep.* vol. 6, p. 27348, Jun. 2016, doi: 10.1038/srep27348.
- [204] W. L. He, F. Y. Yu, C. J. Li, J. Pan, R. Zhuang, and P. J. Duan, A systematic review and meta-analysis on the efficacy of low-level laser therapy in the management of complication after mandibular third molar surgery. *Lasers Med. Sci.* vol. 30, no. 6, pp. 1779-1788, Aug. 2015, doi: 10.1007/s10103-014-1634-0.
- [205] D. Torul, M. M. Omezli, and K. Kahveci, Evaluation of the effects of concentrated growth factors or advanced platelet rich-fibrin on postoperative pain, edema, and trismus following lower third molar removal: A randomized controlled clinical trial. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 121, no. 6, pp. 646-651, Dec. 2020, doi: 10.1016/j.jormas.2020.02.004.
- [206] F. Passaretti et al. Growth-promoting action and growth factor release by different platelet derivatives. *Platelets*, vol. 25, no. 4, pp. 252-256, 2014, doi: 10.3109/09537104.2013.809060.
- [207] E. Anitua et al. Effectiveness of autologous preparation rich in growth factors for the treatment of chronic cutaneous ulcers. *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.* vol. 84, no. 2, pp. 415-421, Feb. 2008, doi: 10.1002/jbm.b.30886.
- [208] D. M. Dohan Ehrenfest et al. Do the fibrin architecture and leukocyte content influence the growth factor release of platelet concentrates? An evidence-based answer comparing a pure platelet-rich plasma (P-PRP) gel and a leukocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Curr. Pharm. Biotechnol.* vol. 13, no. 7, pp. 1145-1152, Jun. 2012, doi: 10.2174/138920112800624382.
- [209] A. Caruana, D. Savina, J. P. Macedo, and S. C. Soares, From Platelet-Rich Plasma to Advanced Platelet-Rich Fibrin: Biological Achievements and Clinical Advances in Modern Surgery. *Eur. J. Dent.* vol. 13, no. 2, pp. 280-286, May 2019, doi: 10.1055/s-0039-1696585.
- [210] U. Gülşen and M. F. Şentürk, Effect of platelet rich fibrin on edema and pain following third molar surgery: a split mouth control study. *BMC Oral Health*, vol. 17, no. 1, p. 79, Apr. 2017, doi: 10.1186/s12903-017-0371-8.
- [211] F. Asutay, Ü. Yolcu, O. Geçör, A. H. Acar, S. A. Öztürk, and S. Malkoç, An evaluation of effects of platelet-rich-fibrin on postoperative morbidities after lower third molar surgery. *Niger. J. Clin. Pract.* vol. 20, no. 12, pp. 1531-1536, Dec. 2017, doi: 10.4103/1119-3077.181400.
- [212] N. Kumar, K. Prasad, L. Ramanujam, R. K. J. Dexith, and A. Chauhan, Evaluation of treatment outcome after impacted mandibular third molar surgery with the use of autologous platelet-rich fibrin: a randomized controlled clinical study. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 73, no. 6, pp. 1042-1049, Jun. 2015, doi: 10.1016/j.joms.2014.11.013.

- [213] M. Bao, G. Du, Y. Zhang, P. Ma, Y. Cao, and C. Li, Application of Platelet-Rich Fibrin Derivatives for Mandibular Third Molar Extraction Related Post-Operative Sequelae: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 79, no. 12, pp. 2421-2432, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.joms.2021.07.006.
- [214] T. M. Zahid and M. Nadershah, Effect of Advanced Platelet-rich Fibrin on Wound Healing after Third Molar Extraction: A Split-mouth Randomized Double-blind Study. *J. Contemp. Dent. Pract.* vol. 20, no. 10, pp. 1164-1170, Oct. 2019.
- [215] M. G. Caymaz and L. O. Uyanik, Comparison of the effect of advanced platelet-rich fibrin and leukocyte- and platelet-rich fibrin on outcomes after removal of impacted mandibular third molar: A randomized split-mouth study. *Niger. J. Clin. Pract.* vol. 22, no. 4, pp. 546-552, Apr. 2019, doi: 10.4103/njcp.njcp_473_18.
- [216] N. Gupta and S. Agarwal, Advanced-PRF: Clinical evaluation in impacted mandibular third molar sockets. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 122, no. 1, pp. 43-49, Feb. 2021, doi: 10.1016/j.jormas.2020.04.008.
- [217] A. Starzyńska, M. Kaczoruk-Wieremczuk, M. A. Lopez, P. C. Passarelli, and P. Adamska, The Growth Factors in Advanced Platelet-Rich Fibrin (A-PRF) Reduce Postoperative Complications after Mandibular Third Molar Odontectomy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no. 24, Dec. 2021, doi: 10.3390/ijerph182413343.
- [218] B. Özveri Koyuncu, G. Işık, M. Özden Yüce, S. Günbay, and T. Günbay, Effect of concentrated growth factor (CGF) on short-term clinical outcomes after partially impacted mandibular third molar surgery: A split-mouth randomized clinical study. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 121, no. 2, pp. 118-123, Apr. 2020, doi: 10.1016/j.jormas.2019.07.002.
- [219] S. A. Elayah et al. Effect of concentrated growth factor (CGF) on postoperative sequel of completely impacted lower third molar extraction: a randomized controlled clinical study. *BMC Oral Health*, vol. 22, no. 1, p. 368, Aug. 2022, doi: 10.1186/s12903-022-02408-7.
- [220] R. Pol et al. Efficacy of Anti-Inflammatory and Analgesic of Superpulsed Low Level Laser Therapy After Impacted Mandibular Third Molars Extractions. *J. Craniofac. Surg.* vol. 27, no. 3, pp. 685-690, May 2016, doi: 10.1097/SCS.0000000000002523.
- [221] S. B. Gururaj, S. M. Shankar, F. Parveen, C. K. Chidambar, K. Bhushan, and C. M. Prabhudev, Assessment of Healing and Pain Response at Mandibular Third Molar Extraction Sites with and Without Pre- and PostOperative Photobiomodulation at Red and Near-Infrared Wavelengths: A Clinical Study. *J. Pharm. Bioallied Sci.* vol. 14, no. Suppl 1, pp. S470-S474, Jul. 2022, doi: 10.4103/jpbs.jpbs_675_21.
- [222] C. N. Eroglu and S. Keskin Tunc, Effectiveness of Single Session of Low-Level Laser Therapy with a 940 nm Wavelength Diode Laser on Pain, Swelling, and Trismus After Impacted Third Molar Surgery. *Photomed. Laser Surg.* vol. 34, no. 9, pp. 406-410, Sep. 2016, doi: 10.1089/pho.2016.4101.
- [223] V. Singh, A. Garg, A. Bhagol, S. Savarna, and S. K. Agarwal, Photobiomodulation Alleviates Postoperative Discomfort After Mandibular Third Molar Surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 77, no. 12, pp. 2412-2421, Dec. 2019, doi: 10.1016/j.joms.2019.06.009.
- [224] A. Landucci, A. C. Wosny, L. C. Uetanabaro, A. Moro, and M. R. Araujo, Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 45, no. 3, pp. 392-398, Mar. 2016, doi: 10.1016/j.ijom.2015.10.023.
- [225] L. J. Walsh, The current status of low level laser therapy in dentistry. Part 2. Hard tissue applications. *Aust. Dent. J.* vol. 42, no. 5, pp. 302-306, Oct. 1997, doi: 10.1111/j.1834-

7819.1997.tb00134.x.

