

UNIVERZITET U BEOGRADU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Tamara M. Jurišić Adžić

**ISPITIVANJE ESTETSKOG ISHODA FIKSNIH
NADOKNADA NA IMPLANTIMA NAKON
OČUVANJA ALVEOLARNOG GREBENA BETA-
TRIKALCIJUM FOSFATOM I KOLAGENOM U
GORNJOJ VILICI**

doktorska disertacija

Beograd, 2021.

UNIVERSITY OF BELGRADE
SCHOOL OF DENTISTRY

Tamara M. Jurišić Adžić

**EVALUATION OF ESTHETIC OUTCOME OF
FIXED RESTORATIONS ON IMPLANTS
AFTER RIDGE PRESERVATION WITH BETA
TRICALCIUM PHOSPHATE AND COLLAGEN
IN UPPER JAW**

Doctoral Thesis

Belgrade, 2021.

Mentor:

Prof. Dr Ljiljana Tihaček Šojić

redovni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komentor:

Prof. Dr Božidar Brković

redovni profesor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu

Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije:

Prof. Dr Kosovka Obradović-Đuričić – predsednica komisije

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Aleksandra Milić-Lemić

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Miroslav Andrić

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Doc. Dr Sanja Milutinović-Smiljanić

Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. Dr Branislav Bajkin

Klinika za stomatologiju Vojvodine, Medicinski fakultet,

Univerzitet u Novom Sadu

DATUM ODBRANE

ZAHVALNICA

Veliku zahvalnost osećam i dugujem svojim mentorima, Prof. dr Ljiljani Tihaček-Šojić i Prof. dr Božidaru Brkoviću na bezgraničnom strpljenju i razumevanju koje su pokazali za mene tokom izrade ove doktorske disertacije. Zahvaljujući velikom znanju, ljubavi i iskustvu koje imaju u naučnom radu i u radu sa pacijentima, unapredila sam svoje teoretsko i praktično znanje i veštine u oblasti regenerativne terapije i savremene protetske rehabilitacije.

Zahvaljujem se profesorima i asistentima sa Klinike za oralnu hirurgiju na kolegijalnosti i razumevanju potrebe da tokom svog staža na specijalističkim studijama svakodnevno izdvojim vreme za izradu doktorske disertacije. Takođe se zahvaljujem svim kolegama na specijalizaciji i doktorskim studijama i ostalom osoblju ove klinike na kolegijalnosti i podršci koju su mi pružili tokom izrade doktorske teze.

Zahvaljujem se svom suprugu na ljubavi, razumevanju, strpljenju i veri koju je imao u mene i što mi je, preuzevši na sebe svakodnevne porodične obaveze, omogućio da svoje slobodno vreme posvetim doktorskoj disertaciji.

Prema svojoj primarnoj porodici osećam ogromnu zahvalnost koju je teško verbalizovati jer su u mene verovali i nisu od mene odustajali u trenucima kada su se stvari činile nemogućim. Hvala na ljubavi, razumevanju i toplini koju mi pružate i koju osećam punih 36 godina.

Posebnu zahvalnost želim da iskažem svom ocu na bezrezervnoj podršci i razumevanju koje ima za mene i koje mi pruža u svakodnevnom radu sa pacijentima i tokom izrade ove disertacije. Hvala ti na svim ohrabrujućim rečima koje mi uputiš u teškim trenucima i situacijama koje mi izgledaju bezizlazno i što umeš da pohvališ i nagradiš kad stvari idu po planu. Hvala ti što ne štediš znanje. Hvala ti što ulažeš u mene. Ti si, ipak, moj prvi i najvažniji mentor.

Tamara Jurišić Adžić

Uvod

Gubitak zuba u estetskoj regiji gornje vilice praćeno je dimenzionim promenama alveolarnog grebena što za posledicu ima redukciju njegove širine i visine. Beta-trikalcijum fosfat (β TKF) sa kolagenom tip I (Kol-1) je sintetski materijal sa osteokonduktivnim svojstvima indikovano za očuvanje koštanog tkiva alveolarnog grebena po ekstrakciji zuba, što je od posebnog značaja u prednjoj regiji gornje vilice. Uspešnost estetskog ishoda nakon ugradnje implantata vrednuje se procenom stabilnosti mekog i koštanog tkiva kao i zubnih nadoknada na implantatima. Imajući u vidu značaj u postizanju estetskih kriterijuma, i objektivnog vrednovanja dobijenih rezultata, predložen je klinički sistem interpretacije estetskih parametara. Koriste se dve skale: modifikovana PES (Pink Esthetic Score), za meka periimplantna tkiva, i WES (White Esthetic Score) za procenu estetskih parametara zubne nadoknade na implantima .

Ciljevi

Poređenje dimenzione stabilnosti alveolarnog grebena 2, 4 i 9 meseci nakon vađenja zuba i prezervacije alveole β TKF + Kol-1; procena kvaliteta i kvantiteta novoformirane kosti u navedenim vremenskim intervalima histološkom i histomorfometrijskom analizom; utvrđivanje stabilnosti periimplantnog tkiva i komparativna analiza estetskih parametara mekog tkiva i estetskih parametara samih nadoknada oko definitivne, šrafom retinirane metalokeramičke nadoknade.

Materijal i metod

U istraživanje je bilo uključeno 90 pacijenata podeljenih u 3 grupe; grupa pacijenata kod kojih je zarastanje alveole posle primene β TKF + Kol 1 trajalo 2, 4 i 9 meseci. Nakon predviđenog vremena zarastanja, na mestu uzete biopsije, preparisano je ležište za implant Astra Tech TX promera 3.5S ili 4.0S i dužine 9 ili 11 mm. Za sve tri ispitivane grupe radjena je kvantitativna i kvalitativna histološka i histomorfometrijska analiza procentualne zastupljenosti mineralizovane i nezrele novoformirane kosti, zastupljenost vezivnog tkiva, partikula neresorbovanog materijala i krvnih sudova. Stabilnost implantata je registrovana neposredno posle ugradnje implantata, a potom 3, 6, 8 i 12 nedelja od ugradnje, metodom analize magnetne rezonance (Resonance Frequency

Analysis RFA). Svaka konačna vrednost veća od 65 ISQ omogućavala je restauraciju implantata privremenom krunicom. U sve tri ispitivane grupe, formirani su izlazni profili u periimplantnom tkivu tokom 2 meseca nošenjem privremenih CAD-CAM krunica metodom dinamičke kompresije. Nakon standardnih postupaka u izradi metalokeramičke krunice i njene retencije šrafom za implant, pristupilo se vrednovanju stabilnosti periimplantnog mekog i koštanog tkiva, vrednovanih PES i WES skalama nakon 2, 6 i 12 meseci opservacije.

Rezultati

Komparativnom analizom pokazano je da nema značajne statističke razlike u demografskim i praćenim kliničkim parametrima. Pokazan je visok stepen očekivanja od estetske rehabilitacije od strane pacijenata. Kod najvećeg broja pacijenata je registrovana srednja visina linije osmeha. Učestalost trouglastog ili četvorouglastog oblika krunice zuba je bio podjednak. Histološka analiza panoramskih prikaza uzoraka koštanog tkiva posle 2 meseca prezervacije je pokazala prisustvo neresorbovanih zona materijala u perifernom i centralnom delu uzorka. Nakon opservacionog perioda od 4 meseca, uočavaju šire zone novoformirane kosti u perifernim i apikalnim delovima uzorka, dok je u centralnom delu prisutan neresorbovani materijal i vezivno tkivo. Histološka analiza uzorka kosti uzetih posle 9 meseci prezervacije je pokazala znatnu količinu novoformirane kosti lokalizovane u svim delovima uzorka. Rezultati histomorfometrijske analize su pokazali značajno veću količinu mineralizovanog koštanog tkiva posle 9 meseci u odnosu na 2 i 4 meseca zarastanja, kao i posle 4 u odnosu na 2 meseca zarastanja. Resorpcija β TKF/Kol-1 je bila najznačajnija posle 9 meseci. Komparativna analiza kliničkih karakteristika mekog tkiva nije pokazala statistički značajnu razliku u brzini epitelizacije u sva tri ispitivana vremena. Analiza implantne stabilnosti, u opservacionom periodu od 12 nedelja, pokazala je statistički značajno veću stabilnost unutar grupe od 4 meseci zarastanja u odnosu na 2 meseca zarastanja. Analizom stabilnosti periimplantnog tkiva registrovana je statistički značajna razlika u 12. mesecu opservacije kada je značajno veći indeks krvarenja uočena u grupi sa 9 meseci zarastanja u odnosu na grupu sa 4 meseca. Širina keratinizovane gingive se nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa. Dubina periimplantnog tkiva statistički značajno razlikovala u 12. mesecu posle ugradnje implantata i bila je značajno veća u grupi od 2 meseca zarastanja, što nije bio slučaj nakon 4 meseca zarastanja. Broj recesija gingive je bio nizak i podjednak u svim ispitivanim grupama. Analiza resorpcije marginalne periimplantne kosti nije pokazala statistički značajnu promenu između i unutar ispitivanih grupa. Ukupna vrednost PES/WES u opservacionom periodu od 12 meseci

nošenja šraфом retinirane metalokeramičke krunice na implantu je pokazala značajno manju srednju vrednost nakon 9 meseci u odnosu na vrednosti u toku 2 i 4 meseca zarastanja.

KLJUČNE REČI: beta trikalcijumfosfat, prezervacija grebena, stabilnost implantata, RFA, PES, WES, kondicioniranje mekog tkiva, privremena krunica, izlazni profil

NAUČNA OBLAST: Stomatološke nauke

UŽA NAUČNA OBLAST: Kliničke stomatološke nauke

UDK broj: 616.314-089.843(043.3)

SUMMARY

Introduction

Tooth extraction in the aesthetic region of the upper jaw is accompanied by dimensional changes of the alveolar ridge, which results in a reduction in its width and height. Beta-tricalcium phosphate (β TCP) with collagen type I (Col-1) is a synthetic material with osteoconductive properties indicated for the preservation of bone tissue of the postextraction sites. The success of the aesthetic outcome after implant placement in the anterior region of the upper jaw is evaluated by assessing the stability of soft and bone tissue at the implant placement site. Having in mind the importance in achieving aesthetic criteria, as well as the importance of objective evaluation of the obtained results, a clinical system of interpretation of aesthetic parameters using two scales, modified, PES (PinkEstheticScore) scale and scale for assessing aesthetic parameters of dental restoration on WES scale implants (WhiteEstheticScore).

Aims

Comparison of the degree of resorption of the alveolar ridge 2, 4 and 9 months after tooth extraction and preservation of the alveolus β TCP + Col-1; assessment of the quality and quantity of newly formed bone in the specified time intervals by histological and histomorphometric analysis; determining the stability of periimplant tissue and comparative analysis of aesthetic parameters of soft tissue and aesthetic parameters of the restorations around the definitive, screw-retained metal-ceramic restoration.

Material and Method

The study included 90 patients divided into 3 groups; group of patients in whom alveolar healing after preservation with β TCP + Col 1 lasted 2, 4 and 9 months. After the anticipated healing time, at the site of the biopsy, implant bed for Astra Tech TX with a diameter of 3.5S or 4.0S and a length of 9 or 11 mm was prepared. Quantitative and qualitative histological and histomorphometric analysis of percentage of mineralized and immature newly formed bone, connective tissue, particles of unresorbed material and blood vessels was performed for all three examined groups. Implant

stability was registered immediately after implant placement, and then 3, 6, 8, and 12 weeks after placement, by magnetic resonance analysis (RFA). Any final value greater than 65 ISQ allowed implant restoration with a temporary crown. In all three examined groups, emergence profiles were formed in the periimplant tissue during 2 months by wearing temporary CAD-CAM crown by the method of dynamic compression. Following standard procedures in the fabrication of a metal-ceramic crown and its retention with an implant screw, the evaluation of the stability of periimplant soft and bone tissue, evaluated by PES and WES scales, was approached after 2, 6 and 12 months of observation.

Results

Comparative analysis had showed that there was no significant statistical difference in demographic and monitored clinical parameters. A high level of expectations from aesthetic rehabilitation by patients has been shown. The average height of the smile line was registered in the largest number of patients. The frequency of the triangular or quadrangular shape of the tooth crown was equal. Histological analysis of bone tissue samples after 2 months of preservation showed the presence of non-resorbed zones of material in the peripheral and central part of the sample. After an observation period of 4 months, wider zones of newly formed bone in the peripheral and apical parts of the sample were noticed, while in the central part there is unresorbed material and connective tissue. Histological analysis of bone samples taken after 9 months of preservation showed a significant amount of newly formed bone localized in all parts of the sample. The results of histomorphometric analysis showed a significantly higher amount of mineralized bone tissue after 9 months compared to 2 and 4 months of healing, as well as after 4 compared to 2 months of healing. Resorption of β TCP / Col-1 was most significant after 9 months. Comparative analysis of clinical soft tissue characteristics did not show a statistically significant difference in epithelialization rate in all three examined times. Analysis of implant stability, in an observation period of 12 weeks, showed statistically significantly higher stability within the group of 4 months of healing compared to 2 months of healing. The analysis of periimplant tissue stability registered a statistically significant difference in the 12th month of observation, when a significantly higher bleeding index was observed in the group with 9 months of healing compared to the group with 4 months. The width of the keratinized gingiva did not differ significantly between the examined groups. The depth of periimplant tissue differed statistically significantly in the 12th month after implant placement and was significantly higher in the group of 2 months of healing, which was not the case after 4 months of healing. The number of gingival recessions was low and equal in all

examined groups. Analysis of marginal periimplant bone resorption did not show a statistically significant change between and within the examined groups. The total value of PES / WES in the observation period of 12 months of wearing a screw-retained metal-ceramic crown on the implant showed a significantly lower mean value after 9 months compared to the values during 2 and 4 months of healing.

KEYWORDS: beta tricalcium phosphate, ridge preservation, implant stability, RFA, PES, WES, soft tissue conditioning, temporary crown, emergence profile

SCIENTIFIC FIELD: Dental Sciences

SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD: Clinical Dental Sciences

UDC: 616.314-089.843(043.3)

UVOD	1
1. Dimenzione promene koštanog i mekog tkiva nakon vađenja zuba	1
1.1. Zarastanje koštanog i mekog tkiva	1
1.2. Promene koštanog tkiva nakon vađenja zuba	2
1.3. Promene mekog tkiva nakon vađenja zuba	3
2. Principi implanto protetske rehabilitacije estetske regije gornje vilice	4
2.1. Dijagnostički faktori za procenu estetskog rizika	5
a. Pacijentova očekivanja	5
b. Navika pušenja	6
c. Visina linije osmeha	6
d. Biotip gingive	7
e. Oblik zuba	10
f. Prethodna infekcija na mestu ugradnje implantata ili susednog zuba	11
g. Stanje susednog zuba	11
h. Širina bezubog grebena	11
i. Visina koštanog i mekog tkiva i stanje pripojne gingive bezubog dela alveolarnog	12
j. Postizanje optimalnih estetskih rezultata upotrebom privremene krunice	12
3. Principi prezervacije alveolarnog grebena u estetskoj regiji gornje vilice	13
4. Principi primene beta-trikalcijum fosfata i kolagena u prezervaciji alveolarnog grebena	15
NAUČNA OSNOVA PROBLEMA	17
HIPOTEZA	18
CILJEVI	19

MATERIJAL I METOD	20
1. Preliminarna klinička studija	20
1.2. Dizajn i protokol kliničkog istraživanja	20
1.2. Klinički parametri	21
2. Kontrolisana klinička studija	22
2.1. Uslovi kliničkog istraživanja	22
2.1.1. Uslovi za uključivanje pacijenata u studiju	22
2.1.2. Uslovi za isključivanje pacijenata iz studije	22
3. Dizajn studije	23
4. Prezervacija aleveolarnog grebena	24
5. Parametri zarastanja postekstrakcione alveole	26
6. Ugradnja implantata	31
7. Procena stabilnosti implantata	31
8. Restauracija implantata privremenom krunicom i parametri stabilnosti periimplantnog tkiva	32
9. Registracija izlaznog profila	34
10. Parametri stabilnosti periimplantnog i koštanog tkiva primenom stalne krunice	36
11. Indeksi praćenja estetskih parametara (PES, WES)	36
12. PES indeks	37
13. WES indeks	39
14. Histološka analiza koštanih uzoraka	39
15. Histomorfometrijska analiza koštanih uzoraka	41
STATISTIČKA ANALIZA	42
REZULTATI	43
1. Preliminarna studija	43
2. Kontrolisana komparativna studija	46
2.1. Preoperativna analiza	46
2.2. Histološka i histomorfometrijska analiza	49
2.3. Klinički parametri prezervacije aleveolarnog grebena	54
2.4. Analiza stabilnosti implantata	57
2.5. Analiza stabilnosti periimplantnog tkiva	58
2.6. Rezultati analize protetskih parametara	60

DISKUSIJA	69
ZAKLJUČAK	80
REFERENCE	83

1. Dimenzione promene koštanog i mekog tkiva nakon vađenja zuba

Estetska regija vilice se definiše kao dentoalveolarni segment vidljiv pri osmehu, ali i kao zona koja od estetske važnosti za pacijenta (Belser i sar. 2004). Protetska rehabilitacija estetske regije gornje vilice obuhvata protetsku terapiju u predelu sekutića, očnjaka i premolara (Belser i sar. 2004) i zasnovana je na nekoliko ključnih faktora koji uslovljavaju uspeh ove stomatološke procedure. Kako poslednjih godina u protetskoj rehabilitaciji estetika zauzima jednako važno mesto kao i uspostavljanje funkcije orofacijalnog sistema, bitno je razumeti složene procese resorpcije kosti alveolarnog nastavka posle vađenja zuba, metode očuvanja koštanog grebena primenom hirurških tehnika i zamenika za kost, kao i protokole za ugradnju implantata i njihovo opterećenje u estetskoj regiji gornje vilice.