- [226] G. Ross and A. Ross, Low level lasers in dentistry. *Gen. Dent.* vol. 56, no. 7, pp. 629-634, 2008.
- [227] C. Clauser and R. Barone, Effect of incision and flap reflection on postoperative pain after the removal of partially impacted mandibular third molars. *Quintessence Int.* vol. 25, no. 12, pp. 845-849, Dec. 1994.
- [228] A. V van Gool, J. J. Ten Bosch, and G. Boering, Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar. *Int. J. Oral Surg.* vol. 6, no. 1, pp. 29-37, Feb. 1977, doi: 10.1016/s0300-9785(77)80069-0.
- [229] L. Lago-Méndez, M. Diniz-Freitas, C. Senra-Rivera, F. Gude-Sampedro, J. M. Gándara Rey, and A. García-García, Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 65, no. 5, pp. 979-983, May 2007, doi: 10.1016/j.joms.2006.06.281.
- [230] M. Vranckx, S. Fieuws, R. Jacobs, and C. Politis, Surgical experience and patient morbidity after third molar removal. *J. Stomatol. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 123, no. 3, pp. 297-302, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.jormas.2021.07.004.
- [231] R. W. F. Carvalho and B. C. do Egito Vasconcelos, Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 69, no. 11, pp. 2714-2721, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.joms.2011.02.097.
- [232] K. Oikarinen, Postoperative pain after mandibular third-molar surgery. *Acta Odontol. Scand.* vol. 49, no. 1, pp. 7-13, Feb. 1991, doi: 10.3109/00016359109041135.
- [233] S. M. Conrad, G. H. Blakey, D. A. Shugars, R. D. Marciani, C. Phillips, and R. P. J. White, Patients' perception of recovery after third molar surgery. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 57, no. 11, pp. 1286-1288, Nov. 1999, doi: 10.1016/s0278-2391(99)90861-3.
- [234] T. de Santana-Santos, adson-A.-S. de Souza-Santos, P.-R.-S. Martins-Filho, L.-C.-F. da Silva, E.-D. de Oliveira E Silva, and A.-C.-A. Gomes, Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 18, no. 1, pp. e65-70, Jan. 2013, doi: 10.4317/medoral.18039.
- [235] S. A. Bello, W. L. Adeyemo, B. O. Bamgbose, E. V Obi, and A. A. Adeyinka, Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med.* vol. 7, p. 8, Apr. 2011, doi: 10.1186/1746-160X-7-8.
- [236] N. Mameledzija, N. Hadziabdic, A. Dzankovic, S. Korac, I. Tahmiscija, and L. Hasic-Brankovic, The Influence of Vitamin D Serum Concentration on Third Molar Extraction Outcome: a Pilot Study. *Mater. Sociomed.* vol. 34, no. 3, pp. 204-210, Sep. 2022, doi: 10.5455/msm.2022.34.204-210.
- [237] N. Mobilio, P. Gremigni, M. Pramstraller, R. Vecchiatini, G. Calura, and S. Catapano, Explaining pain after lower third molar extraction by preoperative pain assessment. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 69, no. 11, pp. 2731-2738, Nov. 2011, doi: 10.1016/j.joms.2011.05.023.
- [238] D. A. Pereira, P. G. J. Mendes, S. de Souza Santos, G. L. de Rezende Barbosa, R. S. E. Pessoa, and G. J. P. L. de Oliveira, Effect of the association of infra-red and red wavelength photobiomodulation therapy on the healing of post-extraction sockets of third lower molars: a split-mouth randomized clinical trial. *Lasers Med. Sci.* vol. 37, no. 5, pp. 2479-2487, Jul. 2022, doi: 10.1007/s10103-022-03511-5.
- [239] N. Mobilio, R. Vecchiatini, M. Vasquez, G. Calura, and S. Catapano, Effect of flap design and duration of surgery on acute postoperative symptoms and signs after extraction of lower third molars: A randomized prospective study. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects*, vol.

- 11, no. 3, pp. 156-160, 2017, doi: 10.15171/joddd.2017.028.
- [240] E. Jagelavičienė, I. Vaitkevičienė, D. Šilingaitė, E. Šinkūnaitė, and G. Daugėlaitė, The Relationship between Vitamin D and Periodontal Pathology. *Medicina (Kaunas)*. vol. 54, no. 3, Jun. 2018, doi: 10.3390/medicina54030045.
- [241] J. D. Bashutski et al. The impact of vitamin D status on periodontal surgery outcomes. *J. Dent. Res.* vol. 90, no. 8, pp. 1007-1012, Aug. 2011, doi: 10.1177/0022034511407771.
- [242] M. A. Hamid, Low-level Laser Therapy on Postoperative Pain after Mandibular Third Molar Surgery. *Ann. Maxillofac. Surg.* vol. 7, no. 2, pp. 207-216, 2017, doi: 10.4103/ams.ams_5_17.
- [243] Y. Hua, O. Nackaerts, J. Duyck, F. Maes, and R. Jacobs, Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin. Oral Implants Res.* vol. 20, no. 8, pp. 767-771, Aug. 2009, doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01677.x.
- [244] T. Razi, M. Niknami, and F. Alavi Ghazani, Relationship between Hounsfield Unit in CT Scan and Gray Scale in CBCT. *J. Dent. Res. Dent. Clin. Dent. Prospects*, vol. 8, no. 2, pp. 107-110, 2014, doi: 10.5681/joddd.2014.019.
- [245] O. González-Martín, E. A. Lee, and M. Veltri, CBCT fractal dimension changes at the apex of immediate implants placed using undersized drilling. *Clin. Oral Implants Res.* vol. 23, no. 8, pp. 954-957, Aug. 2012, doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02246.x.
- [246] B. F. Carvalho et al. Fractal dimension analysis on CBCT scans for detecting low bone mineral density in postmenopausal women. *Imaging Sci. Dent.* vol. 52, no. 1, pp. 53-60, Mar. 2022, doi: 10.5624/isd.20210172.
- [247] I. Gumussoy, O. Miloglu, E. Cankaya, and I. S. Bayrakdar, Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac. Radiol.* vol. 45, no. 5, p. 20150389, 2016, doi: 10.1259/dmfr.20150389.
- [248] D. A. Pereira, P. G. J. Mendes, N. R. Prisinoto, G. L. de Rezende Barbosa, P. B. F. Soares, and G. J. P. L. de Oliveira, Advanced platelet-rich-fibrin (A-PRF+) has no additional effect on the healing of post-extraction sockets of upper third molars. A split mouth randomized clinical trial. *Oral Maxillofac. Surg.* vol. 27, no. 3, pp. 411-419, Sep. 2023, doi: 10.1007/s10006-022-01075-w.
- [249] A. Singh, M. Kohli, and N. Gupta, Platelet rich fibrin: a novel approach for osseous regeneration. *J. Maxillofac. Oral Surg.* vol. 11, no. 4, pp. 430-434, Dec. 2012, doi: 10.1007/s12663-012-0351-0.
- [250] D. Fang, Z. Long, and J. Hou, Clinical Application of Concentrated Growth Factor Fibrin Combined With Bone Repair Materials in Jaw Defects. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 78, no. 6, pp. 882-892, Jun. 2020, doi: 10.1016/j.joms.2020.01.037.
- [251] M. M. A. Romão, M. M. Marques, A. R. G. Cortes, A. C. R. T. Horliana, M. S. Moreira, and C. A. Lascalea, Micro-computed tomography and histomorphometric analysis of human alveolar bone repair induced by laser phototherapy: a pilot study. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.* vol. 44, no. 12, pp. 1521-1528, Dec. 2015, doi: 10.1016/j.ijom.2015.08.989.
- [252] M. Noda et al. High-frequency pulsed low-level diode laser therapy accelerates wound healing of tooth extraction socket: An in vivo study. *Lasers Surg. Med.* vol. 48, no. 10, pp. 955-964, Dec. 2016, doi: 10.1002/lsm.22560.
- [253] M. Zihni Korkmaz, H. Yemenoğlu, D. N. Günaçar, G. Ustaoglu, and E. Ateş Yildirim, The effects of vitamin D deficiency on mandibular bone structure: a retrospective radiological study. *Oral Radiol.* vol. 39, no. 1, pp. 67-74, Jan. 2023, doi: 10.1007/s11282-022-00602-5.
- [254] R. A. G. Khammissa, R. Ballyram, Y. Jadwat, J. Fourie, J. Lemmer, and L. Feller, Vitamin D Deficiency as It Relates to Oral Immunity and Chronic Periodontitis. *Int. J. Dent.* vol. 2018, p. 7315797, 2018, doi: 10.1155/2018/7315797.
- [255] R. Sundar, A. Bhagavandas Rai, J. Naveen Kumar, and D. Devang Divakar, The role of