1.1. Zarastanje koštanog i mekog tkiva

Alveolarni greben je struktura koja se formira u toku nicanja zuba pa su samim tim njen oblik i veličina uslovljeni kako prisustvom tako i odsustvom zuba, njihovim oblikom i veličinom kao i inklinacijom (Schroeder 1986, Tallgren 1972). Posle vađenja zuba, kao i posle uklanjanja patoloških promena u koštanom tkivu alveolarnog grebena, fiziološko zarastanje koštanog i mekog tkiva prolazi kroz nekoliko faza: faza hemostaze, celularih i humoralnih faktora zarastanja: aktivacijom, diferencijacijom, migracijom i proliferacijom mezenhimalnih ćelija, angiogenezom, sintezom kolagena i re-epitelizacijom (Gosain, DiPietro 2004, Matheieu i sar. 2006). U prvoj fazi, fazi hemostaze, gde se stabilizuje krvni ugrušak, iz okolnog mekog tkiva i krvnog ugruška oslobađaju se proinflatorni citokini i faktori rasta fibroblasta, beta transformirajući faktori rasta i faktori rasta iz trombocita. Sa stabilizacijom krvnog ugruška, započinje inflamatorna faza koju karakteriše pozitivna hemotaksa inflamatornih ćelija (neutrofila, makrofaga i limfocita), koji uklanjaju debrise rane i mikroorganizme, ali i same neutrofile kao apoptotične ćelije i potenciraju aktivost keratinocita, fibroblasta i endotelne ćelije krvnih sudova. Nadalje, u proliferativnoj fazi, u koštanom defektu se formira ekstracelularni matriks praćen izraženom angiogenezom, neophodnim za proliferaciju i migraciju inicijalnih ćelija reparacije kosti, praćeno i povećanjem koncentracija faktora rasta, koji, procesom pozitivne hemotakse, diferenciraju preosteoblaste i pojačavaju njihovu mitozu. Fibroblasti i endotelne ćelije utiču na formiranje kolagenih vlakana, granulacionog tkiva i kapilarnih krvnih

sudova u mekom tkivu (Hoshood 1993, Guo, DiPietro 2010). Nakon faze proliferacije, započinje faza reparacije i reorganizacije koštanog tkiva (modelacija i remodelacija kosti) koja je praćena povećanjem nivoa faktora rasta vaskularnog endotela i morfogenetskog proteina kosti, kao i niza signalnih molekula u svojstvu transkripcionih faktora, koji induktivno utiču na reparaciju kosti na tkivnom, ćelijskom i molekularnom nivou (Wiltfang i sar. 2002). Vremenski posmatrano, u periodu od 2 do 4 dana, krvni ugrušak se zamenjuje granulacionim tkivom u postekstrakcionoj alveoli, a potom se u drugoj nedelji i otvor alveole pokriva mladim vezivnim, vaskularizovanim tkivom. U periodu od 4 do 6 nedelje, alveolu ispunjava nezrelo koštano tkivo, dok meko tkivo dobija formu keratinizovane gingive. Nakon 6. postekstrakcione nedelje, nezrelo koštano tkivo se mineralizuje i modelira u lamelarnu kost (Araujo i Lindhe 2005, Irinakis 2006).

1.2. Promene koštanog tkiva nakon vađenja zuba

Kliničke studije su pokazale da nakon vađenja zuba dolazi do promena u zapremini, obliku i veličini alveolarnog grebena, bez obzira da li su u pitanju višestruke ekstrakcije ili ekstrakcija jednog zuba (Irinakis 2007, Schropp 2003, Sanz 2010). Prilikom fiziološkog zarastanja kosti, iako ekstrakciona alveola u potpunosti koštano zaraste, volumen novostvorene kosti uvek je manji od prvobitnog, usled dimenzionih promena u visini i širini alveolarnog grebena. Jedan od razloga koštane resorpcije postekstrakcione alveole jeste i lokalna hirurška trauma, odnosno hirurški stres koji dovodi do apoptoze prisutnih ostoblasta i aktivacije osteoklasta (Devlin i Sloan 2002). Naime, posle vađenja zuba, inflamatorni procesi u toku zarastanja koštanog tkiva dovode do gubitka, prvenstveno, dela kosti koji ulazi u sastav potpunog aparata zuba (parodontijum), a koji po svojoj strukturi nije lamelarnog tipa, već je tanak, vulnerabilan i podložan traumi (Irinakis 2007), odnosno resorpciji u odnosu na preostali deo kosti alveolarnog grebena. S tim u vezi, izraženiji procesi resorpcije se dešavaju u vestibularnom delu alveolarnog grebena (bukalna lamela), pa je i smanjenje širine grebena, u prvih nekoliko meseci posle vađenja zuba, značajniji u odnosu na gubitak njegove visine. Najizraženiji resorptivni procesi se dešavaju u ranoj fazi zarastanja alveole od 8 nedelja, tačnije, u prva tri meseca u kojima se resorbuje oko trećine ukupne zapremine, prvenstveno usled prisutnih fizioloških inflamatornih procesa (Schropp i sar. 2003). Pregledni rad Van der Weijden-a sar. (2009), koji je analizirao 12 kliničkih studija, selektovanih kao randomizovane, kontrolisane studije na zdravim ispitanicima, uzimajući u obzir mnoge faktore (izbor pacijenata, vrstu intervencije, prikupljanje i vrednovanje rezultata), pokazao je gubitak širine za 3,87 mm i gubitak visine postekstrakcionog alveolarnog grebena za 1,67 do 2,03 mm, mereno kliničkim metodama, kao i redukciju dimenzija alveolarnog grebena, mereno radiografski, sličnih vrednostima dobijenih klinički (Van der Weijden i sar. 2009). Nadalje, pregledni Consort radovi su pokazali da je kod pacijenata u

opservacionom periodu od 6 meseci, širina grebena redukovana za oko 3,8 mm, dok je visina grebena smanjena za oko 1,24 mm (Tan i sar. 2011, Hammerle i sar. 2012).

Imajući u vidu različit stepen resorpcije zidova postekstrakcione alveole, studije su pokazale da je gubitak bukalne lamele uvek veći od gubitka palatinalnog/lingvalnog zida alveole nakon završene resorpcije kosti, kao i da je process remodelacije kosti najizraženiji u prvih mesec dana po vađenju zuba (Pietrokovski & Massler 1967, Braut 2011, Junario 2011). Razlog ovome leži u činjenici da po vađenju zuba dolazi do redukcije i prekida dotoka krvi i lokalnog pojačavanja osteoklastne aktivnosti, a kako je bukalna lamela deo destruisanog parodontijuma, njena resorpcija je veoma izražena (Benic i sar. 2011). Sa druge strane, bukalna koštana lamela je nezrela kost (bundle bone), koja se sastoji od nezrele lamelarne kosti, veoma je tanka (od 0,5 do 1 mm) i značajno podleže remodelaciji, odnosno postekstrakcionoj resorpciji (Braut 2011, Junario 2011). S tim u vezi, Schropp i sar. (2003), kao i Boticelli i sar. (2004) su pokazali da horizontalni gubitak kosti (bukalna lamela) iznosi u proseku oko 50 do 60%, dok resorpcija lingvalnog zida iznosi oko 30%.

1.3. Promene mekog tkiva nakon vađenja zuba

Zarastanje mekog tkiva posle vađenja zuba uslovljeno je, prvenstveno, procesom sekundarnog zarastanja otvora postekstrakcione alveole, kao i dimenzionim promenama na nivou koštanog tkiva. Oko 50% promena dogodi se već u prve dve nedelje zarastanja (Chappuis 2015). Kod zarastanja alveole sa očuvanom debelom bukalnom lamelom i sa prisutna sva četiri zida alveole, dolazi do proliferacije progenitornih ćelija iz koštanog defekta i koštane srži, što favorizuje stvaranje koštanog tkiva. Ovaj proces zarastanja praćen je nepromenjenom debljinom mekog tkiva sa bukalne strane (Chappuis 2015). Nasuprot ovome, kod zarastanja alveole sa neočuvanom ili tankom bukalnom lamelom, dolazi do višestrukog zadebljanja mekog tkiva sa bukalnog aspekta usled popunjavanja koštanog defekta (Chappuis 2015). Do ovoga dolazi usled visokog proliferativnog potencijala mekog tkiva, koje neometano urasta u koštani defekt. Kao krajnji rezultat dimenzionih promena mekog tkiva alveolarnog grebena, u ovim kliničkim slučajevima, pokazano je povećanje debljine pripojne gingive za 0,5 mm sa bukalne i oralne strane, već 6 meseci posle vađenja zuba (Tan i sar. 2011). Nadalje, istraživanja su pokazala da je kod većine pacijenata prisutan tanak biotip gingive u anteriornoj regiji gornje vilice, debljine između 0,5 i 1 mm, koji pokriva tanku koštanu bukalnu lamelu (Muller i sar. 2000, Fu JH 2010). Međutim, pitanje korelacije između biotipa gingive i debljine koštane bukalne lamele je i danas kontroverzno pitanje. Tako na primer, skorašnja istraživanja Chappuis i sar. (2015) i Zweers i sar. (2014) su pokazala da ne postoji korelacija između debljine gingive i debljine bukalne lamele.

2. Principi implanto protetske rehabilitacije estetske regije gornje vilice

U anteriornoj regiji gornje vilice nadoknada jednog zuba se smatra zahtevnom i komplikovanom procedurom i podrazumeva detaljnu preoperativnu pripremu i planiranje hirurškog i protetskog rada, koje se u savremenoj implantologiji danas naziva protetski vođenom ugradnjom implanata. Ovakav vid pristupa u rehabilitaciji estetske regije gornje vilice zasnovan je na ITI SAC klasifikaciji (Straightforward/Advanced/Complex), po kojoj se klinički slučajevi klasifikuju na Straightforward (malo rizika za neuspeh ili teškoća u radu), Advanced (relativno visok rizik za neuspeh i teškoća) i Complex (visok rizik od neuspeha i dosta teškoća u radu). Ova klasifikacija se primenjuje za identifikovanje nivoa kompleksnosti slučaja, potencijalnih teškoća u radu, kao i upoznavanje pacijenta o mogućim ograničenjima i teškoćama u odnosu na njihova očekivanja. Upoznavanje pacijenta sa procedurom može rezultirati u formiranju realističnijih očekivanja od krajnjeg ishoda terapije.

Identifikovanje pacijenata sa visokim rizikom uspeha implantološke terapije je od velike važnosti za krajnji ishod terapije, posebno kada je u pitanju estetska regija gornje vilice. To podrazumeva analizu mesta ugradnje implantata i tipa buduće protetske nadoknade, kao i zdravstveno stanje i navike pacijenta. Izbor implantata takođe igra veliku ulogu u konačnom ishodu implantno nošene protetske nadoknade. Neadekvatan dijametar implantata može rezultirati komplikacijama na tvrdom i mekom tkivu (Wilson JP 2019). Korektno pozicioniranje implantata u sve tri dimenzije (vertikalna, meziodistalna i anteroposteriorna) je ključno za krajnji ishod terapije. Prilikom planiranja idealne pozicije implantata, razlikujemo takozvanu sigurnu zonu (comfort zone) i opasnu zonu (danger zone) za postavljanje implantata. Poštovanje granica sigurne zone u ovim dimenzijama obezbeđuje idealnu poziciju ramena implantata, a samim tim i dugoročnu mekotkivnu podršku budućoj protetskoj nadoknadi. U meziodistalnom smeru, opasna zona se odnosi sa blizinu korenova susednih zuba i iznosi 1,0 do 1,5 mm. Nepoštovanje ove zone može dovesti do gubitka interproksimalne alveolarne kosti na nivou implantata (Esposito i sar. 1993). U anteroposteriornoj dimenziji, sigurna zona se definiše udaljenošću ramena implantata 1,5 do 2,0 mm od zamišljene linije koja dodiruje najispupčene tačke krunica zuba agonista. Opasna zona je locirana bukalno i palatinalno u odnosu na sigurnu zonu. Ukoliko je implant pozicioniran palatinalno u odnosu na ovu zamišljenu liniju, neophodno je izraditi krunicu koja prati dizajn alveolarnog grebena (ridge-lap design) (Belser i sar 1998), a ukoliko je lociran suviše bukalno, debljina bukalne lamele može biti ugrožena i, sledstveno tome, podleže resorptivnim procesima. U koronoapikalnoj dimenziji, implant treba da je pozicioniran 1 do 2 mm apikalno od cementnogledne granice kontralateralnog zuba (Buser i sar 2004, Buser and von Arx, 2000). Ukoliko je rame implantata pozicionirano u opasnim zonama,

može doći do periimplantne resorpcije kosti i recesije mekog tkiva što rezultuje nepovoljnim estetskim ishodom terapije.

Da bi se obezbedila dugoročna odgovarajuća mekotkivna potpora protetskoj nadoknadi, neophodno je imati dovoljan vertikalni i horizontalni volumen kosti. U slučaju nedostatka koštanog i mekog tkiva na mestu ugradnje implantata, neophodno je primeniti augmentacione procedure koje su, u manjoj ili većoj meri, praćene određenim stepenom resorpcije novoformiranog tkiva, obimnijim i većim brojem hirurških zahvata, učestalijim postoperativnim komplikacijama i pitanjem ekonomičnosti. Tako, na primer, u hirurške terapijske procedure koje se primenjuju za nadoknadu alveolarnog grebena spadaju standardna horizontalna i vertikalna augmentacija grebena, podizanje poda sinusa transalveolarnim i lateralnim pristupom, onlay grafting izrazito resorbovanog bezubog alveolarnog grebena, split-ridge tehnika sa simultanom ugradnjom implantata, Le Fort I osteotomija sa primenom koštanih autotransplantata.

2.1. Dijagnostički faktori za procenu estetskog rizika

Dijagnostički faktori za procenu estetskog rizika predstavljaju skup parametara koji utiču na težinu terapijskog postupka konačni ishod terapije i analiziraju se preoperativno. U te faktore spadaju:

- a) pacijentova očekivanja
- b) pušenje
- c) visina linije osmeha
- d) biotip gingive
- e) oblik susednih zuba
- f) stanje susednih zuba
- g) širina bezubog dela grebena
- h) visina pripojne gingive
- i) stanje mekog tkiva

a) Pacijentova očekivanja

Elektronski vid komunikacije danas omogućava pacijentima brz pristup relevantnim informacijama o implantološkom i protetskom zbrinjavanju pacijenata, delimičnim opisom same terapijske procedure, ali i pristup pogrešno interpretiranim ili netačnim informacijama. Sa jedne strane, povećanjem očekivanja pacijenata, a time i povećanje kvaliteta stomatološke usluge, povećava

se i stepen kvaliteta života pacijenata, dok sa druge strane pacijenti neretko imaju pogrešna očekivanja o težini terapije, kao i pogrešne ili delimične informacije o detaljima hirurške procedure i protetske rehabilitacije, što rezultira nereálnim očekivanjima završnog estetskog rezultata.

b) Navika pušenja

Pušenje može imati negativan uticaj na bilo koju od procedura nadoknade alveolarnog grebena, proces oseintegracije ili na stanje periimplantnog tkiva (Buser i sar 2004). Pacijente treba savetovati da prekinu pušenje pre započinjanja terapije, a pacijente koji puše više od 10 cigareta dnevno, treba svrstati u pacijente sa visokim rizikom za neuspeh.

c) Visina linije osmeha

Visinom linije osmeha definisana je vidljivost zuba, papila, marginalne i pripojne gingive. Kod pacijenata sa niskom linijom osmeha uglavnom se vide zubi donje vilice ili podjednako zubi gornje i donje vilice. Kod ovih pacijenata estetski uspeh se ograničava uglavnom na izgled sečne ivice zuba. Iako se radi o zubima anteriorne regije gornje vilice čije zbrinjavanje je složeno, rizik za neuspeh je mali jer gornja usna pokriva meka tkiva u celosti i gotovo 2/3 krunice zuba.

Kod pacijenata sa srednjom linijom osmeha, rizik za neuspeh je povećan jer se kod njih vide uglavnom svi zubi anteriorne regije gornje vilice sa odsustvom ili neznatnom vidljivošću mekog tkiva. Ovde na estetski ishod uticu velicina i oblik zuba, boja, tekstura, translucencija i ukoliko je vidljivo meko tkivo, boja, tekstura, zakrivljenost gingive i prisustvo papila.

Pacijenti sa visokom linijom osmeha pripadaju grupi pacijenata sa visokim rizikom za neuspeh jer se pored potpune vidljivosti zuba vidi i značajan deo mekog tkiva. Kod zbrinjavanja ovakvih pacijenata, od posebnog je značaja obezbediti zdravo i simetrično meko tkivo, kao i kontinuitet njegove morfologije u odnosu na prirodnu denticiju susednih zuba može biti teško postizanje zdravog, simetričnog i konturisanog mekog tkiva (Buser i sar 2004).



Slika 1. Vidljivost zuba kod pacijenta sa visokom linijom osmeha

d) Biotip gingive

Smatra se da je biotip gingive u velikoj meri odgovoran za estetski rezultat u rehabilitaciji estetske regije gornje vilice (Fu i sar 2010, Cook i sar 2011), te je pre započinjanja terapije važno pravilno identifikovati biotip gingive. On se definiše kao debljina gingive u vestibulooralnoj dimenziji (Kan JY i sar 2010 , Kois JC 2004, Kao RT 2008). Ochsenein i Ross (1966) su u toku svog istraživanja predstavili termine zakrivljena (scalloped) i ravna (flat) gingiva, uočili značajnu razliku između visine marginalne i interdentalne gingive, prisustvo ravnog tipa gingive kod zuba četvrtastog oblika i postavili hipotezu da anatomija gingive zavisi od anatomije kosti za koju se gingiva pripaja. Weisgold je 1977. je pokazao da je kod zakrivljenog i veoma zakrivljenog tipa gingiva generalno tanka, pa je, u okviru svog istraživanja, predstavio termine: tanak, zakrivljeni tip (thin-scalloped type) i debeo, zaravnjen tip (thick-flat type) gingive. Autor je, nadalje, ukazao i na činjenicu da je kod osoba sa tankim zakrivljenim tipom gingive primećena manja površina pripojne gingive, koja ima tendenciju da reaguje recesijom na traumatu, kao i postojanje uskih mesta pripoja gingive locirana ka incizalnoj ivici.

Sumirajući rezultate preglednih radova, Zweers i sar (2014) su, na osnovu anatomskih i morfoloških karakteristika gingive, postavili protokol kojim se definiše biotip gingive i, shodno tome, dali podelu tipova gingive u tri grupe :

1. Tanka i zakrivljena (thin-scalloped) gingiva, koja je prisutna udruženo sa izduženim, trouglastim zubima, a karakteriše se blagim cervikalnim konveksitetom, interproksimalnim kontaktima bliže cervikalnoj ivici, uskom zonom keratinizovane gingive i izraženim, dobro definisanim interdentalnim papilama.

2. Debela i zaravnjena (thick-flat) gingiva, koja je udružena sa zubima četvrtastog oblika, naglašenog je cervikalnog konveksiteta, interproksimalnih jasnih i širokih kontakta, lociranih apikalno, dok je zona keratinizovane gingive široka, jasna i zadebljala.

3. Debela i zakrivljena (thick-scalloped) gingiva, koja se karakteriše visokom zakrivljenošću, jasnim, zadebljenim, fibromatoznim izgledom i uskom zonom keratinizovanog tkiva, udružena sa gracilnim, izduženim zubima.



Slika 2. Tanak i zakrivljen biotip gingive



Slika 3. Debeo i zaravnjen biotip gingive



Slika 4. Debeo i zakrivljen biotip gingive

Važnost definisanja biotipa gingive ogleda se u činjenici povoljnog estetskog ishoda protetskog zbrinjavanja pacijenata sa implantima u estetskoj regiji. Kod debelog biotipa gingive, rizik za estetski neuspeh je nizak. Pošto se karakteriše širokom zonom debele, keratinizovane gingive, koja obično ne podleže recesiji, ovaj biotip gingive efikasno pokriva i maskira boju suprastrukture ili implantata (ili bilo koje druge metalne komponente locirane subgingivalno). Ovaj tip gingive praćen je dugoročnim, stabilnim periimplantnim tkivom. Nedostaci ovog tipa gingive su sklonost ka stvaranju ožiljka nakon augmentacionih procedura i nemogućnost formiranja papila prilikom nadoknade više susednih zuba (Kan i sar 2003, Kois i sar 2001, ITI Treatment Guide).

Kod zbrinjavanja pacijenata sa tankim biotipom gingive uspeh za zadovoljavajući estetski rezultat zavisi od stanja parodonticijuma susednih zuba. Ukoliko su susedni zubi parodontalno zdravi i pružaju dovoljnu koštanu potporu, estetski rezultat može biti predvidiv. Tanka i gracilna morfologija ovog tipa gingive pogoduje stvaranju papila i imitiranju papila prirodnih zuba, ali je sa druge strane sklona recesijama (Weisgold 1977, Kois 2001, Kan 2003). Zdrav potporni aparat susednih zuba, kao i njihova blizina ramenu implantata od važnosti je za stvaranje i održavanje papila stabilnim. Na dugoročne rezultate kod ovakvog tipa gingive utiče pravilno pozicioniranje implantata, adekvatan odabir implantata, očuvanje potporne kosti (bukalne lamele), formiranje izlaznog profila. Kod ovih pacijenata se preporučuje ugradnja implantata palatinalnije radi dobijanja deblje bukalne lamele koja će podržati gingivu i na taj način smanjiti rizik od pojave recesije i eventualne diskoloracije gingive, odnosno efekat transparentije kroz njenu tanku strukturu (Buser i sar 2004, ITI Treatment Guide).

e) Oblik zuba

Zubi četvrtastog oblika obično su udruženi sa debelim biotipom gingive i tada je rizik od neuspeha znatno manji. Kod zuba trouglastog oblika, rizik od neuspeha je veći jer je su obično udruženi sa tankom i visoko zakrivljenom gingivom. Ukoliko su prisutni i lokalni defekti koštanog i mekog tkiva, kao i nedostatak papile, rizik od neuspeha je veoma visok. S tim u vezi, kod ovakvih pacijenata, da bi se dobio kontakt sa susednim zubima, obično je neophodno uraditi nadoknadu četvrtastog oblika sa širokim kontaktnim tačkama, odnosno površinama, što može ugroziti estetski rezultat. U najvećem broju slučajeva, kod zuba trouglastog oblika sa tankom i visoko zakrivljenom gingivom, u predelu interproksimalnih prostora, za očekivati je pojava tzv. crnih trouglova usled postojanja slobodnog prostora između kontaktne tačke i vrha papile (ITI Treatment Guide).

f) Prethodna infekcija na mestu ugradnje implantata ili susednog zuba

Lokalne infekcije udružene sa oboljenjima parodonticijuma mogu znatno umanjiti uspešan estetski ishod implantološki definisane protetske rehabilitacije pacijenata. Intraoralne lokalne infekcije za posledicu imaju deficijenciju koštanog tkiva i promenu morfologije mekog tkiva alveolarnog grebena. S tim u vezi, od posebnog je značaja uticaj infekcije na nivo krestalne kosti susednih zuba ili pojava recesije gingive koja prati gubitak kosti. Značajno veći rizik za neuspeh terapije daju akutne infekcije sa lokalnim znacima i simptomima, dok hronične infekcije nose rizik za neuspeh terapije ukoliko nisu sanirane pre ugradnje implantata (Lindeboom i sar. 2006). Kod nedostatka jednog zuba, estetski rezultat u velikoj meri zavisi od pozicije interdentalnih papila, čije prisustvo zavisi od nivoa krestalne kosti susednih zuba (Kan i sar 2003). Ukoliko je lokalna infekcija imala za rezultat vertikalni gubitak kosti okolnih zuba, rizik za loš estetski rezultat je značajno povećan. U tom slučaju, pojava crnih trouglova između nadoknade i susednog zuba može biti očekivana.

g) Stanje susednog zuba

Rizik za nastanak neuspeha protetske rehabilitacije može da postoji u slučaju lošeg parodontalnog statusa susednih zuba ili nekorektno urađenih protetskih radova na susednim zubima. U slučaju predimenzioniranih subgingivalno postavljenih stomatoloških radova, učestalost gubitka potpornog aparata susednih zuba je velika u observacionom periodu posle implantološko protetske rehabilitacije. Čest je slučaj i malpozicija susednih zuba koji u kruničnom ili korenskom delu zatvaraju i redukuju prostor za postavljanje implanta. Ovakvi slučajevi se rešavaju ortodontskom terapijom u okviru preoperativnog plana terapije.

h) Širina bezubog grebena

Kod nadoknade jednog zuba u anteriornoj regiji gornje vilice, estetski ishod terapije je predvidiv ukoliko nema defekata tkiva, jer proksimalna krestalna kost susednih zuba daje potporu mekom tkivu i kada je razdaljina od vrhova ove kosti do kontaktne tačke zuba mala, što čini papile očuvanim (Kan i sar 2003). Estetski ishod može biti kompromitovan ukoliko nedostaje više susednih zuba ili je prisutno oboljenje parodonticijuma u estetskoj regiji gornje vilice.

U svakom slučaju, posle vađenja zuba i remodelacije koštanog tkiva alveolarnog grebena, širina grebena postaje nepredvidiva imajući u vidu fiziološki proces resorpcije kosti.

S tim u vezi, uzimajući u obzir dobijenu širinu grebena, presudan je izbor adekvatnog dijametra implantata, kao i preciznost prilikom same ugradnje, jer preširok dijametar implantata može dovesti do povlacenja kosti i posledičnog gubitka tvrdog i mekog tkiva bukalno i interproksimalno (Tarnow i sar 2003, Buser i sar 2004). Razlog za to leži u činjenici da se ugradnjom većeg dijametra stanji koštano tkivo oko tela implantata, što je sa aspekta bukalne kosti u estetskoj regiji od presudnog značaja. Iz tog razloga, u estetskoj regiji, poštujući širinu alveolarnog grebena, ugrađuju se implanti stadarnog dijametra uz potrebnu augmentaciju resorbovanog grebena.

i) Visina koštanog i mekog tkiva i stanje pripojne gingive bezubog dela alveolarnog grebena

Nedostatak mekog i koštanog tkiva u vertikalnoj dimenziji može ugroziti estetski ishod terapije. Širina pripojne gingive obezbeđuje stabilnost periimplantnog tkiva, a njena širina zavisi od visine alveolarnog grebena, odnosno pripoja mišića na koštano tkivo i fenotipa gingive koja ga pokriva.

Prisustvo vertikalnih defekata alveolarnog grebena nose visok rizik od neuspeha. Vertikalni gutitak kosti takodje ugrozava parodontalni status susednih zuba. Kod vertikalnog nedostatka tkiva, primenjuju se opsežniji i, s aspekta uspešnosti, manje predvidivi hirurški postupci augmentacije (Hammerle i sar 2003, Buser i sar 2004).

j) Postizanje optimalnih estetskih rezultata upotrebom privremene krunice

Estetska ili estetski zadovoljavajuća implantno nošena nadoknada se definiše kao ona nadoknada koja je u harmoniji sa perioralnim, facijalnim strukturama pacijenta (ITI Treatment Guide, Vol 1). Da bi nadoknada ispunjavala estetske zahteve, neophodno je ukazati na dva bitna faktora: stanje periimplantnog tkiva i postizanje odgovarajuće forme nadoknade. Periimplantna tkiva koja utiču na estetiku, uključujući boju, konturu, volumen i visinu gingive, moraju biti u harmoniji sa zdravim parodoncijumom prirodne denticije. Protetska nadoknada, privremena i definitivna, moraju imitirati prirodni izgled zuba koji nedostaje ili izgled zuba iste grupe sa suprotne strane u pogledu boje, oblika, transparentnosti, veličine i teksture.

Način na koji mogu da se postignu pomenuti odgovarajući faktori, kao preduslovi dobre estetske rehabilitacije u estetskoj regiji gornje vilice, podrazumevaju nošenje privremene krunice na implantu. Shodno postizanju estetski prihvatljivog mekog tkiva oko privremene krunice na implantu, postavljene su preporuke koje imaju za cilj da definišu što precizniju poziciju marginalne gingive sa

njene bukalne strane, potom udaljenost vrha interdentalne papile i apikalnog dela interproksimalnog kontakta krunica, kao i širinu keratinizovane mukoze. Ovako definisani parametri kontrolišu se u fazi nošenja privremene krunice na implantu praćenjem stanjem mekog tkiva primenom gingivalnog indeksa, indeksa krvarenja na sondiranje kao i subjektivnim procenama estetike primenom vizuelne analogne skale.

Radi poboljšanja estetskog ishoda, preporučuje se upotreba šrafom retinirane privremene krunice za usmeravanje i oblikovanje periimplantnog mekog tkiva pre postavljanja definitivnog protetskog rada. Izgled tranzitne zone ili izlaznog profila, zone od ramena implantata do ivice gingive, igra veliku ulogu u izgledu definitivne protetske nadoknade i okolnog mekog tkiva. Tehnika dinamičke kompresije je klinički metod konturiranja i stabilizacije izlaznog profila, koji omogućava postizanje zakrivljenosti i nivoa mukoze oko implantno nošene nadoknade, kao kod prirodnih zuba i uspostavljanje pravilnih aproksimalnih kontakata sa susednim zubima (Wittneben i sar 2013). Privremena nadoknada mora da zadovolji pacijentova očekivanja, da bude jednostavna za održavanje higijene, izdržljiva, van okluzalne funkcije i da ima značaj u daljem planiranju izrade definitivne nadoknade.

Kada je u pitanju izbor veze privremene nadoknade i suprastrukture ili samog implanta, u vidu treba imati nekoliko činjenica. U kliničkim slučajevima implant može da bude prekriven sa većom površinom mekog tkiva, posebno u aproksimalnoj regiji. U slučaju primene cementa, kao načina veze krunice i implanta (suprastrukture), kod ovakvog odnosa implanta i mekog tkiva, vrlo je teško pristupiti ramenu implantata u aproksimalnoj regiji i ukloniti cement u celosti. Zaostatak cementa vodi periimplantnoj inflamaciji i u ekstremnim slučajevima gubitku kosti oko implantata (ITI Treatment Guide, Vol 1). U ovakvim situacijama treba se odlučiti za šrafom retinirane privremene i definitivne protetske nadoknade ili za izradu individualne suprastrukture tako da rezidualni cement bude u blizini ivice mukoze i na taj način dostupan za uklanjanje (Higginbottom i sar 2004).

3. Principi prezervacije alveolarnog grebena u estetskoj regiji gornje vilice

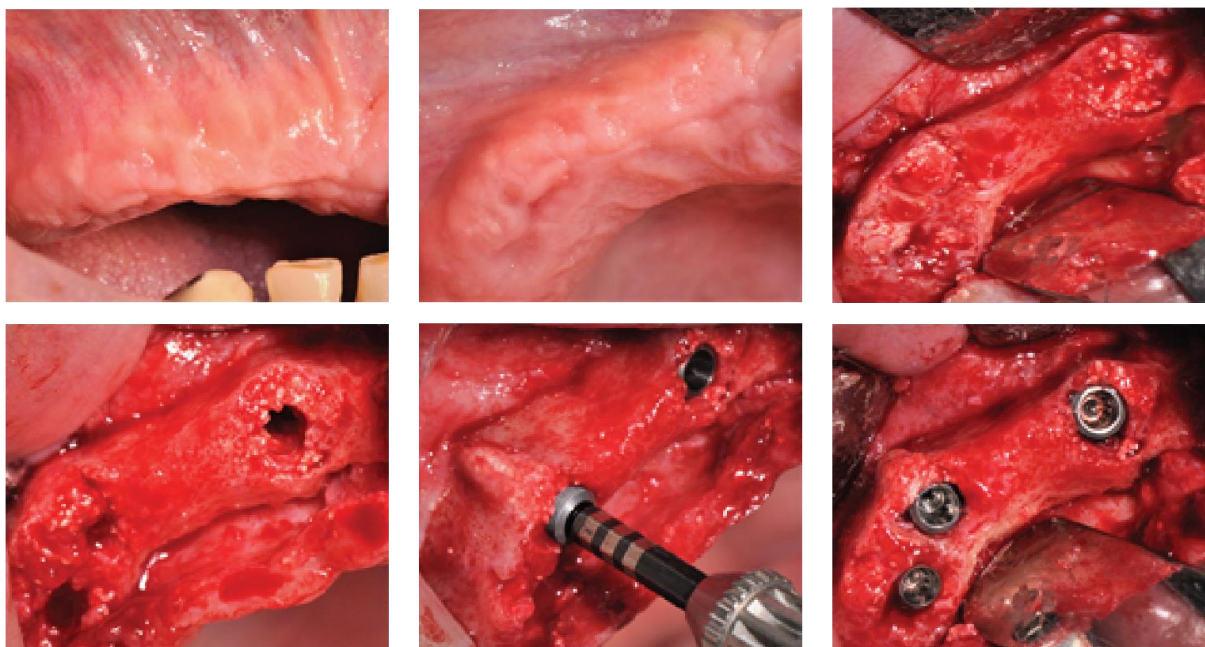
Prezervacija alveolarnog grebena je profilaktički postupak koji ima za cilj očuvanje dimenzije alveolarnog grebena posle vađenja zuba. Ovim postupkom se postiže stabilnost vertikalne i horizontalne dimenzije alveolarnog grebena, odnosno njegove visine i širine.

Prezervacija alveolarnog grebena se izvodi primenom biomaterijala kojim se popunjava celokupna zapremina postekstrakcione alveole neposredno posle vađenja zuba. Važno je ukazati da se ovaj metod primenjuje samo u slučaju kada su očuvana sva četiri zida alveole. U slučaju da jedan

od zidova nedostaje, a to je najčešće bukalni, primenjuje se terapijski hirurški postupak augmentacije i vođene regeneracije tkiva.