- Vitamin D as an adjunct for bone regeneration: A systematic review of literature. *Saudi Dent. J.* vol. 35, no. 3, pp. 220-232, Mar. 2023, doi: 10.1016/j.sdentj.2023.02.002.
- [256] H.-H. Hong, T.-H. Yen, A. Hong, and T.-A. Chou, Association of vitamin D3 with alveolar bone regeneration in dogs. *J. Cell. Mol. Med.* vol. 19, no. 6, pp. 1208-1217, Jun. 2015, doi: 10.1111/jcmm.12460.
- [257] A. Z. Makki, A. M. Alsulami, A. S. Almatrafi, M. Z. Sindi, and S. N. Sembawa, The Effectiveness of Advanced Platelet-Rich Fibrin in comparison with Leukocyte-Platelet-Rich Fibrin on Outcome after Dentoalveolar Surgery. *Int. J. Dent.* vol. 2021, p. 6686857, 2021, doi: 10.1155/2021/6686857.
- [258] Y.-H. Liu et al. Advanced platelet-rich fibrin (A-PRF) has an impact on the initial healing of gingival regeneration after tooth extraction. *J. Oral Biosci.* vol. 64, no. 1, pp. 141-147, Mar. 2022, doi: 10.1016/j.job.2021.11.001.
- [259] R. G. Landry, Effectiveness of Benzylamine HCl in the Treatment of Periodontal Post-surgical Patients. Faculty of Dentistry, University of Toronto, 1985.
- [260] Y. Oda, C.-L. Tu, A. Menendez, T. Nguyen, and D. D. Bikle, Vitamin D and calcium regulation of epidermal wound healing. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* vol. 164, pp. 379-385, Nov. 2016, doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.08.011.
- [261] J. Ding et al. Synergistic effect of vitamin D and low concentration of transforming growth factor beta 1, a potential role in dermal wound healing. *Burns*, vol. 42, no. 6, pp. 1277-1286, Sep. 2016, doi: 10.1016/j.burns.2016.03.009.

9. STRESZCZENIE

Wstęp

Do najczęściej przeprowadzanych zabiegów na jamie ustnej należą ekstrakcje zębów. Ich istotną częścią są również ekstrakcje zatrzymanych TZT żuchwy, które ze względu na swój charakter, zazwyczaj bardziej inwazyjny w porównaniu z prostymi zabiegami (konieczność uwolnienia zęba zarówno z tkanek miękkich, jak i niejednokrotnie otaczającej go tkanki kostnej), powodują zazwyczaj większy dyskomfort pozabiegowy, dolegliwości bólowe, obrzęk okolicznych tkanek oraz szczękocisk, a także remodeling kości okolicy pozbawionego zęba wyrostka, który postępuje jeszcze przez wiele miesięcy po jego usunięciu. W obecnych czasach, w których prężny rozwój stomatologii wyznacza coraz to nowsze i wyższe standardy pod względem estetyki oraz leczenia odtwórczego (m.in. protetycznego, implantologicznego i ortodontycznego) od badaczy oraz klinicystów wymaga się poszukiwania metod minimalnie inwazyjnych, służących poprawie komfortu pozabiegowego, skrócenia okresu rekonwalescencji, jak też ograniczenia poekstrakcyjnego zaniku wyrostka i ubytku okolicznych tkanek miękkich, co ułatwia dalsze etapy leczenia.

Do metod tych zalicza się pozyskiwane z krwi pacjenta bezpośrednio przed zabiegiem koncentraty krwi, takie jak A-PRF+ i CGF, oraz lasery biostymulujące.

Również istotnym, a wciąż niedostatecznie docenianym na wielu polach medycyny tematem jest wpływ niedoboru witaminy D3 na występowanie problemów zdrowotnych, w tym problemów związanych bezpośrednio z jamą ustną.

Cel pracy

Nadrzędnym celem niniejszej rozprawy doktorskiej jest opracowanie algorytmu postępowania z zębodołem poekstrakcyjnym intensyfikującego stopień i jakość procesu regeneracyjnego kości wyrostka zębodołowego na przykładzie TZT żuchwy, a także minimalizującego negatywne skutki interwencji chirurgicznej poprzez zastosowanie metod minimalnie inwazyjnych, takich jak koncentraty bogatopłytkowe A-PRF+, CGF, naświetlanie laserem fotobiomodulującym (LLLT), a także terapii kombinowanych (koncentratów krwi wraz z laserem). Dodatkowym celem tej dysertacji jest ocena wpływu stężenia witaminy D3 we krwi na proces gojenia tkanek miękkich i kości po ekstrakcji TZT żuchwy.

Materialy i metody

W celu oceny mechanizmu działania wybranych metod inżynierii tkankowej oraz fotobiomodulacji przeprowadzono badania kliniczne z ich wykorzystaniem obejmujące 122 ogólnie zdrowych, niepalących pacjentów posiadających co najmniej jeden częściowo lub całkowicie zatrzymany TZT dolny.

W sposób losowy pacjentów zakwalifikowano do jednej z 6 grup:

- G0 (kontrolna) – ekstrakcja TZT bez użycia metod regeneracyjnych (22 ekstrakcje),
- G1 – ekstrakcja trzeciego TZT z LLLT (20 ekstrakcji),
- G2 – ekstrakcja TZT z A-PRF+ (19 ekstrakcji),
- G3 – ekstrakcja TZT z CGF (20 ekstrakcji),
- G4 – ekstrakcja TZT z A-PRF+ i LLLT (22 ekstrakcje),
- G5 – ekstrakcja TZT z CGF i LLLT (19 ekstrakcji).

Zbadano wpływ powyższych metod, a także wpływ czasu ekstrakcji i konieczności wykonania osteotomii na występowanie podczas wizyt kontrolnych (1., 3., 7. dzień pozabiegowy oraz po 4 miesiącach) dolegliwości bólowych w skali VAS, szczękoscisku pozabiegowego, obrzęku okolicznych tkanek, procesu gojenia tkanek miękkich w skali EHI, a także (przy użyciu analizy fraktalnej) odbudowy tkanek twardych zębodołu na podstawie obrazowań CBCT wykonywanych bezpośrednio po ekstrakcji oraz 4 miesiące po niej. Sprawdzano również wpływ stężenia witaminy D3 we krwi na powyższe składowe procesy rekonwalescencji, którego pomiar wykonywano w dniu zabiegu.