Dosadašnja eksperimentalna i klinička ispitivanja su pokazala uspešnost prezervacije alveolarnog grebena u različitom observacionom periodu primenom histološke i histomorfometrijske metode, koje su pokazale adekvatan kvalitet i kvantitet koštanog tkiva za ugradnju implantata (Tomlin E.M. 2014, Majzoub J 2019). Takođe, pokazano je u meta analizama da primenom ovog metoda ne dolazi do značajnih promena horizontalne i vertikalne dimenzije alveolarnog grebena, već da je, uz primenu biomaterijala, nivo koštanog tkiva stabilan (Avila-Ortiz G 2014). Nadalje, pored stabilnosti koštanog tkiva, očuvana je i stabilnost mekog tkiva. Poznato je da očuvanje marginalne gingive i njenog pripoja na alveolarnoj kosti, a posebno odustvo vertikalnih incizija i odizanje mukoperiostalnog režnja, smanjuje stepen gubitka pozicije i zapremine pripojne gingive, pa je stoga primena prezervacije alveolarnog grebena od posebnog kliničkog značaja. Otvor

postekstakcione alveole može da epitelizira spontano u vremenskom periodu od 3 nedelje, što odgovara i fiziološkom zatvaranju otvora postekstrakcione alveole. Odskora se biomaterijal, kojim se popunjava alveola do nivoa krestalne kosti, prekriva kolagenom kao bi se smanjio gubitak materijala u toku ranog zarastanja otvora i funkcije mastikacije i povećao nivo kolagena u pripojnoj gingivi.



Slika 5. Prezervacija alveolarnog grebena sa ugradnjom implantata nakon 2 meseca

4. Principi primene beta-trikalcijum fosfata i kolagena u prezervaciji alveolarnog grebena

Beta-trikalcijum fosfat (β TKF) je osteokonduktivni sintetski zamenik za kost jer omogućava ateziju osteoprogenitornih ćelija na njegovu površinu, njihovu diferencijaciju u osteoblaste i posledično deponovanje kosti (Albrektsson T, Johansson C. 2001). Biokompatibilnost kalcijum fosfatnih zamenika potiče od činjenice da su kalcijum i fosfatni joni neorganska komponenta tvrdih tkiva. Takođe, ovaj materijal pripada grupi bioaktivnih materijala, jer izaziva pozitivan odgovor lokalnog tkiva na stvaranja nove kosti.

Jedna od bitnih osobina β TKF je sposobnost kontrole urastanja vezivnog tkiva u koštane defekte, što potencijalno isključuje primenu kolagenih membrana u ove svrhe. Naime, snižavanje pH tkiva i efekat metabolita hemijskog razlaganja β TKF na mestu primene, mogu da smanje i blokiraju infiltraciju fibroblasta u koštane defekte, čime se favorizuje proces koštane regeneracije (Pioletti i sar. 2000, Zerbo i sar. 2005). Pioletti i sar. (2000) navode da samo prisustvo granula i u veoma niskoj koncentraciji onemogućava infiltraciju fibroblasta.

Zerbo i sar. (2005) takođe navode da ćelije vezivnog tkiva koje okružuju i infiltrišu zamenik za kost imaju osteogeni potencijal. Preko bogate fibrinske mreže nediferentovane mezenhimalne ćelije infiltrišu granule biomaterijala, gde se pretvaraju u osteoblaste. Nije sa sigurnošću utvrđeno šta zapravo dovodi do ove diferencijacije, ali se smatra, prema dosadašnjim istraživanjima, da lokalni porast kalcijuma i fosfatnih jona stimuliše osteoblastnu diferencijaciju. (Sugimoto T i sar 1993, Sugimoto T i sar. 1994).

Odnos fosfora i kalcijuma u fiziološkim uslovima u kostima kreće se u intervalu od 1,3 do 1,66, što je slično odnosu kalcijuma i fosfata u β TKF (1,55) (Grynblas, M. 1993). Ovo je važno prilikom korišćenja materijala koji su rastvorljivi u organizmu, tako da koncentracije produkata njihovog razlaganja ne budu toksične za organizam.

Skorašnja ispitivanja Arauja i sar. (2010), na animalnom modelu zarastanja postesktraksione alveole regenerisane β TKF, pokazala su da se rana faza zarastanja kosti manifestuje stvaranjem novoformiranog nezrelog koštanog tkiva u oko 32% zapremine alveole već u drugoj nedelji regeneracije. Isti autori navode i činjenicu da značajno povećanje u kvantitetu novoformirane kosti nije zabeleženo do 4 nedelje. S tim u vezi treba istaći da se rana faza zarastanja kosti primenom β TKF karakteriše sporijom regeneracijom verovatno usled lokalnog agonističkog delovanja velikih koncentracija jona Ca^{2+} i PO_4^{2-} na aktivnost osteoblasta (Yuan i sar. 2001). Navedeno je, takođe, da je brzina resorpcije kalcijum fosfatnog biomaterijala, kao i kalcijum koji se tom prilikom oslobodi, ključan za formiranje nove kosti. Naime, od velike je važnosti je da se biomaterijal kontrolisano resorbuje, jer prevelika koncentracija Ca i PO_4 jona dovodi do nagle promene u mikrosredini što

remeti aktivnost lokalnih ćelija i ima štetan efekat na lokalno tkivo (T. Suzuki 1997., S. Yamada I, 1997, Yuan i sar. 2001.). S druge strane, komparativna istraživanja primene β TKF kod pacijenata su pokazala visok procenat novoformirane mineralizovane kosti (42%) i koštane srži (43%), 9 meseci posle primene β TKF za pripremu postekstrakcione alveole pre ugradnje implanata (Brkovic i sar. 2012).

Razgradnja β TKF se odvija usled delovanja fizičkih faktora, odnosno dezintegracijom na granule ili abrazijom, potom hemijskih faktora i to lokalnim povećanjem koncentracije jona Ca i P na površini i u poroznoj strukturi biomaterijala i bioloških faktora, gde lokalni pad pH menja celularnu, osteoklasnu ili fagocitnu aktivnost, koja povećava stepen razgradnje biomaterijala (Lu i sar 2002). Fizički faktori koji utiču na stepen razgradnje biomaterijala su oblik, poroznost, veličina granula, veličina kristala i čistoća kristala biomaterijala. Hemijski faktori koji utiču na stepen razgradnje podrazumevaju sastav i jonsku zamenu u biomaterijalu. Biološki faktori podrazumevaju pad pH usled metabolilčkih promena i ćelijske aktivnosti. Kiseli metabolički produkti ovih ćelija, u kombinaciji sa još uvek slabom vaskularizacijom, dovode do snižavanja pH, što doprinosi razgradnji β TKF (Zerbo 2005). Ista grupa autora navodi da u razgradnji β TKF učestvuju i osteoklasti ali u znatno manjoj meri. Lu i sar. (2002) je poredio mehanizam razgradnje β TKF i hidroksilapatita i pokazao da je razgradnja β TKF prisutna ponajviše periferno i centralno, kao i da se granule zamenika prilikom razgradnje ne uočavaju. (Lu i sar 2002). Zerbo i sar. (2005) su pokazali da se najveći deo razgradnje β TKF odigrava u vezivnom tkivu koje infiltriše biomaterijal, a bogat je ćelijama osteogenog potencijala.

Istraživanja su pokazala da kolagen ima efekta na migraciju i adheziju ćelija iz okolnog tkiva kao i da ima uticaj na ćelijsku diferencijaciju (Kleinman H. i sar 1981.) Takođe, dokazano je da kolagen značajno povećava zapreminu mekog tkiva posle uzimanja slobodnih vezivnih auto transplantata (Miyata i sar 1992). Još jedna važna karakteristika kolagena je omogućavanje agregacije trombocita i formiranje stabilnog krvnog ugruška (Gaspar i sar 1978.)

Imajući u vidu preporuke za terapijske hirurške i protetske postupke u estetskoj regiji gornje vilice, savremena istraživanja su usmerena, sa jedne strane, na pravilan izbor regenerativnog tretmana i vremena zarastanja postekstrakcione alveole, a sa druge strane, na postizanje estetskih i funkcionalnih parametara od značaja za uspešnu rehabilitaciju pacijenata fiksnim nadoknadama na implantima u estetskoj regiji.

Kako do sada u stručnoj literaturi nedostaju kliničke studije koja se odnose na primenu beta-trikalcijm fosfata (β TKF) u kombinaciji sa kolagenom tip I (Kol-1), primenjenih za pripremu postekstrakcione alveole radi ugradnje implanata, od rezultata ove doktorske disertacije se očekuje da definiše najoptimalnije vreme zarastanja koštanog i mekog tkiva u estetskoj regiji primenom ovog materijala za koštanu regeneraciju. U kontekstu pomenutog, ova studija treba da pokaže i povoljan kvantitet i kvalitet novoformiranog tkiva od značaja za oseointegraciju implanata.

S obzirom na činjenicu da uspešnost implantne terapije pozitivno korelira sa uspešnošću regenerativne terapije, od ove prospektivne, longitudinalne kliničke studije se, takođe očekuje da da bliži komparativni uvid u stabilnost periimplantnog tkiva i, sledstveno tome, racionalne pristupe u rešavanju estetskih i funkcionalnih zahteva protetskog zbrinjavanja pacijenata fiksnim nadoknadama na implantima u estetskoj regiji gornje vilice.

HIPOTEZA

Zarastanjem postekstrakcione alveole u vremenskom periodu od 4 meseca, primenom beta-trikalcijum fosfata u kombinaciji sa kolagenom tip I, postiže se klinički optimalna stabilnost periimplantnog koštanog i mekog tkiva u estetskoj regiji gornje vilice.

Uspešnost postizanja estetskih parametra periimplantnog mekog tkiva i metalokeramičke krunice na implantima, u estetskoj regiji gornje vilice, značajno je povećana posle 4 meseca zarastanja regenerisane postekstrakcione alveole.

Na osnovu iznesene hipoteze, postavljeni ciljevi istraživanja u ovoj doktorskoj disertaciji su ispitati i uporediti:

1. stepen resorpcije alveolarnog grebena u estetskoj regiji gornje vilice, 2, 4 i 9 meseci posle vađenja zuba i pripreme postekstrakcione alveole sa β TKF + Kol-1, kliničkim merenjem veličine alveolarnog grebena i kliničkom procenom kvaliteta novoformirane kosti.

2. kvantitet i kvalitet novoformirane kosti alveolarnog grebena u estetskoj regiji gornje vilice, 2, 4 i 9 meseci posle vađenja zuba i pripreme postekstrakcione alveole sa β TKF + Kol-1 kao i histološkom i histomorfometrijskom analizom

3. uspešnost oseintegracije implantata ugrađenih posle regenerativne terapije β TKF + Kol-1 u estetskoj regiji gornje vilice, u vremenskim intervalima od 2, 4 i 9 meseci zarastanja, primenom metode RFA u uslovima protetske restauracije privremenim zubnim nadoknadama na implantima.

4. uspešnost oseintegracije implantata ugrađenih u pomenutim vremenskim intervalima u novoformirano koštano tkivo estetske regije gornje vilice, kliničkim merenjem kvaliteta periimplantnog tkiva u uslovima protetske restauracije privremenim i stalnim zubnim nadoknadama na implantima.

5. estetske parametre definitivne metalokeramičke zubne nadoknade na implantima u estetskoj regiji gornje vilice, skalama za komparativnu analizu estetskih parametara periimplantnog mekog tkiva (PES) i estetskih parametara metalokeramičke zubne nadoknade (WES) u vremenskim intervalima od 2, 6 i 12 meseci opservacije.

1. Preliminarna klinička studija

Preliminarna klinička studija je urađena na Klinici za oralnu hirurgiju i Klinici za stomatološku protetiku, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu. Cilj preliminarne studije je bio da pokaže uspešnost protetske rehabilitacije na implantima i stabilnosti periimplantnog mekog i koštanog tkiva u estetskoj regiji, metoda prezervacije alveolarnog grebena bez primene augmentacionih hirurških postupaka. Izvođenje preliminarne kliničke studije je bilo deo doktorske disertacije, pa je, stoga, i odobrenje za njeno izvođenje regulisano uobičajenim standardima (odobrenje Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta br. 36/21, Univerziteta u Beogradu; prijava kliničke studije ClinicalTrials.gov br. NCT02507661) i preporukama Helsinške deklaracije.

Kriterijumi uključenja pacijenata u studiju su bili sledeći: zdravi pacijenti (ASA I) između 18 i 65 godina starosti, sa indikacijom za vađenje pojedinačnih zuba u estetskoj regiji gornje vilice, sa očuvana sva četiri zida postekstrakcione alveole kod kojih je indikovana ugradnja implantata na mestu izvađenog zuba, kao i debeo, srednji i tanak biotip gingive. Indikacije za vađenje zuba su bile sledeće: fraktura korena, parodontopatija, neuspela endodontska terapija, adekvatna okluzija. Kriterijumi po kojima su pacijenti bili isključeni iz studije su bili sledeći: akutne dentogene infekcije, pacijenti na bilo kojoj lokalnoj ili sistemske terapiji, pušači visokog rizika, pacijenti koji su konzumirali alkohol, trudnoća, dojenje i prisutan hronični orofacijalni bol.

1.1. Dizajn i protokol kliničkog istraživanja

U studiju je bilo uključeno ukupno 20 pacijenata podeljenih u 2 grupe:

- 1) grupa Konus – 11 pacijenata kod kojih je rađena prezervacija alveolarnog grebena
- 2) grupa Konus + membrana – 9 pacijenata kod kojih je rađena augmentacija alveolarnog grebena.

U prvoj grupi ispitanika, posle minimalno traumatskog vađenja zuba u lokalnoj anesteziji 2 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), postekstrakciona alveola je popunjena konusom betatrikalcijum fosfata u kombinaciji sa kolagenom tip I (β TKF + Kol-1) (RTR Cone® Septodont, Francuska). Otvor alveole je bio prošiven pojedinačnim šavom i ostavljen da epitelizira spontano.

U drugoj grupi, posle popunjavanja postekstrakcione alveole istim materijalom β TKF + Kol-1, urađena je hirurška intervencija – augmentacija alveoloarnog grebena sa regenerativnom terapijom koštanog tkiva. U te svrhe, urađen je trapezasti mukoperiostlani režanj pune debljine sa bukalne strane, kod koga je u bazi presečen periost, čime je omogućena njegova mobilnost. Potom su otvor alveole i njene koštane ivice prekrivene biomembranom (Bio-Gide®, Geistlich, Švajcarska) u ciju stvaranja uslova za regeneraciju tkiva u toku hirurškog zarastanja operativne regije.

Postoperativno, konci su uklonjeni nakon 7 dana, a pacijentima su ordinirani analgetik po potrebi (Brufen® 400 mg, Galenika, Srbija) i amoksicilin (Sinacilin® 500 mg, Galenika, Srbija) 5 dana u standardnoj dnevnoj dozi. Svim pacijentima su date postoperativne instrukcije vezano za održavanje oralne higijene i kontrolne preglede.

Nakon 9 meseci zarastanja prezerviranog i augmentiranog alveolarnog grebena, na mestu postavljenja materijala, ugrađeni su implantati (AstraTech TX®, Dentsply Implants, Švedska) po protokolu za kasnu ugradnju implantata, koji su rano restaurirani privremenom krunicom u trajanju od 2 meseca, a potom trajno opterećeni metalokeramičkom krunicom na šraf.

1.2. Klinički parametri

Praćeni klinički parametri su bili: stabilnost implantata i stabilnost periimplantnog mekog i koštanog tkiva.

Implantna stabilnost je praćena analizom frekventne rezonance (Resonance Frequency Analysis RFA) korišćenjem aparata OstellMentor® (Integreition Diagnostic, Švedska). Merenje je vršeno uz pomoć transdjusera prislonjenog po protokolu merenja unutar tela implanta. Radi registrovanja implantne stabilnosti, merena su dva uzastopna merenja sa identičnom vrednosti implantne stabilnosti izmerene u ISQ jedinicama. Merenje je urađeno u vremenskim intervalima: neposredno po ugradnji implantata i nakon 3, 6, 8 i 12 nedelja.

Periimplantna stabilnost mekog tkiva je praćena primenom Mombelli indeksa sulkusnog krvarenja, plak indeksa, merenja nivoa gingive, širine keratinizovane gingive i dubine sulkusa u vremenskim intervalima od 2, 3, 6, 9 i 12 meseci posle ugradnje implanta primenom parodontalne sonde. Merenja kliničkih indeksa, kao i dubine sulkusa su rađena u četiri pozicije (mezijalna, distalna, bukalna i oralna). Širina keratinizovane gingive je merena od sredine širine marginalne gingive do nivoa mukogingivalne granice izražena u mm, dok je nivo gingive meren od nivoa sredine marginalne gingive bukalno do mukogingivalne granice od koje je oduzeta veličina recesije bukalne gingive.

Periimplantna stabilnost koštanog tkiva je merena primenom retroalveolarnih snimaka sa standardnim držačima pozicije snimka za paralelni snop zračenja neposredno nakon ugradnje implanta, 3, 6, 9 i 12 meseci po ugradnji. Nivo marginalne kosti je određivan distancom između nivoa konekcije implanta i abatmenta i nivoa marginalne kosti mezijalno i distalno, primenom softverskog sistema (ImageJ, National Institute of Health, SAD).