Wyniki

Ból

- Po zastosowaniu terapii LLLT (G1) w porównaniu z grupą kontrolną (G0) wykazano istotne zmniejszenie bólu w 3. dobie pozabiegowej.
- W przypadku A-PRF+ (G2) znaczna redukcja dolegliwości bólowych nastąpiła dopiero w 7. dniu ($M = 1,00$; $SD = 1,45$) względem dnia 1. ($M = 2,11$; $SD = 1,94$).
- Wraz z dłuższym czasem zabiegu (≥ 30 min) pacjenci odczuwali nieznacznie większe dolegliwości bólowe w trakcie zabiegu oraz 3 i 7 dni po zabiegu. Ból w 1. dobie okazał się niezależny od czasu trwania zabiegu.
- Najkrótszy czas zabiegu wykazywano przy TZT ustawionych pionowo, klasyfikowanych jako IIB według Pella i Gregory'ego, a najdłuższy przy retencji poziomej i klasie IIIB.

- Nie wykazano zależności między wykonywaną osteotomią a poziomem bólu u pacjentów. Na poziomie tendencji statystycznej wykazano, że wykonanie osteotomii wiązało się z wyższymi dolegliwościami bólowymi w 7. dobie po zabiegu.
- Odczuwane przez cały okres leczenia dolegliwości bólowe nie zależały od okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi pacjentów.

Obrzęk

- Pacjenci po zastosowaniu LLLT (G1) 1. dnia po zabiegu wykazywali mniejszy obrzęk linii B względem innych grup.
- Sprawdzając uogólnioną wartość obrzęku (średnia dla wszystkich linii pomiarowych pacjenta w danym pomiarze), nie wykazano istotnych różnic w obrzęku między stosowanymi schematami leczenia poza zauważalną istotnością na poziomie tendencji statystycznej wykazującą większy uogólniony obrzęk w 1. dobie po zabiegu w przypadku grupy kontrolnej (G0) względem grupy z LLLT (G1).
- Największą redukcję obrzęku między 1. a 7. dniem zauważono w grupie CGF + LLLT (G5).
- Zarówno obrzęk konkretnych linii pomiarowych, jak i uogólniony obrzęk były niezależne od długości trwania zabiegu. Na podstawie średnich wartości uogólnionych obrzęków można stwierdzić minimalnie większe wartości obrzęków osiągnęte w 1. i 3. dobie pozabiegowej w przypadku ekstrakcji trwających co najmniej 30 min, lecz są to wartości nieistotne statystycznie.
- Konieczność wykonania osteotomii wpływała na nasilenie uogólnionego obrzęku 3 dni po ekstrakcji TZT żuchwy.
- Im niższe okołozabiegowe stężenie witaminy D3 rejestrowane u pacjentów, tym większy pozabiegowy obrzęk linii C.

Szczękościsk

- Nie wykazano istotnych różnic w pozabiegowym rozwieraniu szczęk między grupami w 1., 3. i 7. dniu oraz 4. miesiącu.
- Największą redukcję szczękościsku między 1. a 7. dniem po zabiegu wykazano w grupach z A-PRF+ (G2), a także CGF z LLLT (G5).
- Im dłuższy czas trwania zabiegu ekstrakcji TZT (≥ 30 min), tym większy szczękościsk rejestrowany 1., 3. i 7. dnia po zabiegu.

- U pacjentów, u których konieczne było wykonanie osteotomii, szczyłkościsk narastał do 3. doby, a następnie zaczął maleć 7. dnia po ekstrakcji. U pacjentów, u których nie wykonywano osteotomii, już 3. dnia zauważano znaczną redukcję szczyłkościsku. W przypadku wykonania osteotomii pacjenci doświadczali też większej redukcji szczyłkościsku z 7. dnia do 4. miesiąca po zabiegu.
- Pozabiegowy szczyłkościsk okazał się niezależny od okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi pacjentów.

Odbudowa tkanek twardych

- Uśrednione wartości wymiarów fraktalnych zębodołu rejestrowane po 4 miesiącach od zabiegu w przypadku CGF z LLLT (G5) wykazywały wartości najbardziej zbliżone do kości referencyjnej, co świadczy o odbudowie kości najbardziej zbliżonej budową do kości otaczającej zębodół. Jedynie odbudowa kości na poziomie wejścia do zębodołu odbiegała wymiarem fraktalnym od kości referencyjnej, co świadczy o niepełnej odbudowie kostnej tej warstwy zębodołu.
- Największą różnicę w uśrednionych wymiarach fraktalnych, jak też w wymiarach fraktalnych góry i środka zębodołu względem kości referencyjnej wykazano w grupie kontrolnej (G0), co świadczy o najsłabszej odbudowie kostnej zębodołu. Istotne różnice występowały między wszystkimi warstwami zębodołu i warstwami uśrednionymi, poza szczytem zębodołu, co świadczy o odbudowie kości zbliżonej do kości referencyjnej jedynie przy szczycie zębodołu.
- Wymiary fraktalne odbudowanej po 4 miesiącach kości i kości referencyjnej nie wykazywały istotnych różnic między pacjentami, u których okołozabiegowe stężenie witaminy D3 we krwi było większe od 25 ng/ml, oraz ze stężeniem mniejszym od tej wartości.
- Wymiary fraktalne odbudowanej kości po 4 miesiącach gojenia w przypadku okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi powyżej 35 ng/ml wykazywały wartości zbliżone do wartości kości referencyjnej dla wejścia do zębodołu oraz uśrednionej wartości fraktalnej szczytu, środka i wejścia do zębodołu, co świadczy o odbudowie kości zbliżonej do kości referencyjnej.

Regeneracja tkanek miękkich

- Stopień zamknięcia rany po ekstrakcji TZT żuchwy był niezależny od zastosowanych metod postępowania z zębodołem, u większości pacjentów bez względu na zastosowanych schemat leczenia nie doszło do pełnego zamknięcia rany po 7 dniach od zabiegu.
- Redukcja długości rany w czasie była niezależna od zastosowanego schematu leczenia.
- Uzyskanie pełnego zamknięcia rany było niezależne od stężenia witaminy D3 we krwi zarówno powyżej 25 ng/ml, jak i poniżej 25 ng/ml.
- Uzyskanie pełnego zamknięcia rany było niezależne od stężenia witaminy D3 we krwi powyżej oraz poniżej 35 ng/ml.