2. Kontrolisana klinička studija

Kliničko istraživanje je obavljeno na Klinici za oralnu hirurgiju i Klinici za stomatološku protetiku Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Svi pacijenti uključeni u studiju su bili odabrani metodom slučajnog izbora, među pacijentima kod kojih je bilo indikovano vađenje zuba u estetskoj regiji gornje vilice sa implantološko protetskom rehabilitacijom, po kriterijumima za uključivanje i isključivanje iz studije. Klinička studija je izvedena po principima Dobre kliničke prakse, na osnovu Helsinške deklaracije, odobrena od strane Etičkog komiteta Stomatološkog fakulteta br. 36/21, Univerziteta u Beogradu. Klinička studija je prijavljena za rad u ClinicalTrials.gov br. NCT02507661.

2.1. Uslovi kliničkog istraživanja

2.1.1. Uslovi za uključivanje pacijenata u studiju

U kliničku studiju su bili uključeni zdravi pacijenti (ASA I grupa), oba pola, starosti od 18 do 30 godina, kod kojih je bilo indikovano vađenje jednog ili više zuba u gornjoj vilici, u estetskoj regiji koja je uključivala sekutiće, očnjake i oba premolara sa indikacijom za protetsku rehabilitaciju jednog zuba implantatom. U studiju su bili uključeni i pacijenti kod kojih su postekstracione alveole imale očuvana sva 4 koštana zida. Indikacije za vađenje zuba su bile: gangrenozni i nekrotični korenovi kod kojih nije bila indikovana endodontska terapija, hronične periapikalne lezije kod kojih nije bila indikovana endodontska terapija ili apikotomija, korenovi sa neadekvatnom endodontskom terapijom ili kočićem u kanalu korena, fraktura korena, fossae route, parodontopatija.

2.1.2. Uslovi za isključivanje pacijenata iz studije

Iz studije su isključeni pacijenti ASA II, III i IV grupe bolesnika, trudnice, dojilje i pacijenti alergični na lekove i hranu, potom pacijenti koji su u poslednja 24 sata imali neku od stomatoloških intervencija ili su primali u tom periodu lokalnu intraoralnu anesteziju ili neki drugi lek, pacijenti sa akutnom dentogenom infekcijom, pacijenti kod kojih posle prezervacije nije došlo do stvaranja koštanog tkiva dovoljne gustine da bi se postigla primarna stabilnost implantata, pacijenti kod kojih

nije postignuta oseintegracija implantata u toku zarastanja ili je bilo prisutno labavljenje implantata posle njegovog opterećenje. Iz studije su isključeni i pacijenti koji su samoinicijativno odustali od daljeg kliničkog praćenja.

3. Dizajn studije

Klinička studija je planirana kao randomizovana, prospektivna studija u kojoj je učestvovalo ukupno 90 pacijenata podeljenih u 3 grupe.

1. Grupa pacijenata kod kojih je zarastanje alveole posle primene prezervacije alveolarnog grebena trajalo 2 meseca – β TKF + Kol-1 – 2 m, 30 pacijenata,
2. Grupa pacijenata kod kojih je zarastanje alveole posle primene prezervacije alveolarnog grebena trajalo 4 meseca – β TKF + Kol-1– 4 m, 30 pacijenata,
3. Grupa pacijenata kod kojih je zarastanje alveole posle primene prezervacije alveolarnog grebena trajalo 9 meseci – β TKF + Kol-1– 9 m, 30 pacijenata.

Kod svih pacijenata uključenih u studiju, radi planiranja hirurške intervencije i protetske rehabilitacije, kao i kasnijeg praćenja parametara zarastanja i izgleda periimplantnog tkiva, registrovani su parametri procene estetskog rizika (Tabela 1).

Tabela 1. Procena estetskog rizika

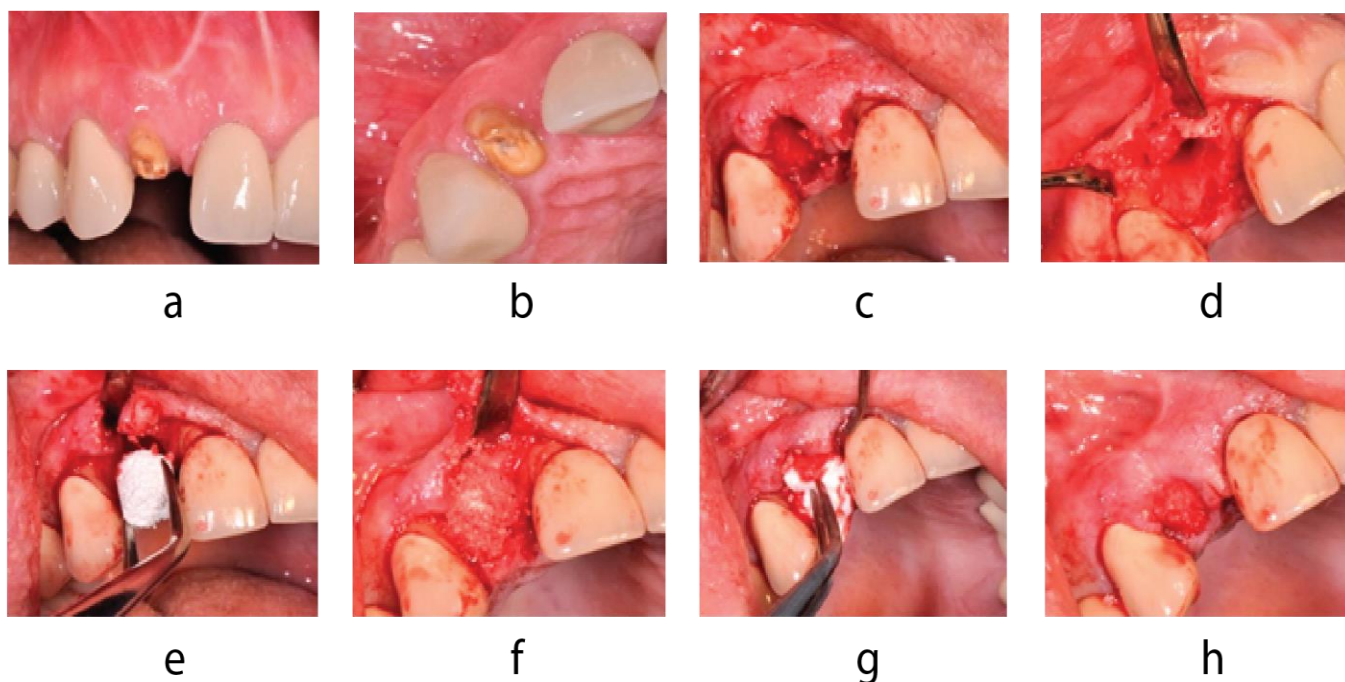
PARAMETRI	Mali rizik	Srednji rizik	Veliki rizik
Pacijentova očekivanja	NISKA	SREDNJA	VISOKA
Visina linije osmeha	NISKA	SREDNJA	VISOKA
Biotip gingive:			
1. zakrivljenost	NISKA	SREDNJA	VISOKA
2. debljina	NISKA	SREDNJA	VISOKA
Oblik krunica	TROUGLAST	ČETVRTAST	
Status zuba agonista	RESTAURIRAN	INTAKTAN	
Širina bezubog grebena	MALA	SREDNJA	VISOKA
	≤ 5mm	≥5mm≤7mm	≥7mm
Anatomija mekog tkiva	DEFEKT	INTAKTNO	

4. Prezervacija alveolarnog grebena

Jedan dan pre vađenja zuba pacijentima je ordiniran antibiotik amoxicilin kapsule, 500 mg, 3x1, i produženo nakon ugradnje implantata 5 dana ili, u slučaju alergije na penicilin, clindamycin kapsule, 600 mg, 2x1, 5 dana, kao i hlorheksidin 0,12% rastvor za ispiranje usta jednom dnevno i 30 minuta pre vađenja zuba. Vađenje zuba je vršeno minimalno invazivno, kako bi se sačuvali intaktnim sva četiri zida alveole. Po završenoj ekstrakciji zuba, rađena je eksploracija zidova alveole kiretom za kost i, u slučaju dijagnostikovanja frakture koštanog zida koji je bio odvojen od periosta, isti bi se uklonio, a pacijent bi bio isključen iz studije. Koštanom kiretom bili su ukonjeni i fragmenti kosti ili zubnog tkiva zaostali u toku vađenja zuba, i uklonjeno periapikalno koštano tkivo u slučaju da je bilo prisutno u alveoli. Potom je alveola bila isprana fiziološkim rastvorom. Imajući u vidu planiranu primenu biomaterijala, mukoperiostalnim elevatorom su odignute mezijalna i distalna interdentalna papila i marginalna gingiva kako bi se eksponirala ivica alveole. Alveola je potom bila popunjena konusom β TKF + Kol-1 (RTR Cone®, Septodont, Francuska). Imajući u vidu koničan i kupast oblik alveole, cilindričan oblik RTR konusa je bio modifikovan sterilnim makazicama i hirurškim nožićem tako što su manji delovi konusa postavljeni u apikalni deo, a modifikovana kupasta forma β TKF popunila ostali deo alveole. Materijal je postavljen do nivoa krestalne kosti bez dodatnog pritiska kako bi se očuvao porozni sistem unutar materijala u koji je ubrzo inkorporirana krv iz alveole, što se klinički videlo akumulacijom krvi unutar materijala. Materijal i krestalne ivice alveole, a time i sam otvor alveole je pokrivan hemokolagenom (Haemocollagen®, Septodont, Francuska), tako što je hemokolagen prethodno pripremljen u pomenutim sterilnim uslovima. Kockica susedaste forme hemokolagena je modifikovana tanjenjem do debljine od 3 mm, a potom adaptirana preko otvora alveole, materijala i krestalne kosti i prekrivena marginalnom gingivom i papilama koje su osigurane sa dva pojedinačna šava.

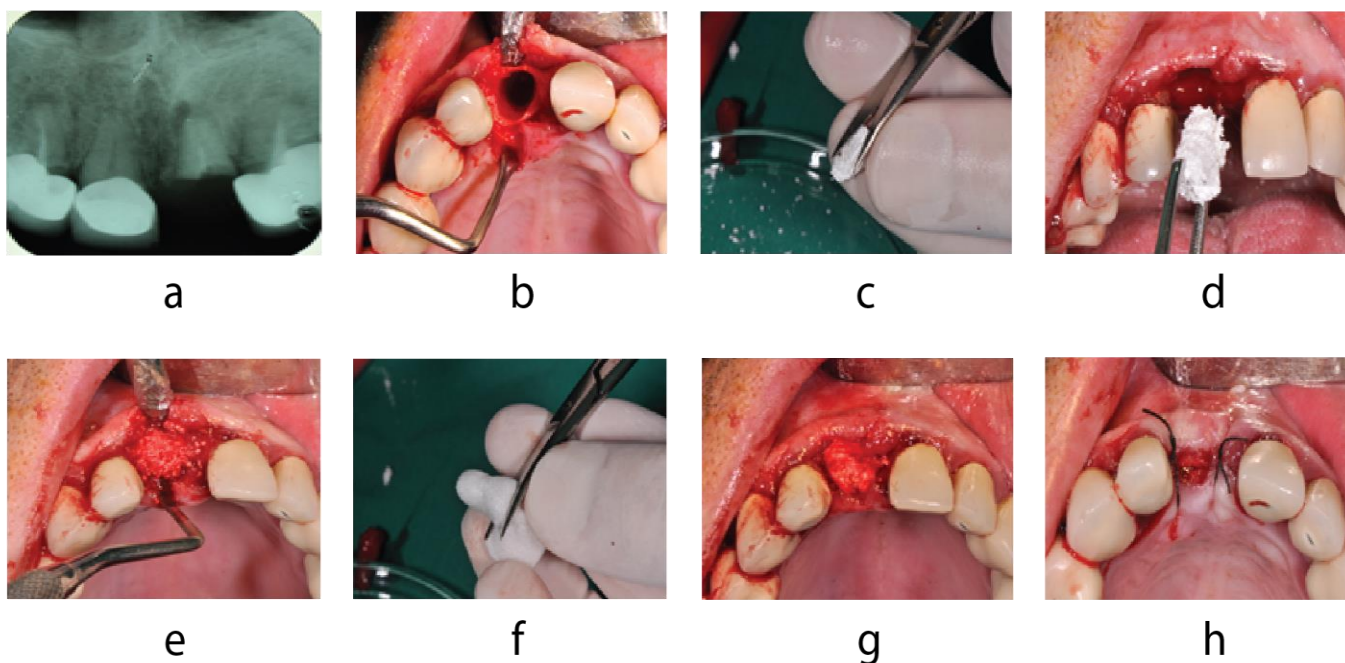
Pacijentima su date instrukcije o održavanju oralne higijene, primeni analgetika (Brufen® 400 mg, Galenika, Srbija), kao i nastavku primene antibiotika (Sinacilin® 500 mg, Galenika, Srbija) 5 dana u standardnoj dnevnoj dozi, postoperativno. Svim pacijentima su date postoperativne instrukcije vezano za održavanje oralne higijene i kontrolnim pregledima.

Nakon 2, 4 ili 9 meseci zarastanja prezerviranog alveolarnog grebena, zavisno od ispitivane grupe, na mestu postavljenja materijala, ugrađeni su implantati (AstraTech TX®, Dentsply Implants, Švedska) po protokolu za ranu i kasnu ugradnju implantata, koji su rano restaurirani privremenom krunicom (PMMA diskovi za CAD CAM, Dental Direct, Nemačka), u trajanju od 2 meseca, a potom trajno opterećeni metalokeramičkom krunicom na šraf (legura Gialloy CB Cobalt Based, BK Giuliani, Nemačka; keramika Vision, Wohlwend, Linhenštajn).



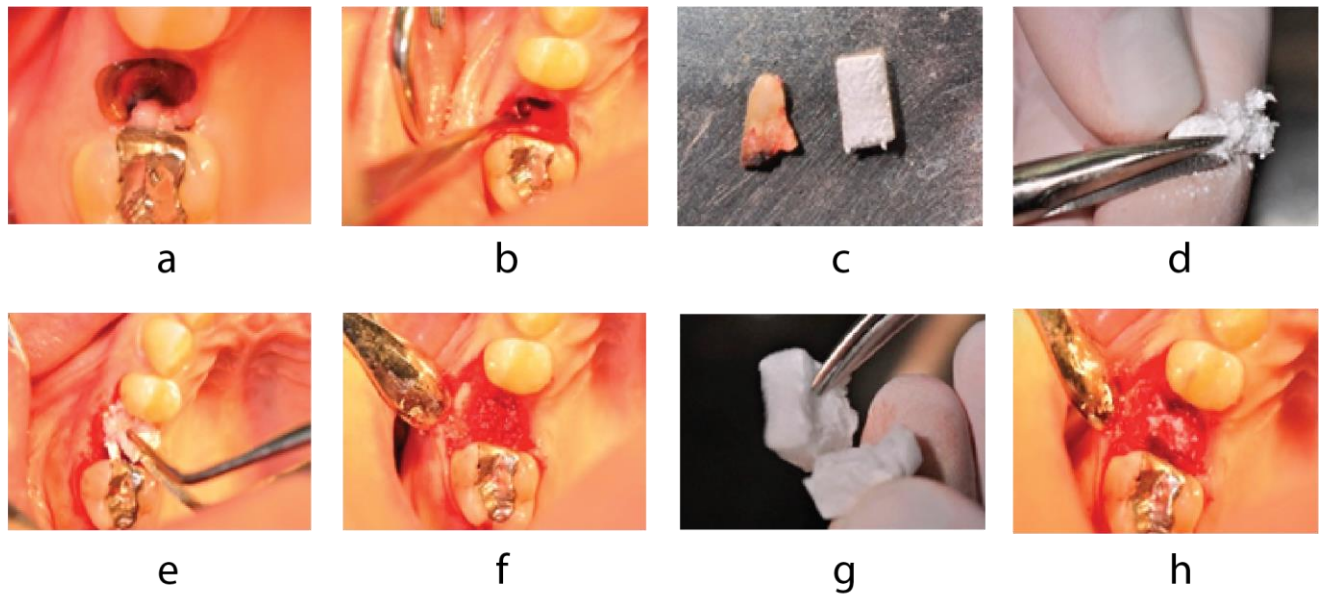
Slika 6. Prezervacija alveolarnog grebena betaTKF/Kol-1, 2 meseca zarastanja

a) bukalni prikaz zuba indikovanog za ekstrakciju; b) okluzalni prikaz zuba indikovanog za ekstrakciju; c) postekstrakciona alveola; d) odignut mukoperiostalni režanj radi merenja dimenzija postekstrakcione alveole; e) postavljenje konusa β TKF + Kol-1 u alveolu; f) izgled alveole sa postavljenim β TKF + Kol-1; g) postavljenje hemokolagena preko otvora alveole; h) izgled prezerviranog alveolarnog grebena u estetskoj regiji



Slika 7. Prezervacija alveolarnog grebena betaTKF/Kol -1, 4 meseca zarastanja

a) radiografski prikaz zuba indikovanog za ekstrakciju; b) izgled postekstrakcione alveole sa očuvanim zidovima; c) oblikovanje konusa β TKF + Kol-1; d) konus β TKF + Kol-1 postavljen u postekstrakcionu alveolu; e) oblikovanje hemokolagena; f) postavljen hemokolagen preko konusa β TKF + Kol-1 h) papile ušivene koncem svila 4.0



Slika 8. Prezervacija alveolarnog grebena sa β TKF + Kol-1, 9 meseci zarastanja

a) okluzalni prikaz korena zuba indikovanog za ekstrakciju; b) minimalno traumatsko vađenje korena; c) ekstrahovan koren zuba i hemokolagen; d) trimovanje konusa β TKF + Kol-1; e) postavljanje oblikovanog konusa β TKF + Kol-1 u postekstrakcionu alveolu; f) izgled postekstrakcione alveole sa konusom β TKF + Kol-1; g) oblikovanje hemokolagena; h) izgled postekstrakcione alveole nakon završene prezervacije

5. Parametri zarastanja postekstrakcione alveole

Parametri zarastanja postekstrakcione rane posle primene betaTKF/Kol-1 za prezervaciju alveolarnog grebena su praćeni kako za meko tkivo, tako i za koštano tkivo.