Wnioski

1. Przeprowadzone badania nie udowodniły hipotezy o redukujących dolegliwości bólowe właściwościach opatrunku CGF zastosowanego w połączeniu z LLLT. Wykazano jednakże, że zębodoły poekstrakcyjne naświetlane LLLT w schemacie monoterapeutycznym wykazują się mniejszymi dolegliwościami bólowymi w porównaniu z grupą kontrolną.
2. Pozabiegowy obrzęk, a dokładniej opuchlizna pozioma wyznaczana linią B, wykazywała mniejsze wartości dla pacjentów poddanych terapii LLLT w 1. dobie pozabiegowej względem innych badanych metod. Zależność ta, choć pozostająca na poziomie tendencji statystycznej, widoczna była w uogólnionym obrzęku (rozumianym jako średnia ze wszystkich 3 linii pomiarowych w danym pomiarze) w 1. dobie pozabiegowej i wykazywała większe wartości u pacjentów bez zastosowania metod regeneracyjnych w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano LLLT. Największą redukcję już powstałych obrzęków w okresie pierwszych 7 dni wykazano natomiast w grupie z A-PRF+, w szczególności zaś w grupie z CGF i fotobiomodulacją.
3. Żadna z badanych metod terapeutycznych, w tym CGF z LLLT, nie wykazała działania minimalizującego powstający pozabiegowo szczękocisk. Wykazano natomiast, że największą redukcję już powstałego szczękocisku rejestrowaną pomiędzy 1. a 7. dniem wykazano w przypadku zastosowania CGF z LLLT, jak też A-PRF+.
4. W przypadku analizy wymiarów fraktalnych potwierdzono, że najwyższy potencjał regeneracyjny kości zębodołu poekstrakcyjnego występuje w przypadku terapii łączącej CGF z fotobiomodulacją. Ponadto wymiary fraktalne kości wypełniającej zębodoł po 4 miesiącach od ekstrakcji i kości referencyjnej są do siebie zbliżone u pacjentów ze stężeniem witaminy D3 większym od 35 ng/ml. Zależności takiej nie wykazano dla pa-

pacjentów ze stężeniem większym od 25 ng/ml, co może oznaczać, że poziom 25 ng/ml jest niewystarczający do zapewnienia optymalnej regeneracji tkanki kostnej.

5. Stężenie witaminy D3 większe od 35 ng/ml zmniejsza występowanie obrzęków pozabiegowych po ekstrakcji TZT dolnych, podczas gdy ból i szczękoscisk są niezależne od okołozabiegowego stężenia witaminy D3 we krwi pacjentów. Również niezależne od wartości stężenia witaminy D3 okazało się uzyskanie pełnego zamknięcia rany, ocenianego na 1°, 2°, 3° według skali EHI podczas wizyty kontrolnej po 7 dniach od ekstrakcji TZT. Nie wykazano również zależności między zastosowaną metodą regeneracji a stopniem zamknięcia rany według EHI.
6. Przedłużający się czas zabiegu wpływa negatywnie na proces rekonwalescencji po ekstrakcji TZT dolnego. Dłużej trwająca (≥ 30 min) ingerencja chirurgiczna wiąże się z silniejszymi dolegliwościami bólowymi w trakcie zabiegu oraz w 3. i 7. dobie pozabiegowej.

10. SUMMARY

Introduction

One of the most frequently performed oral procedures are tooth extractions. An important part of these extractions are also extractions of retained third molars of the mandible, which, due to their usually more invasive nature compared to simple extractions (the need to release the tooth from both soft tissue and often the surrounding bone), usually cause greater post-operative discomfort (pain, swelling of the surrounding tissues and trismus), as well as bone remodeling in the area of the toothless alveolar process, which continues for many months after tooth extraction. Nowadays, when the dynamic development of dentistry sets newer and higher standards in terms of aesthetics and restorative treatment (including prosthetic, implantological and orthodontic), researchers and clinicians are required to look for minimally invasive methods to improve post-treatment comfort, shorten the period of convalescence, limiting post-extraction atrophy of the alveolar process and loss of surrounding soft tissues, which will facilitate further stages of treatment.

These methods include blood concentrates such as A-PRF+ and CGF obtained from the patient's blood immediately before the procedure, as well as biostimulating lasers.

Another important topic, but still insufficiently appreciated in many fields of medicine, is the impact of vitamin D3 deficiency on the occurrence of health problems, including problems directly related to the oral cavity.

Aim

The primary goal of the doctoral dissertation is to develop an algorithm for dealing with post-extraction sockets that intensifies the degree and quality of the regenerative process of the alveolar bone on the example of third molars of the lower jaw, and also minimizes the negative effects of surgical intervention through the use of minimally invasive methods such as platelet-rich concentrates A-PRF+, CGF, photobiomodulating laser irradiation (LLLT) as well as combined therapies (blood concentrates and laser). An additional aim of this dissertation is to assess the impact of vitamin D3 levels on the healing process of soft tissues and bones after third molar extraction of the mandible.

Materials and methods

In order to evaluate the mechanism of action of selected tissue engineering and photobiomodulation methods, clinical trials were conducted using them on 122 generally healthy, non-smoking patients with at least one partially or completely retained lower third molar.

Patients were randomly classified into one of 6 groups:

- G0 (control) – extraction without the use of regenerative methods (22 extractions),
- G1 – extraction with LLLT's sessions (20 extractions),
- G2 – extraction with A-PRF+ (19 extractions),
- G3 – extraction with CGF (20 extractions),
- G4 – extraction with A-PRF+ and LLLT's sessions (22 extractions),
- G5 – extraction with CGF and LLLT's sessions (19 extractions).

The impact of the above methods as well as the impact of extraction time and the need to perform osteotomy on the occurrence of pain on the VAS scale, post-operative trismus, swelling of the surrounding tissues, and the healing process of soft tissues during follow-up visits (1, 3, 7 post-operative days and 4 months after) were examined. EHI scale as well as (using fractal analysis) reconstruction of hard tissues of the socket based on CBCT imaging performed immediately after and 4 months after extraction. The influence of vitamin D3 level on the above components of the recovery process was also checked, and the measurement was performed on the day of the procedure.

Results

Pain

- A statistically significant reduction in pain was demonstrated on the 3rd postoperative day after LLLT therapy (G1) compared to the control group (G0).
- In the case of A-PRF+ (G2), a significant reduction in pain occurred only on day 7 ($M = 1.00$; $SD = 1.45$) compared to day 1 ($M = 2.11$; $SD = 1.94$).
- With longer procedure time (≥ 30 min), patients experienced slightly greater pain during the procedure and 3 and 7 days after the procedure. The pain on day 1 turned out to be independent of time.
- The shortest treatment time was observed with vertically positioned TZTs, classified as IIB according to Pell and Gregory, the longest with horizontal retention and class IIIB.
- There was no correlation between the osteotomy performed and the level of pain in patients. At the level of statistical tendency, it was shown that osteotomy was associated with higher pain on the 7th day after the procedure.

- Pain experienced throughout the entire treatment period was not dependent on the perioperative vitamin D3 level in patients' blood.

Edema

- Patients after LLLT (G1) showed less swelling of the B line on the 1st day after the procedure compared to other groups.
- When checking the generalized edema value (average for all patient measurement lines in a given measurement), there were no statistically significant differences in edema between the treatment regimens used, apart from a noticeable significance at the level of statistical tendency showing greater generalized edema on the 1st post-treatment day in the case of the control group (G0) compared to the group with LLLT (G1).
- The greatest reduction in edema between days 1 and 7 was observed in the CGF + LLLT group (G5).
- Both swelling of specific measurement lines and generalized swelling were independent of the duration of the procedure; based on the average values of generalized edema, slightly higher edema values can be stated, achieved on the 1st and 3rd post-treatment day in the case of extractions lasting ≥ 30 minutes, but these values are statistically insignificant.
- The need to perform osteotomy influenced the severity of generalized swelling 3 days after TZT extraction of the mandible.
- The lower the perioperative vitamin D3 level recorded in patients, the greater the post-procedure swelling of the C line.

Trismus

- There were no statistically significant differences in post-operative jaw opening between groups at the 1st, 3rd, 7th day and 4th month follow-up.
- The greatest reduction in trismus between 1 and 7 days after the procedure was demonstrated in the groups with A-PRF+ (G2) and CGF with LLLT (G5).
- The longer the duration of the TZT extraction procedure (≥ 30 min), the greater the trismus recorded on the 1st, 3rd and 7th day after the procedure.
- In patients who required osteotomy, trismus increased until the 3rd day and then began to decrease on the 7th day after extraction. In patients who did not undergo osteotomy, a significant reduction in trismus was observed already on the third day. Additionally,

when an osteotomy was used, patients experienced a greater reduction in trismus from day 7 to month 4 after surgery.

- Postoperative trismus turned out to be independent of the perioperative level of vitamin D3 in the patients' blood.

Hard tissue regeneration

- The average values of the fractal dimensions of the socket recorded 4 months after the procedure in the case of CGF with LLLT (G5) showed the values most similar to the reference bone, which proves that the structure of the bone is most similar to the bone surrounding the socket. Only the bone reconstruction at the level of the socket entrance differed in its fractal dimension from the ref bone. indicating incomplete bone reconstruction of this layer of the socket.
- The greatest difference in the averaged fractal dimensions as well as in the fractal dimensions of the top and center of the socket compared to the ref bone. was demonstrated in the control group (G0), which indicates the weakest bone reconstruction of the socket. Significant statistical differences occurred between all layers of the socket and the average layers, except for the top of the socket, which indicates that bone reconstruction was similar to that of ref. only at the top of the socket.
- The fractal dimension of the bone rebuilt after 4 months and the reference bone did not show statistically significant differences between patients with perioperative vitamin levels. D3 showed above and below 25 ng/ml.
- The fractal dimensions of the bone rebuilt after 4 months in the case of a perioperative vitamin D3 level above 35 ng/ml showed values close to the reference bone value for the socket entrance and the averaged fractal value of the top, middle and socket entrance, which indicates bone reconstruction similar to the bone reference in the case of patients whose vitamin levels during post-operative recovery D3 was more than 35 ng/ml.

Soft tissue regeneration

- The degree of wound closure after mandibular TZT extraction was independent of the socket treatment methods used; in most patients, regardless of the treatment regimen used, the wound was not fully closed 7 days after the procedure.
- The reduction in wound length over time was independent of the treatment regimen used.

- Obtaining complete wound closure was independent of vitamin D3 levels above 25 ng/ml or below 25 ng/ml.
- Obtaining complete wound closure was independent of vitamin D3 levels above 35 ng/ml or below 35 ng/ml.

Conclusions

1. The conducted research did not prove the hypothesis about the pain-reducing properties of the CGF dressing used in combination with LLLT. However, it has been shown that post-extraction sockets irradiated with LLLT in a monotherapeutic regimen show less pain compared to the control group.
2. Post-procedural swelling, or more precisely horizontal swelling marked by line B, showed lower values for patients undergoing LLLT therapy on the 1st post-operative day compared to other methods tested. This relationship, although remaining at the level of a statistical tendency, was visible in generalized edema (understood as the average of all 3 measurement lines in a given measurement) on the 1st postoperative day and showed higher values in patients without regenerative methods compared to edema in patients who had LLLT used. The greatest reduction in already existing edema during the first 7 days was demonstrated in the A-PRF+ group, and especially in the CGF and photobiomodulation group.
3. None of the tested therapeutic methods, including CGF with LLLT, showed any effect in minimizing the post-operative trismus. However, it was shown that the greatest reduction in already existing trismus, recorded between days 1 and 7, was demonstrated in the case of the use of CGF with LLLT and A-PRF+.
4. In the case of fractal dimensions analysis, it was confirmed that the highest regenerative potential of post-extraction socket bone occurs in the case of therapy combining CGF with photobiomodulation. Moreover, the fractal dimensions of the bone filling the socket 4 months after extraction and the reference bone are similar in patients with a blood vitamin D3 value of > 35 ng/ml. Such a relationship was not demonstrated for patients with levels > 25 ng/ml, which suggests that the level of 25 ng/ml is insufficient to ensure optimal bone tissue regeneration.
5. Vitamin D3 levels > 35 ng/ml reduce the occurrence of post-operative edema after lower TZT extraction, while pain and trismus are independent of the peri-operative vitamin D3 level in the patients' blood. Complete wound closure was also independent of the vitamin concentration value, assessed as 1°, 2°, 3° according to the EHI scale during a

follow-up visit 7 days after TZT extraction. There was also no relationship between the regeneration method used and the degree of wound closure according to EHI.

6. Prolonged procedure time has a negative impact on the recovery process after lower TZT extraction. Longer-lasting (≥ 30 min) surgical intervention is associated with more severe pain during the procedure and on the 3rd and 7th post-operative day.

11. SPIS RYCIN

Ryc. 1. Obraz <i>Der Zahnarzt</i> (Gerard van Honthorst, 1622).....	6
Ryc. 2. Rysunek koloryzowany <i>Zabieg stomatologiczny</i> (Şerafettin Sabuncuoğlu, Cerrâhiyyetü'l-Hâniyye, 1465)	7
Ryc. 3. Rysunek koloryzowany <i>Sans efforts</i> (Adrien Victor Auger, 1817)	8
Ryc. 4. Obraz <i>Dentysta</i> (Jan Miense Molenaer, 1629).....	9
Ryc. 5. Rysunek <i>Get Miester kou ie hant</i> (Adriaen Brouwer, 1605-1638)	11
Ryc. 6. Rysunek <i>Dentysta</i> (Lucas van Leyden, 1523).....	12
Ryc. 7. Klasyfikacja zatrzymanych trzecich trzonowców dolnych według Wintera [11]	15
Ryc. 8. Graficzne przedstawienie klasyfikacji Pella i Gregory'ego do oceny położenia zatrzymanych TZT dolnych w stosunku do gałęzi zuchwy (klasa I, II i III), a także w stosunku do powierzchni zgryzowej i szyjki drugiego zęba trzonowego (klasa A, B i C) [12]	16
Ryc. 9. Kąt tworzony przez oś długą zęba zatrzymanego i powierzchnię zgryzową dolnych zębów. A (kąt ostry) – ustawienie mezzjalnokątowe, B (kąt rozwarty) – ułożenie dystalnokątowe [25]	22
Ryc. 10. Zestaw narzędzi chirurgicznych do ekstrakcji TZT dolnych	24
Ryc. 11. A-PRF+. A – wirówka do A-PRF+, B – próbki z pobraną krwią, C – proces pobierania krwi, D – odwirowana krew, E – skompresowane preparaty A-PRF+, F – preparat A-PRF+	41
Ryc. 12. CGF. A – proces pobierania krwi, B – wirówka do CGF, C – próbki z pobraną krwią, D – odwirowana krew	43
Ryc. 13. Fotobiomodulacja. A – ekran z wybranymi parametrami stosowanej fototerapii, B i C – proces naświetlania zębodołu po TZT dolnym	49
Ryc. 14. Badanie stężenia witaminy D3 we krwi testami kasetkowymi VHC Vitamin D Test. A – kompletny zestaw, B – miejsce biorcze krwi włóściczkowej (opuszek palca), C – pobrana krew wraz z przygotowanym buforem, D – wymieszana krew z buforem, E – roztwór wykropiony na test kasetkowy, F i G – urządzenie mierzące stężenie witaminy D3 z krwi włóściczkowej pacjenta	54
Ryc. 15. Graficzne przedstawienie wyznaczonych na twarzy linii pomiarowych służących ocenie obrzęku tkanek.....	59
Ryc. 16. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy kontrolnej. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach.....	63
Ryc. 17. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem wyłącznie LLLT. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach	64
Ryc. 18. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem wyłącznie CGF. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach	65
Ryc. 19. Wewnątrzustne zdjęcia pola zabiegowego u pacjenta z grupy z zastosowaniem CGF z LLLT. A – zdjęcie przedzabiegowe, B – zdjęcie bezpośrednio po zabiegu, C – zdjęcie	