Od parametara zarastanja mekog tkiva, praćen je vremenski period potpune epitelizacije otvora alveole nakon 7 i 14 dana, a potom svakodnevno do potpune epitelizacije.

Potpunom epitelizacijom se smatralo stanje kompletnog prekrivanja hemokolagena keratinizovanom gingivom i gubitkom predhodnih ivica marginalne gingive oko otvora alveole. Drugi parametar je bila širina keratinizovane gingive. Ovaj parametar mekog tkiva meren je primenom dvokrakog šestara i fleksibilnog lenjira (mm), tako što je sa bukalne strane registrovana udaljenost od sredine marginalne gingive (sredina rastojanja između zuba agonista na nivou postekstrakcione alveole) do mukogingivalne granice paralelno aksijalnoj osovini postekstrakcione alveole. Ovaj parametar je registrovan neposredno posle vađenja zuba, a potom posle 2, 4 ili 9 meseci, zavisno od ispitivane grupe.

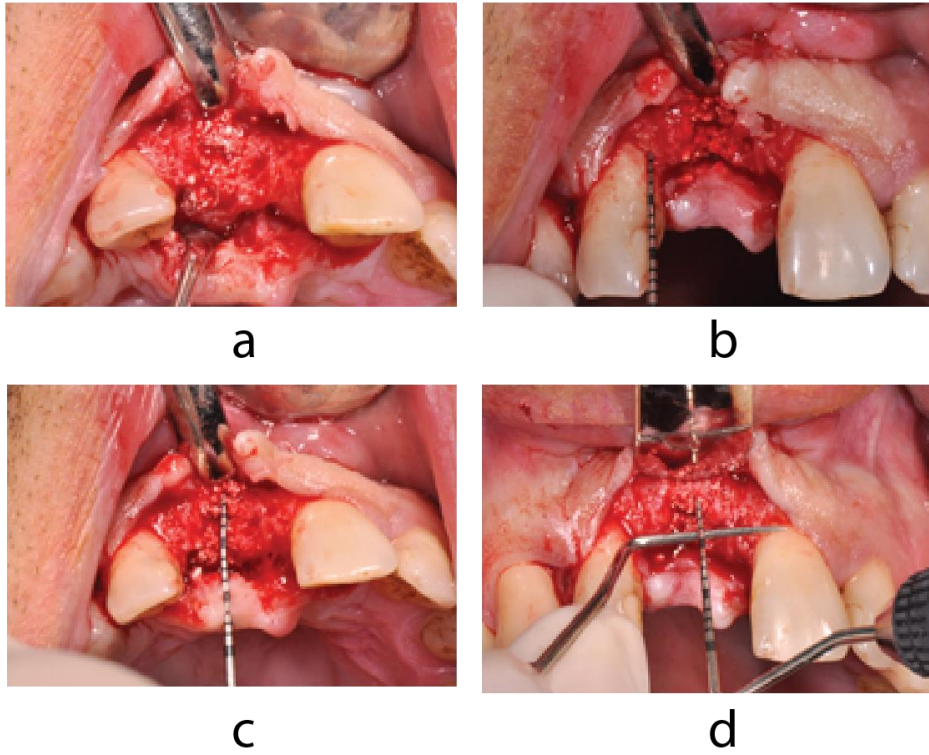
Od parametara zarastanja koštanog tkiva, registrovan je stepen resorpcije alveolarnog nastavka u procesu zarastanja, kao i izgled i karakteristike prezervirane kosti u trenutku ugradnje implantata.

Stepen resorpcije alveolarnog nastavka registrovan je neposredno posle vađenja zuba i posle 2, 4 ili 9 meseci zarastanja alveolarnog grebena, u trenutku ugradnje implantata, zavisno od ispitivane grupe. Postupak je rađen primenom parodontalne sonde i dvokrakog merača širine alveolarnog grebena, merenjem vertikalne i horizontalne dimenzije.

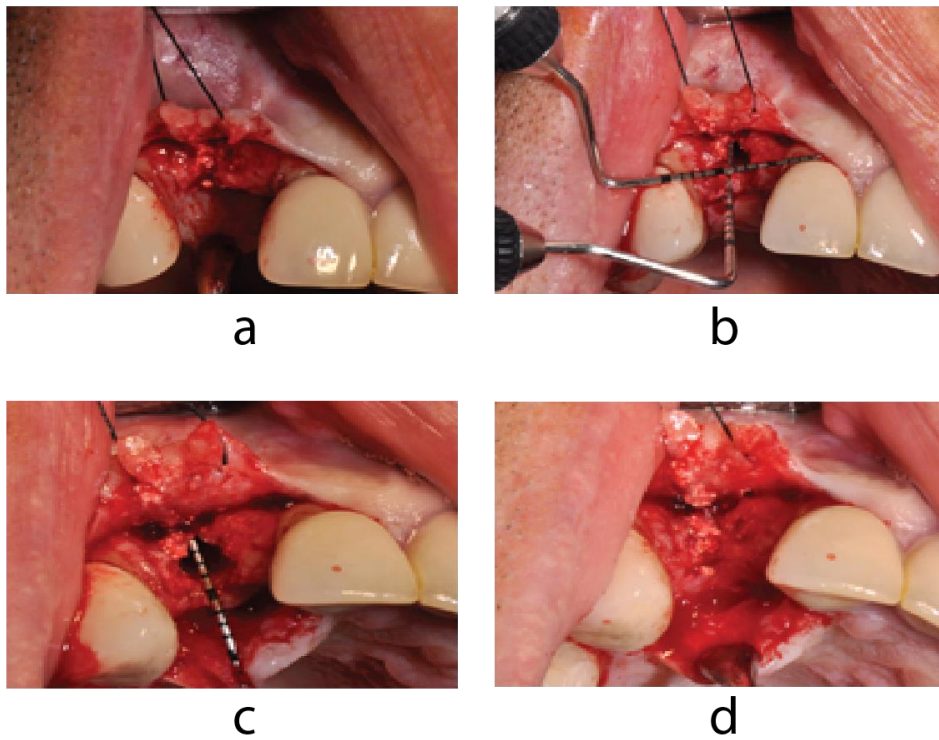
Vertikalni gubitak kosti (visina alveolarnog grebena) meren je rastojanjem od sredine zamišljene linije koja spaja cementno-gleđne granice zuba agonista i sredinu nivoa marginalne kosti sa bukalne i palatinalne strane.

Horizontalni gubitak kosti (širina alveolarnog grebena) meren je rastojanjem između centralnog dela marginalne kosti od bukalne do palatinalne strane. Ove vrednosti su bile izražene u mm.

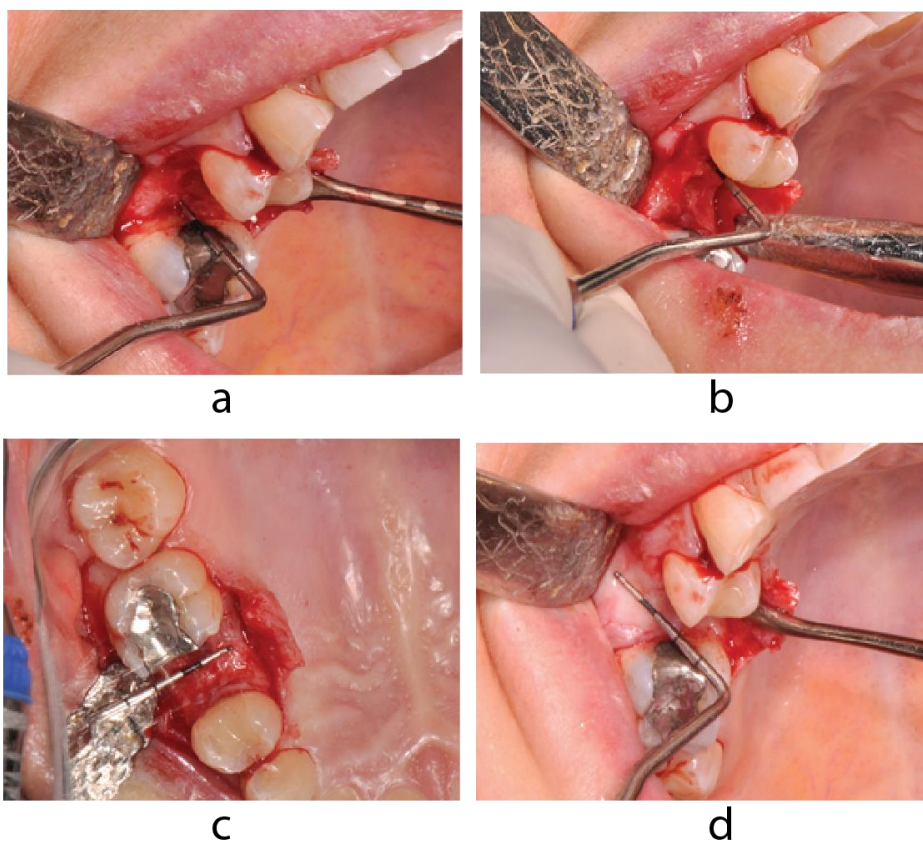
Klinički izgled i karakteristike prezervirane regije alveolarnog grebena vrednovane su sa nekoliko parametara neposredno pre preparacije ležišta za ugradnju implantata. S tim u vezi, registrovano je bilo prisustvo neresorbovanih partikula biomaterijala, prisutan ili odustan kontinuitet novoformirane i marginalne kosti, potom prisustvo ili odsutvo fibroznih adhezija ili purulentne sekrecije, kao i otpornost centralnog dela regenerisane kosti na sondiranje, kao tvrda, fleksibilna i mekana kost, i otpornost na mašinsku trepanaciju u toku preparacije iskazom kao smanjen osećaj ili osećaj sličan trepanaciji fiziološke kosti. Ovi parametri su ispitivani u centralnom delu alveolarnog grebena koji je odgovarao centralnom delu postekstrakcione alveole. Kod svih pacijenata praćeni su mogući neželjeni efekti i komplikacije, kao i pojava lokalnih reakcija mekog ili koštanog tkiva



Slika 9. a. i b. izgled prezervirane alveole nakon 2 meseca zarastanja; c. i d. merenje dimenzija alveola graduisanom parodontalnom sondom nakon 2 meseca zarastanja



Slika 10. a. i b. izgled alveole 4 meseca nakon prezervacije β TKF + Kol-1 (uočavaju se neresorbovane granule koštanog zamenika); c i d. merenje širine i visine alveole graduisanom sondom nakon uzimanja uzorka kosti trepan borerom



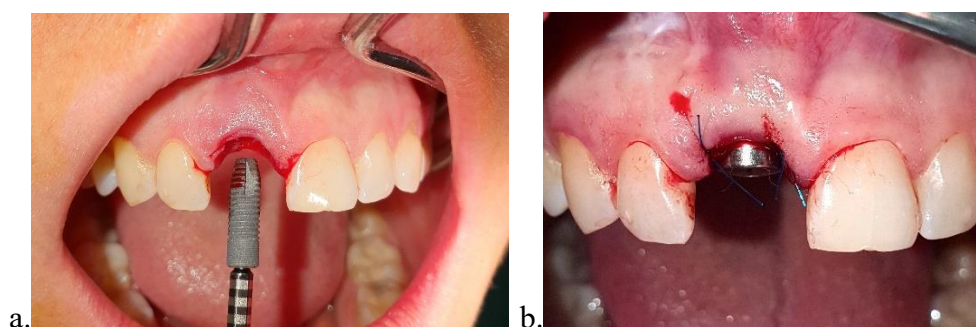
Slika 11. Izgled alveole 9 meseci nakon prezervacije β TKF + Kol-1 a. merenje visine kosti graduisanom parodontalnom sondom sa distalne strane prezervisane alveole; b. merenje visine kosti graduisanom parodontalnom sondom sa mezijalne strane prezervisane alveole; c. merenje širine prezervisane alveole u vestibulooralnom pravcu; d. merenje visine pripojne gingive nakon 9 meseci zarastanja i primene zamenika za kost

6. Ugradnja implantata

Na mestu uzete biopsije, preparisano je ležište za implantat Astra promera 3.5S ili 4.0S dužine 9 ili 11 mm.

Koristeći kompjuterizovanu tomografiju, precizno je planirano pozicioniranje implantata u mezio-distalnom, vestibulo-oralnom i korono-apikalnom pravcu. Na taj način se dobija idealna pozicija implantne platforme i kasnije definitivne protetske nadoknade. Hirurška tehnika ugradnje implantata je rađena standardnom procedurom.

Nakon ugradnje, merena je primarna stabilnost implantata Osstell ISQ aparatom. Implanti su bili pokriveni gingivoformerima a gingiva je ušivena monofilamentnim koncem.



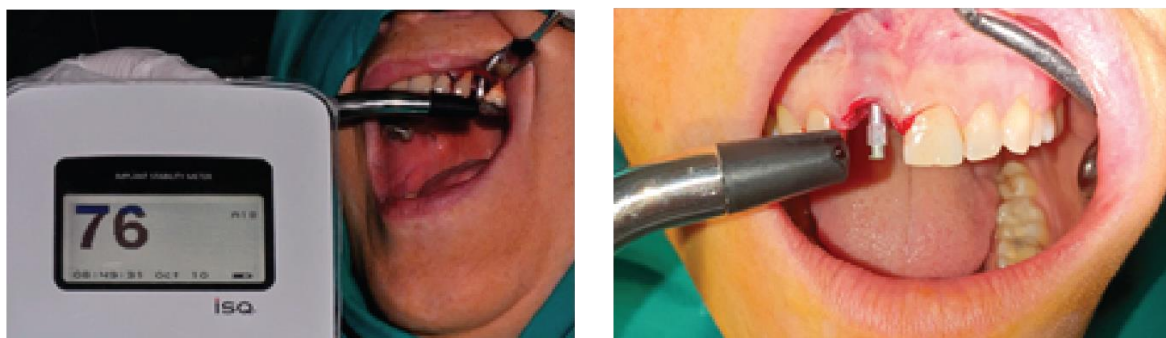
Slika 12. a) Ugradnja Astra tech implantata nakon uzete biopsije b) postavljen gingiva former po ugradnji

Po završenoj intervenciji, pacijentima je dat deksazon (DEXASON®, 4 mg/1 ml, Galenika, Srbija) i prepisana je petodnevna terapija amoksicilinom (Sinacilin 500 mg, Galenika, Srbija). Retroalveolarni snimci su napravljeni po ugradnji implantata u sve tri grupe. Konci su uklonjeni nakon sedam dana.

7. Procena stabilnosti implantata

Stabilnost implantata je registrovana neposredno posle ugradnje implantata, a zatim nakon 3, 6, 8 i 12 nedelja od ugradnje implantata. Metod koji je korišćen za praćenje stabilnosti implantata je bila analiza frekventne rezonance (Resonance Frequency Analysis RFA) koji se sprovodio korišćenjem aparata OsstellMentor® (Integretion Diagnostic, Švedska). Imajući u vidu intervale merenja, pre samog merenja stabilnosti, privremena krunica se skidala sa ležišta implanta, te po završenom merenju iznova retinirala šrafom. Merenje je vršeno uz pomoć transdjusera retiniranog šrafom unutar tela implanta.

Sonda aparata je postavljena upravno na transdjuser iz tri pravca, tako da je dobijena vrednost izmerene stabilnosti bila srednja vrednost pojedinačnih merenja. Radi smanjenja mogućnosti greške u merenju, registrovana su dva uzastopna merenja sa identičnom vrednosti implantne stabilnosti izmerene u ISQ jedinicama. Svaka konačna vrednost veća od 65 ISQ omogućavala je restauraciju implantata privremenom krunicom. Ukoliko bi primarna stabilnost iznosila manje od 65 ISQ, izradi krunice bi se pristupalo tek nakon što implant pokaže stabilnost od najmanje 65 ISQ na nekom od narednih merenja.



Slika 13. Merenje implantne stabilnosti (RFA)

8. Restauracija implantata privremenom krunicom i parametri stabilnosti periimplantnog tkiva

U sve tri ispitivane grupe, formirani su izlazni profili u periimplantnom tkivu tokom 2 meseca nošenjem privremenih CAD-CAM krunica. U ovoj studiji je za dobijanje željenog izlaznog profila korišćena metoda dinamičke kompresije pomoću šrafom retinirane privremene krunice (Wittneben 2013).

Izlazni profil je formiran kondicioniranjem mekog tkiva, jačim pritiskom površine krunice na okolno meko tkivo u cilju njegovog usmeravanja do željenog oblika.