wykonane na kontroli 1. dnia, D – zdjęcie z kontroli po 7 dniach (po usunięciu szwów), E – zdjęcie z kontroli po 4 miesiącach.....	66
Ryc. 20. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez górną część zębodołu	67
Ryc. 21. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez górną część zębodołu	67
Ryc. 22. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez środek zębodołu	67
Ryc. 23. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez środek zębodołu	68
Ryc. 24. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego w dniu ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez szczyt zębodołu	68
Ryc. 25. Zębodół po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego dolnego po 4 miesiącach od ekstrakcji, przekrój poprzeczny przez szczyt zębodołu	69
Ryc. 26. Procentowy rozkład wieku pacjentów biorących udział w badaniu	71
Ryc. 27. Rozkład średnich oceny bólu po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.....	74
Ryc. 28. Ocena bólu związanego z zabiegiem ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy dla pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min	76
Ryc. 29. Porównanie parami klasyfikacji zatrzymanych TZT według Tetscha i Wagnera względem czasu trwania zabiegu	78
Ryc. 30. Porównanie klasyfikacji pionowej, poziomej i mezialnokątowej zatrzymanych TZT względem czasu trwania zabiegu	78
Ryc. 31. Procentowy rozkład pacjentów z dystalnokątowym zatrzymaniem trzeciego zęba trzonowego.....	79
Ryc. 32. Porównanie paramy klasyfikacji zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego względem czasu trwania zabiegu	80
Ryc. 33. Porównanie klasyfikacji zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego względem czasu trwania zabiegu	80
Ryc. 34. Rozkład średnich obrzęków 1 dzień po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.....	83
Ryc. 35. Rozkład średnich obrzęków 3 dni po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.....	84
Ryc. 36. Rozkład średnich obrzęków 7 dni po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji.....	86
Ryc. 37. Rozkład średnich obrzęków 4 miesiące po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	87
Ryc. 38. Rozkład średnich wielkości ogólnego obrzęku po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji....	90
Ryc. 39. Średnie wielkości obrzęku po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min, i pacjentów, u których trwał co najmniej 30 min.....	93
Ryc. 40. Rozkład zmian w zakresie rozwarcia szczęki po zabiegu ekstrakcji dla poszczególnych grup zastosowanych metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	97
Ryc. 41. Średnia wielkość różnic między zakresem rozwarcia szczęk sprzed zabiegu i danego dnia po ekstrakcji w podziale na pacjentów, u których zabieg trwał krócej niż 30 min i co najmniej 30 min	101
Ryc. 42. Efekt główny czasu na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki.....	103
Ryc. 43. Efekt interakcyjny czasu i konieczności wykonania osteotomii na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki.....	103

Ryc. 44. Różnice między wartościami fraktalnymi kości referencyjnej a faktycznym pomiarem zębodołu w grupie osób po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy z zaopatrzeniem zębodołu CGF i zastosowaniem fotobiomodulacji.....	106
Ryc. 45. Zmiana rozmiaru rany po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy w zależności od czasu.....	111

12. SPIS TABEL

Tab. 1. Klasyfikacja Wintera [10]	15
Tab. 2. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów z poszczególnych grup metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji pod względem bólu odczuwanego po zabiegu	72
Tab. 3. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej różnicę pomiędzy dolegliwościami bólowymi w poszczególnych dniach po ekstrakcji w podziale na grupy zastosowanych metod bioinżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	73
Tab. 4. Wyniki analizy testem różnic U Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min, pod względem dolegliwości bólowych	75
Tab. 5. Wyniki analizy testem U Manna-Whitneya porównującej pozabiegowe dolegliwości bólowe w zależności od konieczności wykonania osteotomii	76
Tab. 6. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów o poszczególnych klasyfikacjach zatrzymanych TZT według Tetscha i Wagnera pod względem czasu trwania zabiegu	77
Tab. 7. Wyniki analizy testem H Kruskala-Wallisa porównującej pacjentów o poszczególnych klasyfikacjach zatrzymanych TZT według Pella i Gregory'ego pod względem czasu trwania zabiegu	79
Tab. 8. Wyniki analizy korelacji ρ Spearmana sprawdzającej współzmienną odczuwanego bólu a stężeniem witaminy D3 we krwi	81
Tab. 9. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 1 dzień po zabiegu	81
Tab. 10. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 3 dni po zabiegu	83
Tab. 11. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 7 dni po zabiegu	85
Tab. 12. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej wielkość obrzęku 4 miesiące po zabiegu	86
Tab. 13. Wyniki analizy H Kruskala-Wallisa porównującej ogólną wielkość obrzęku	88
Tab. 14. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej zależność wielkości obrzęku od czasu	90
Tab. 15. Wyniki analizy testem różnic U Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których czas zabiegu wynosił poniżej 30 min, i pacjentów, u których czas zabiegu wyniósł co najmniej 30 min, pod względem wielkości ogólnego obrzęku po ekstrakcji	92
Tab. 16. Wyniki analizy testem U Manna-Whitneya porównującej wielkość ogólnego obrzęku między pacjentami o koniecznej i niekoniecznej osteotomii	94
Tab. 17. Wyniki analizy korelacji ρ Spearmana sprawdzającej współzmienną wielkości obrzęku pozabiegowego i stężenia witaminy D3 we krwi	95
Tab. 18. Wyniki analizy wariancji H Kruskala-Wallisa sprawdzającej zależność pozabiegowych zmian zakresu rozwarcia szczęki od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	96
Tab. 19. Wyniki analizy Wilcoxon sprawdzającej zależność zmian zakresu rozwarcia szczęk od czasu	97

Tab. 20. Wyniki analizy testem różnic <i>U</i> Manna-Whitneya porównującej pacjentów, u których zabieg trwał poniżej 30 min i co najmniej 30 min, pod względem natężenia szczękocisku	100
Tab. 21. Wyniki analizy wariancji w schemacie mieszanym sprawdzającej zależność poprawy pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki od konieczności wykonania osteotomii	101
Tab. 22. Wyniki analizy sprawdzającej efekt główny czasu na poprawę pozabiegowego zakresu rozwarcia szczęki	102
Tab. 23. Wyniki analizy korelacji <i>rho</i> Spearmana sprawdzającej współzmienną różnic zakresu rozwierania szczęki i stężeniem witaminy D3 we krwi	104
Tab. 24. Wyniki analizy testem <i>t</i> Studenta dla jednej próby, porównującej wymiary fraktalne zębodołu do średniej wymiaru fraktalnego kości referencyjnej	104
Tab. 25. Wyniki analizy testem <i>U</i> Manna-Whitneya sprawdzającej różnicę między pacjentami ze stężeniem witaminy D3 we krwi poniżej oraz co najmniej 25 ng/ml pod względem wymiarów fraktalnych zębodołu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy	107
Tab. 26. Wyniki analizy testem <i>U</i> Manna-Whitneya sprawdzającej różnicę między pacjentami ze stężeniem witaminy D3 we krwi poniżej oraz co najmniej 35 ng/ml pod względem wymiarów fraktalnych zębodołu po ekstrakcji trzeciego zęba trzonowego żuchwy	108
Tab. 27. Wyniki analizy <i>H</i> Kruskala-Wallisa sprawdzającej zależność stopnia zamknięcia rany od zastosowania metod inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	109
Tab. 28. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej różnicę w częstości pełnego zamknięcia rany między pacjentami o różnych zastosowanych metodach inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji	109
Tab. 29. Wpływ zastosowanej metody inżynierii tkankowej i fotobiomodulacji na redukcję rany	110
Tab. 30. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi	111
Tab. 31. Wyniki analizy χ^2 niezależności sprawdzającej zależność uzyskania pełnego zamknięcia rany od stężenia witaminy D3 we krwi	112