Tom prilikom se javljala umerena ishemija, koja se nije prenosila na više od polovine susednih zuba a do povlačenja bledila dolazilo u periodu od najviše 15 minuta (Cooper 2008).



Slika 14. Ishemija mekog tkiva nakon primene jakog pritiska

Ova metoda je korišćena u cilju uspostavljanja harmoničnog odnosa mekog tkiva oko privremene krunice sa mekim tkivom prirodne denticije, preciznog pozicioniranja gingivalnog zenita, uspostavljanja balansa između visine i širine papile i kreiranja kontaktne površine sa susednim zubom. Nakon dve nedelje, postepeno je oduziman prethodno nanesen kompozit i na taj način ostavljen prostor za maturaciju tkiva.



Slika 15. Izgled privremene krunice i mekog tkiva u toku formiranja izlaznog profila

U periodu nošenja privremene krunice, radi mogućnosti skidanja krunice, merena je stabilnost implantata analizom rezonantne frekvencije, kao i procena PES i WES za nošenje privremene krunice.



a

b

Slika 16. a) predaja privremene nadoknade na poziciji zuba 12; b) izgled mekog tkiva i krunice u toku konturiranja mekog tkiva na poziciji zuba 12



a

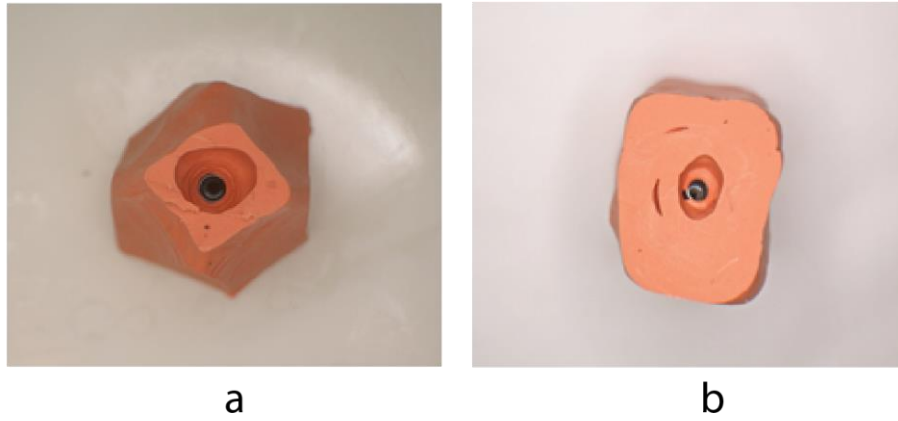
b

Slika 17. a) predaja privremene nadoknade na poziciji zuba 21; b) izgled mekog tkiva i krunice u toku konturiranja mekog tkiva na poziciji zuba 21

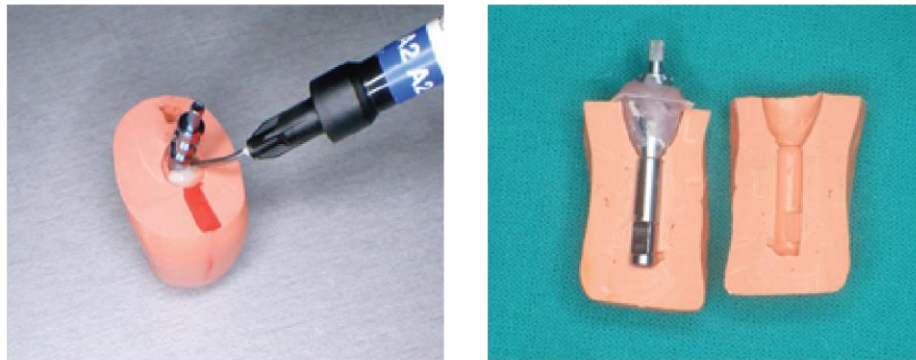
9. Registracija izlaznog profila

Posle nošenja privremene krunice na implantu u trajanju od 2 meseca, na osnovu definisanog izlaznog profila, urađena je definitivna metalokeramička krunica retinirana u implant šrafom.

Registracija izlaznog profila je dobijena na osnovu otiskivanja privremene krunice fiksirane na analog implanta u otisnu masu van usta pacijenta, na osnovu čega je samovezujućim akrilatom (Duracryl® Plus, Spofa Dental) ili tečnim kompozitom (Filtek™ Ultimate, 3M ESPE) definisan izlazni profil.

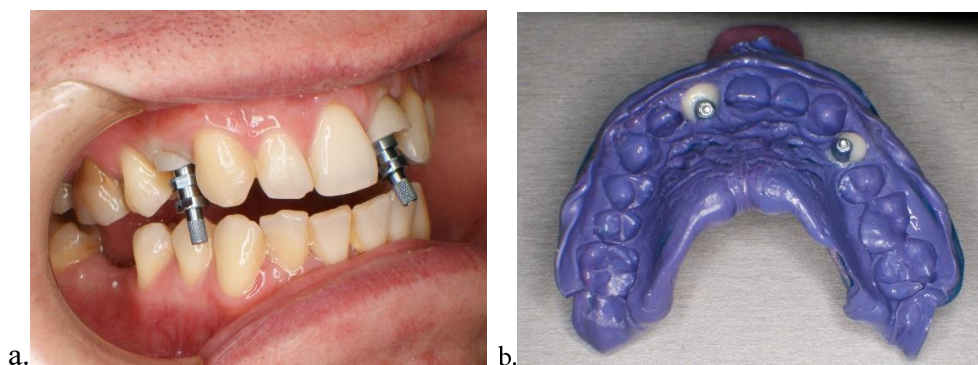


Slika 18. a) izlazni profil centralnog sekutića; b) izlazni profil premolara



Slika 19. registrovanje izlaznog profila

Otisak za definitivnu kunicu je obuhvatao i otisak pozicije mekog tkiva izlaznog profila definisan samovezujućim akrilatom ili tečnim kompozitom i transferom za otisak u ustima pacijenta i uzet je Impregum™ Penta™ zbog svoje dobre dimenzionalne stabilnosti i visokom preciznošću za prenos detalja.



Slika 20. a) transferi sa otisnutim izlaznim profilom b) otisak sa izlaznim profilom

10. Parametri stabilnosti periimplantnog i koštanog tkiva primenom stalne krunice

Periimplantna stabilnost mekog tkiva je praćena primenom Mombelli indeksa sulkusnog krvarenja, plak indeksa, merenja širine keratinizovane gingive i dubine sulkusa u vremenskim intervalima od 2, 3, 6, 9 i 12 meseci posle ugradnje implantata primenom parodontalne sonde što je obuhvatalo period nošenja privremene i definitivne metalokeramičke krunice. Merenja kliničkih indeksa, kao i dubine sulkusa su rađena u četiri pozicije (mezijalna, distalna, bukalna i oralna). Širina keratinizovane gingive je merena od sredine širine marginalne gingive do nivoa mukogingivalne granice izražena u mm, dok je dubina sulkusa merena od nivoa sredine marginalne gingive bukalno do dna sulkusa, odnosno blagog otpora na sondiranje.

Periimplantna stabilnost koštanog tkiva je merena primenom retroalveolarnih snimaka sa standardnim držačima pozicije snimka za paralelni snop zračenja neposredno nakon ugradnje implantata, 2, 6, 9 i 12 meseci po njihovoj ugradnji. Nivo marginalne kosti je određivan distancom između nivoa konekcije implanta i abatmenta i nivoa marginalne kosti mezijalno i distalno, primenom softverskog sistema (ImageJ, National Institute of Health, SAD).

11. Indeksi praćenja estetskih parametara (PES, WES)

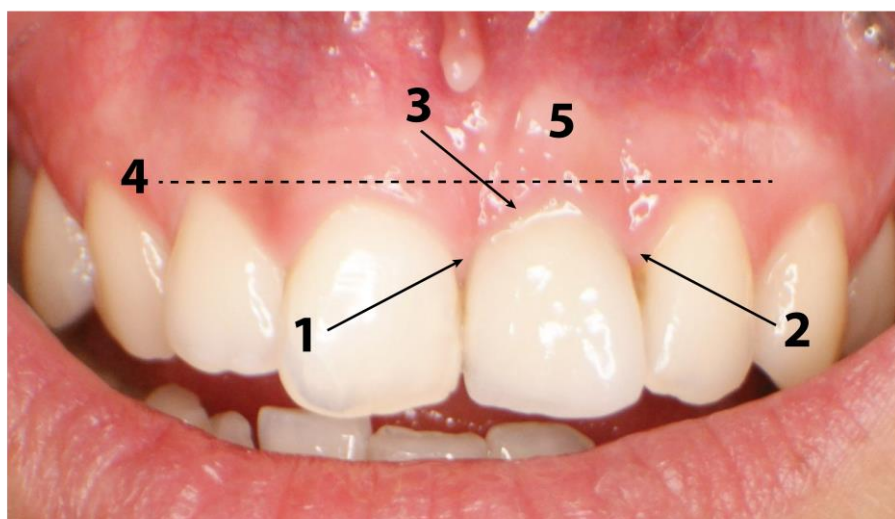
Radi dugoročnog praćenja estetskog ishoda protetske rehabilitacije na implantima korišćeni su indeksi koji su zadovoljavali sledeće kriterijume: pogodnost primene indeksa, kvalifikacija i kvantifikacija stanja periimplantnog mekog tkiva i estetskog efekta protetske rehabilitacije, definisanje nivoa kliničke prihvatljivosti i mogućnost ponovljivosti rezultata merenja.

Za procenu stanja periimplantnog tkiva u periodu nošenja privremene krunice (period od 2 meseca), kao i u toku nošenja definitivne metalokeramičke krunice na šraf (u periodu od 2, 6 i 12 meseci) korišćena su dva indeksa: Indeks stanja periimplantnog mekog tkiva, PES indeks (Pink Esthetic Score) i Indeks uspeha protetske rehabilitacije, WES indeks (White Esthetic Score), primenom kliničkog pregleda i analizom fotografije. Ovi indeksi su vrednovani pojedinačno za svaki protetski rad u predhodno iznetim vremenskim intervalima i prikazani su srednjom vrednosti za svaki praćeni parametar u okviru oba indeksa. Pored pojedinačnih analiza PES i WES prikazana je i ukupna vrednost PES/WES kao indikator ukupnog uspeha estetskog ishoda.

12. PES indeks

Na osnovu modifikacije predhodno korišćenog indeksa stanja periimplantnog tkiva po Furhauser-u i sar. (2005), korišćen je indeks stanja periimplantnog mekog tkiva po Buser-u i sar. iz 2009 (PES – pink esthetic score), sačinjen od pet varijabli:

- 1) izgled mezijalne papile,
- 2) izgled distalne papile,
- 3) zakrivljenost marginalne gingive,
- 4) nivo marginalne gingive,
- 5) izgleda konture bukalne površine, odnosno teksture i boje mekog tkiva.



Slika 21. 5 varijabli PES scor-a

Parametar stanja mezijalne i distalne papile ponaosob, vrednovan je opisno i numerički i to:

- 1) prisustvom papile u celosti (ocenjen numerički 2),
- 2) delimično prisutna papila (ocena 1), i
- 3) odsustvo papile (ocena 0).

Zakrivljenost (harmonična i disharmonična) marginalne gingive procenjivana je poređenjem sa zakrivljenošću marginalne gingive referentnog zuba procenom kao:

- 1) identična referentnoj gingivi (ocena 2),
- 2) blago izmenjena (ocena 1), i
- 3) značajno izmenjena (ocena 0).

Nivo marginalne gingive ocenjivan je poređenjem sa gingivom referentnog zuba ocenama:

- 1) identičan vertikalni nivo (ocena 2),
- 2) blago (≤ 1 mm) izmenjen nivo (ocena 1), i
- 3) značajno (≥ 1 mm) izmenjen nivo (ocena 0).

Parametar izgleda konture bukalne površine obuhvatao je 5 specifičnih parametara mekog tkiva: prisustvo, delimično prisustvo ili odsustvo konveksnog profila bukalne površine (analogno konveksitetu i konturi korena), kao i propratna boja i tekstura mukoze pomenute površine. Ovaj parametar je imao za cilj i da prikaže odsustvo ili prisustvo zapaljenske reakcije periimplantnog tkiva. Analiza ovog parametra je procenjivana ocenama na sledeći način:

- 1) svih pet parametra (kontura, boja i tekstura) su podjednaki referentnoj vrednosti (ocena 2),
- 2) kriterijum ispunjavaju dva parametra (ocena 1),
- 3) sva tri parametra značajno odstupaju od referentne vrednosti kontrolnog zuba (ocena 0).

Maksimalna zbirna ocena svih pet parametara bila je ocena 10 (5 parametara x 2 maksimalna ocena), dok je najniža klinički relevantna ocena za dalju statističku analizu bila ocena 6.

13. WES indeks

Procena WES indeksa je vršena vizuelnom procenom fotografije urađene aparatom Nikon D7100 DSLR kojim je fotografisan klinički izgled privremene i stalne krunice na implantu. WES indeks je procenjivan registrovanjem pet parametara: oblik, volumen, boja, tekstura površine i translucencija (Belser i sar 2004). U okviru analize boje, korišćen je termin – Nijansa, odnosno, jasno razlikovanje boje koja se ocenjuje (hue eng.) i okolne boje, kao i termin – Osvetljenje, odnosno, odnos kvaliteta svetlog, belog (high, light value eng.) i tamnog (dark, low value eng.). Procena je vršena deskriptivo odnosom nijanse/osvetljenja (hue/value eng.). Procena je vršena poređenjem metalokeramičke krunice na implantu sa krunicom prirodnog, referentnog zuba, iskazom o:

- 1) identičnom izgledu (ocena 2),
- 2) blagoj razlici u izgledu (ocena 1), i
- 3) značajnoj razlici u izgledu (ocena 0).

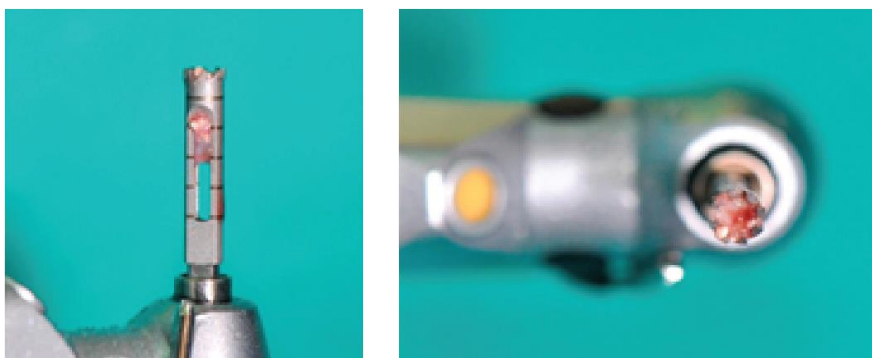
Ukupna maksimalna ocena parametra je bila 10 (5 parametara x maksimalna ocena 2).

Fotografije su urađene tako da je centralni deo fotografije odgovarao centralnom delu krunice na implantu ili kontralateralnom zubu. Kontralateralni zub za prvi premolar bio je njegov zub agonist, drugi premolar. Analiza indeksa je rađena dva puta u dva različita dana, radi isključenja nekonzistentnosti u prikupljanju podataka.

14. Histološka analiza koštanih uzoraka

Laboratorijsko istraživanje urađeno je na Institutu za bazična stomatološka istraživanja, Stomatološkog fakulteta, Univerziteta u Beogradu.

Histološka analiza uzoraka koštanog tkiva je urađena nakon biopsije centralnog dela alveolarnog grebena, koji je odgovarao, centralnom delu postekstrakcione alveole. Biopsija je rađena primenom trepan boreru unutrašnjeg promera 3,5 mm dubine od 6 mm uz istovremeno hlađenje fiziološkim rastvorom .



Slika 22. Izgled koštanog uzorka uzet trepan borerom za histološku i histomorfometrijsku analizu

Priprema tkiva za histološku analizu je obuhvatala nekoliko faza i to: fiksaciju nedekalcifikovanih uzoraka, dehidraciju, infiltraciju i kalupljenje uzoraka, sečenje i fiksiranje sekcija, bojenje. Fiksacija uzoraka je rađena u 10% puferisanom formaldehidu, a potom su dehidrirani u različitim koncentracijama etanol alkohola. Postupak infiltracije vršen je potapanjem u infiltracionu tečnost u vakuumskim uslovima, a potom su ostavljeni na temperaturi od 4 do 10°C tri dana. U infiltracionoj tečnosti uzorci su kalupljeni i polimerizovani na sobnoj temperaturi. Uzorci su mikrotomima sečeni transversalno debljine 4 μm .

Po svakom uzorku je rađeno ukupno 5 preseka. Po sečenju uzorka, urađena je njihova fiksacija i presovanje pre započinjanja procedure bojenja u trajanju od najmanje 12 sati. Bojenje uzorka je urađeno na ukupno 5 uzdužnih preseka po uzorku i to Hematoksilin-eozin metodom prema standardnoj proceduri bojenja. U cilju prikazivanja različitog stepena maturacije regenerisanog tkiva, isti broj preseka obojen je i Goldner-trihrom, Stevens blue i Van Gieson metodom bojenja, prema standardnoj proceduri bojenja.