ANEKS

Tab. A1. Statystyki opisowe badanych zmiennych ilościowych wraz z testami normalności Shapiro-Wilka

Zmienna zależna	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Czas trwania zabiegu	32,21	30,00	15,22	1,28	3,50	8,00	105,00	0,96	0,008
Ocena bólu podczas zabiegu	1,93	1,00	2,00	0,96	0,16	0,00	8,00	0,86	< 0,001
Ocena bólu 1 dzień po zabiegu	1,68	1,00	1,76	1,32	2,01	0,00	9,00	0,84	< 0,001
Ocena bólu 3 dni po zabiegu	1,89	1,00	2,20	1,34	1,39	0,00	10,00	0,83	< 0,001
Ocena bólu 7 dni po zabiegu	1,62	1,00	2,31	1,58	1,56	0,00	9,00	0,73	< 0,001
Ocena bólu 4 miesiące po zabiegu	0,00	0,00	0,00	–	–	0,00	0,00	–	–
Długość rany po zabiegu	21,01	21,00	4,13	0,06	0,56	10,00	33,00	0,97	0,022
Długość rany 1 dzień po zabiegu	20,13	20,00	4,64	0,87	4,46	10,00	43,00	0,96	0,006
Długość rany 3 dni po zabiegu	15,02	15,00	5,38	1,58	6,97	5,00	45,00	0,98	0,178
Długość rany 7 dni po zabiegu	5,87	6,00	3,99	0,19	-0,45	0,00	15,00	0,95	0,001
Stężenie witaminy D3 we krwi	25,64	21,15	14,48	1,18	0,92	5,40	72,30	0,89	< 0,001
Pomiar rozwarcia szczęk w mm przed	49,02	49,00	5,56	0,94	2,51	35,00	72,00	0,93	< 0,001
Pomiar rozwarcia szczęk 1 dzień po zabiegu	36,95	36,00	10,65	0,26	-0,37	16,00	68,00	0,98	0,089
Pomiar rozwarcia szczęk 3 dni po zabiegu	36,64	37,00	10,90	0,02	-0,38	12,00	67,00	0,99	0,608
Pomiar rozwarcia szczęk 7 dni po zabiegu	41,96	42,50	9,09	-0,02	1,07	15,00	70,00	0,98	0,154
Pomiar rozwarcia szczęk 4 mies. po zabiegu	49,43	49,00	5,73	0,98	3,06	35,00	74,00	0,94	< 0,001
Różnice przed-po rozwarcie szczęk 1 dzień	-12,07	-12,00	9,26	-0,25	-1,21	-31,00	3,00	0,94	< 0,001
Różnice przed-po rozwarcie szczęk 3 dni	-12,39	-10,00	9,94	-0,60	-0,53	-37,00	4,00	0,94	< 0,001
Różnice przed-po rozwarcie szczęk 7 dni	-7,07	-4,50	7,95	-1,09	0,81	-31,00	7,00	0,88	< 0,001
Różnice przed-po rozwarcie szczęk 4 mies.	0,47	0,00	2,01	0,10	1,79	-6,00	8,00	0,96	0,004
Obrzęk linii A 1 dzień po	30,45	30,00	6,84	0,39	-0,45	20,00	50,00	0,92	< 0,001
Obrzęk linii B 1 dzień po	13,72	13,00	6,87	0,40	0,22	0,00	35,00	0,97	0,035
Obrzęk linii C 1 dzień po	18,57	18,00	8,95	0,72	0,04	2,00	43,00	0,95	< 0,001
Obrzęk linii A 3 dni po	30,21	30,00	8,88	-0,17	0,64	0,00	50,00	0,96	0,009
Obrzęk linii B 3 dni po	12,81	15,00	8,43	-0,05	0,09	-5,00	40,00	0,96	0,005
Obrzęk linii C 3 dni po	18,98	20,00	10,50	0,32	1,28	-15,00	52,00	0,95	< 0,001
Obrzęk linii A 7 dni po	28,44	30,00	6,67	0,53	0,03	15,00	50,00	0,93	< 0,001
Obrzęk linii B 7 dni po	11,40	10,00	7,04	0,51	0,13	-1,00	33,00	0,96	0,002
Obrzęk linii C 7 dni po	15,99	15,00	9,37	0,73	-0,01	0,00	40,00	0,94	< 0,001
Obrzęk linii A 4 miesiące po	27,70	27,50	6,87	0,60	0,07	15,00	50,00	0,91	< 0,001
Obrzęk linii B 4 miesiące po	10,48	10,00	6,59	0,52	-0,18	-4,00	27,00	0,96	0,009
Obrzęk linii C 4 miesiące po	15,14	13,50	9,11	0,79	-0,10	1,00	39,00	0,93	< 0,001
Wielkość ogólnego obrzęku 1 dzień po	3,31	3,33	3,21	2,61	16,00	-2,33	25,00	0,98	0,070
Wielkość ogólnego obrzęku 3 dni po	3,07	2,33	5,69	0,95	5,90	-11,67	33,33	0,98	0,191
Wielkość ogólnego obrzęku 7 dni po	1,01	0,00	3,17	4,56	34,86	-4,00	26,67	0,96	0,003
Wielkość ogólnego obrzęku 4 miesiące po	-0,10	0,00	1,84	0,18	0,28	-4,33	5,00	0,98	0,090
Wymiar fraktalny kości referencyjnej	1,46	1,46	0,07	0,02	0,00	1,26	1,65	0,99	0,868
Szczyt zębodołu	1,45	1,45	0,08	0,15	1,01	1,20	1,73	0,99	0,391
Okolice połowy zębodołu	1,44	1,44	0,07	0,08	-0,39	1,27	1,61	0,99	0,734

Zmienna zależna	<i>M</i>	<i>Me</i>	<i>SD</i>	<i>Sk.</i>	<i>Kurt.</i>	<i>Min.</i>	<i>Maks.</i>	<i>W</i>	<i>p</i>
Wejście do zębodołu	1,38	1,38	0,07	0,01	-0,06	1,20	1,54	0,99	0,423
Uśredniona wartość fraktalna szczytu i środka	1,45	1,44	0,06	0,22	-0,04	1,29	1,59	0,99	0,338
Uśredniona wartość fraktalna szczytu, środka i wejścia	1,43	1,42	0,05	0,48	0,31	1,31	1,57	0,97	0,040
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu i środka zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji – kość referencyjna	0,01	0,00	0,09	0,12	-0,04	-0,25	0,26	0,98	0,237
Różnica uśrednionego wymiaru fraktalnego szczytu, środka i wejścia zębodołu 4 miesiące po ekstrakcji – kość referencyjna	0,03	0,03	0,08	0,06	0,28	-0,22	0,27	0,99	0,869

M – średnia; *Me* – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *Sk.* – skośność; *Kurt.* – kurtoza; *Min.* – wartość minimalna; *Maks.* – wartość maksymalna; *W* – wynik testu Shapiro-Wilka; *p* – istotność statystyczna dla testu Shapiro-Wilka