Histološka analiza uzoraka je rađena radi deskriptivne analize kvaliteta regenerisanog tkiva 2, 4 i 9 meseci nakon primene metoda prezervacije alveolarnog grebena. Centralna sekcija svakog uzorka vrednovana je na prisustvo novoformiranog mineralizovanog tkiva, koštane srži, osteoida, vezivnog tkiva, krvnih sudova i neresorbovanog biomaterijala. Takođe je rađena i vizuelizacija različitih ćelija koštanog i vezivnog tkiva. Analizirane su panoramske fotografije sa ukupnom površinom uzorka (bar-400 μm), kao i fotografije na velikom uveličanju (bar-100 μm) sa ciljem prikazivanja ćelijske aktivnosti, maturacije tkiva i dinamike regeneracije.

15. Histomorfometrijska analiza koštanih uzoraka

Histomorfometrijska analiza je rađena na Odeljenju za histologiju i embriologiju, Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, primenom Leica stereološkog softver sistema verzija 4,3 (University Suite, Leica Microsystem, Nemačka). Histomorfometrijskom analizom je obuhvaćena kvantitativna procena uspešnosti prezervacije alvealnog grebena merenjem procentualne zastupljenosti različitih koštanih struktura, kao što su mineralizovana novoformirana kost, koštana srž, zatim procenat neresorbovanog biomaterijala, vezivnog tkiva i krvnih sudova.

Priprema koštanih uzoraka je rađena pripremom u 4% formaldehidu, pH 7,2, u trajanju od 48 sati. Nakon dekalifikacije, urađena je dehidracija uzoraka u etanol alkoholu, čiji je raspon koncentracije bio od 70 do 100%. Sekcije koštanih uzoraka debljine 4 μm urađene su u mikrotomu (Leica Microsystems SM2000R, Wetzlar, Nemačka) i pripremljene za bojenje shodno protokolu kvantifikacije pojedinog tkiva. Analiza je rađena na mikroskopskom uveličanju od 40x-400x (Leitz Labor Lux S Fluorescence Microscope, Ernst Leitz Wetzlar GMBH, Nemačka). Panoramske fotografije su urađene digitalnom kamerom (Leica DFC295, Nemačka) na uveličanju od 100x, za svaku urađenu sekciju, povezane sa kompjuterskim monitorom i mikroskopom. Od ukupno pet sekcija po uzorku, dobijena srednja vrednost se koristila za konačnu kalkulaciju unutar ispitivane grupe, predstavljajući procentualne vrednosti količine regenerisanog tkiva.

Statistička analiza je rađena u SPSS-u, softverska verzija 18,0 (SPSS, Inc. Chicago, IL, SAD). Za preliminarnu studiju korišćena je deskriptivna statistička analiza primenom hi-kvadrat testa i Man-Whitney testa. Poređenje kliničkih parametara između ispitivanih grupa je rađeno primenom Man-Whitney testa, dok su razlike unutar ispitivanih grupa analizirane Fridmanovim testom sa Wilcoxon Sign Rank post-hoc testom. Nivo značajnosti je bio 0,05.

Za statističku analizu kontrolisane kliničke studije, Fridmanovim testom sa Wilcoxon Sign Rank post-hoc testom testirane su unutargrupne razlike kod svih parametara sa različitim vremenskim intervalima. Zavisnost uzoraka mezijalno i distalno pri radiološkoj analizi testirana je Mann-Whitney testom. Jednofaktorska ANOVA sa ponovljenim merenjima uz primenu Tucky post-hoc testa je korišćena za analizu između ispitivanih grupa za demografske podatke i promene vertikalne i horizontalne dimenzije, za kliničke karakteristike regenerisane regije, stabilnosti periimplantnog mekog i koštanog tkiva i indeksa PES i WES. Rezultati histomorfometrijske analize su testirani primenom dvofaktorske ANOVA-e i primenom Tucky post-hoc testom sa 95% značajnosti.

1. Preliminarna studija

Rezultati preliminarne studije pokazuju homogenost ispitivanih grupa bez značajnih statističkih razlika u demografskim karakteristikama ispitanika i karakteristikama operativne regije (Tabela 2).

Tabela 2. Karakteristike pacijenata i hirurške intervencije

Parametri	GRUPA		
	konus	konus + membrana	p
n	11	9	NS
Starost (god)	49±15	46±13	NS
M/Ž (n)	5/6	3/6	NS
Pušač/nepušač (n)	4/7	5/6	NS
Dijagnoza (n)			
A/B/C/D	2/6/2/1	2/3/1/3	NS
Implanti			
3,5a x11b	5	5	NS
4,0a x11b	6	4	NS

n broj pacijenata, M muškarci, F žene, A parodontopatija, B gangrena zuba, C hronična periapikalna lezija, D fraktura korena, a dijametar implantata (mm), b dužina implantata (mm)

Analiza implantne stabilnosti je pokazala statistički značajnu razliku unutar grupe konus + membrana, u kojoj je vrednost RFA bila značajno veća 12 nedelja posle ugradnje implantata u poređenju sa primarnom implantnom stabilnosti. Nasuprot tome, značajna razlika nije registrovana u grupi u kojoj je primenjen samo konus (Tabela 3). Značajna razlika u implantnoj stabilnosti nije zabeležena ni poređenjem razlika između dve ispitivane grupe (Tabela 3).

Tabela 3. Vrednosti RFA izražene u ISQ vrednostima u opservacionom periodu od 12 nedelja

Nedelje	GRUPA		
	konus	konus + membrana	pa
0	66,6 ± 6,2	69,4 ± 5,9	NS
3	66,4 ± 4,9	66,6 ± 5,7	NS
6	68,1 ± 4,9	71,3 ± 4,6	NS
8	70,5 ± 5,2	73,9 ± 4,5	NS
12	74,3 ± 6,4	76,4 ± 5,4*	
p ^b	NS	0,01	

Vrednosti prikazane kao srednje ± SD, Fridman test *p<0.05 0 vs. 12-ta nedelja;

Indeks krvarenja se nije značajno razlikovao u opservacionom periodu između ispitivanih grupa, dok je značajna razlika u vrednostima Mombelli plak indeksa zabeležena između ispitivanih grupa u trećem mesecu nakon ugradnje implantata (Tabela 4).

Tabela 4. Indeks krvarenja i plak indeks (Mombelli) u opservacionom periodu od 12 meseci

Mesec	Indeks krvarenja			Plak indeks		
	konus	konus + membrana	pa	konus	konus + membrana	pa
2	0,10 ± 0,31	0,13 ± 0,35	NS	0,20 ± 0,63	0,38 ± 0,74	NS
3	0,40 ± 0,52	0,48 ± 0,52	NS	0,25 ± 0,53	0,50 ± 0,46†	0,045
6	0,20 ± 0,32	0,33 ± 0,54	NS	0,30 ± 0,68	0,50 ± 0,76	NS
9	0,60 ± 0,52	0,63 ± 0,52	NS	0,20 ± 0,42	0,38 ± 0,52	NS
12	0,40 ± 0,52	0,25 ± 0,36	NS	0,20 ± 0,42	0,25 ± 0,46	NS
p ^b	NS	NS		NS	NS	

Vrednosti prikazane kao srednje ± SD. Man Whiteny test † p< 0,05 za konus vs. konus + membrana

Širina keratinizovane gingive je bila značajno redukovana od 3. opservacionog meseca, u grupi kod kojih je korišćen konus sa membranom u odnosu na grupu u kojoj je korišćen samo konus. Razlika u širini keratinizovane gingive nije zabeležena unutar ispitivanih grupa (Tabela 5).

Značajna razlika u dubini periimplantnog sulkusa postojala je 9. i 12. meseca posle ugradnje implantata kada je ovaj parametra poređen između ispitivanih grupa. Unutargrupno poređenje je pokazalo statistički značajnu razliku u obe ispitivane grupe sa značajnim povećanjem dubine sulkusa 12 meseci u odnosu na 2 meseca posle ugradnje implantata (Tabela 5).

Tabela 5. Širina keratinizovane gingive i dubina sulkusa

Meseci	Keratinizovana gingiva (mm)			Dubina periimplantnog sulkusa(mm)		
	konus	konus + membrana	pa	konus	konus + membrana	pa
2	3,6 ± 1,0	3,0 ± 1,1		2,4 0 ± 0,71	1,80 ± 0,63	NS
3	3,8 ± 0,9	2,9 ± 0,7†	0,047	2,40 ± 0,84	2,00 ± 1,11	NS
6	3,9 ± 1,0	2,8 ± 0,8†	0,035	2,31 ± 0,97	2,20 ± 1,07	NS
9	3,7 ± 0,9	2,7 ± 0,8†	0,013	2,88 ± 0,68	2,29 ± 0,35*†	0,03
12	3,7 ± 0,9	2,7 ± 0,9†	0,011	2,85 ± 0,65	2,20 ± 0,21*†	0,04
p	NS	NS		0,032	0,048	

Vrednosti prikazane kao srednje ±SD. Keratinizovana gingiva Man Whitey test *p < 0,05 konus vs. konus + membrana; dubina periimplantnog sulkusa unutar grupe Fridman test *p < 0,05 12-tog meseca

Značajna promena nivoa marginalne periimplantne kosti nije zabeležena kako između tako i unutar ispitivanih grupa u observacionom periodu od 12 meseci (Tabela 6).

Tabela 6. Nivo periimplantnog koštanog tkiva u opservacionom periodu od 12 meseci

Meseci	GRUPA					
	konus		konus + membrana		pa	
	Mezijalno(mm)	Distalno(mm)	Mezijalno(mm)	Distalno(mm)		
2	0,7 ± 0,7	0,6 ± 1,2	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9		NS
6	0,9 ± 0,7	1,2 ± 1,1	1,3 ± 0,9	1,4 ± 1,1		NS
9	1,0 ± 0,5	1,2 ± 1,0	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,4		NS
12	1,3 ± 0,7	1,6 ± 1,0	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,2		NS
p ^b	NS	NS	NS	NS		NS

Vrednosti prikazane kao srednje ± SD

2. Kontrolisana komparativna studija

2.1. Preoperativna analiza

Dobijeni rezultati komparativne analize uspešnosti implantološke rehabilitacije u prethodno regenerisanoj postekstrakcionoj alveoli, u opservacionim periodima zarastanja od 2, 4 i 9 meseci, pokazala su homogenost ispitivanih grupa, između kojih nije pokazana statistički značajna razlika u demografskim i praćenim kliničkim parametrima od značaja za planirani terapijski postupak i izbor implantata (Tabela 7). Iz ispitivanja su isključena ukupno 3 pacijenta koji nisu ispunjavali principe uključivanja u studiju zbog naknadne ugradnje većeg broja implantata, tako da je ukupan broj pacijenata po grupama prikazan u tabeli 7.

S tim u vezi, u tabeli 2 prikazana je procena estetskog rizika na osnovu parametara ITI konsenzus grupe. Ovom procenom je pokazan visok stepen očekivanja estetske rehabilitacije pacijenata kod kojih je registrovan podjednak nivo morfologije koštanog i mekog tkiva alveolarnog grebena, sa nešto većim procentom srednje izražene zakrivljenosti i debljine biotipa gingive. Kod najvećeg broja pacijenata je registrovana srednja visina linije osmeha kao i veća zastupljenost intaktnih zuba agonista u odnosu na restaurirane. Takođe, učestalost trouglastog ili četvorouglastog oblika krunice zuba je bio podjednak (Tabela 8).

Tabela 7. Demografski podaci i klinički parametri

Parametri (x ± SD)	INTERVAL PRAĆENJA			
	2 meseca	4 meseca	9 meseci	p
N	28	30	29	NS
pol m/ž	12/16	14/16	15/14	NS
godine života	51 ± 11	54 ± 9	49 ± 15	NS
pušač DA/NE	17/11	11/19	18/11	NS
Dijagnoza:				
parodontopatija	6	9	5	NS
nekroza/gangrena pulpe	9	10	9	NS
prelom korena	6	6	8	NS
hronični parodontitis	7	5	7	NS
Karakteristike implantata				
dijametar (3,5/4,0 mm)	12/16	16/14	11/18	NS
dužina (11 mm)	28	30	29	NS
dužina (9 mm)	8	5	6	NS
Pozicija ugradnje				
Sekutići	10	12	11	NS
Očnjak	7	6	9	NS
Premolari	11	12	9	NS

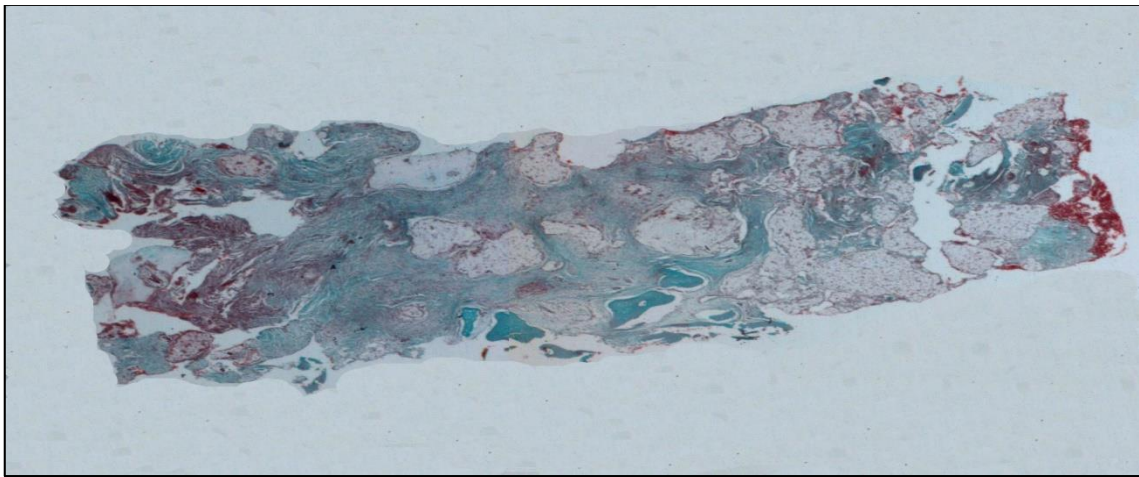
Tabela 8. Procena estetskog rizika

Parametri	INTERVAL PRAĆENJA		
	2 meseca	4 meseca	9 meseci
N	28	30	29
PACIJENTOVA OČEKIVANJA	VISOKA	VISOKA	VISOKA
VISINA LINIJE OSMEHA niska/srednja/visoka	10/11/7	10/12/8	10/14/5
BIOTIP GINGIVE			
1. zakrivljenost niska/srednja/visoka	9/10/9	10/12/8	8/12/9
2. debljina niska/srednja/visoka	9/10/9	10/12/8	9/13/7
OBLIK KRUNICA truglast/četvrtast	12/16	16/14	13/16
STATUS ZUBA AGONISTA restauriran/intaktan	9/19	11/19	6/23
ŠIRINA BEZUBOG GREBENA mala/srednja/visoka	4/17/7	6/19/5	3/20/5
ANATOMIJA MEKOG TKIVA	INTAKTNO	INTAKTNO	INTAKTNO
VISINA PRIPOJNE GINGIVE (mm)	7,5 ±2,66	6,21 ±4,12	8,62 ±2,62

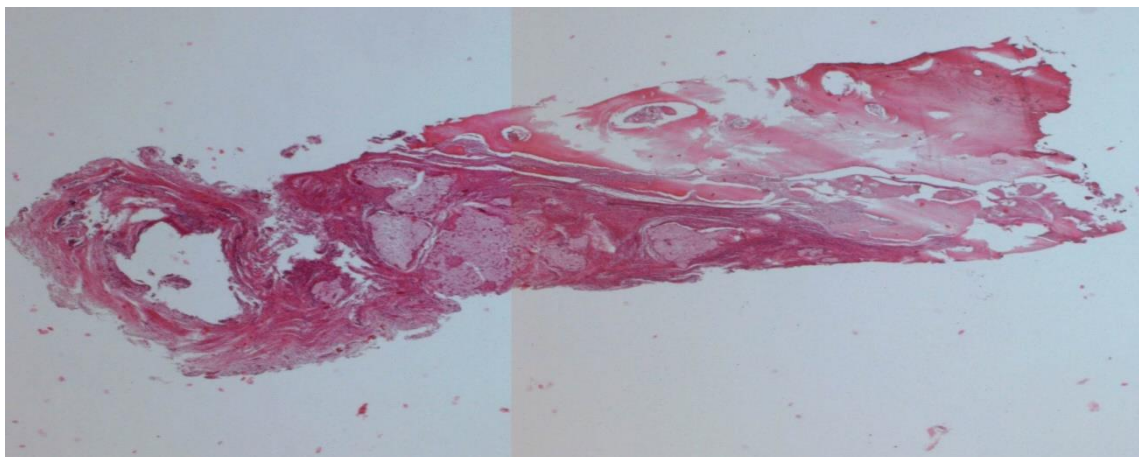
2.2. Histološka i histomorfometrijska analiza

Histološka analiza panoramskih prikaza uzoraka koštanog tkiva posle 2 meseca prezervacije je pokazala prisustvo neresorbovanih zona materijala kako u perifernom tako i u centralnom delu uzorka. Na perifernim delovima uzorka prisutna su ostrvca novoformiranog koštanog tkiva. Veća količina vezivnog tkiva je registrovana u centralnim i cervikalnim delovima uzorka (Slika 23).

Nakon prezervacije postekstrakcione alveole u opservacionom periodu od 4 meseca, na panoramskoj fotografiji se uočavaju šire zone novoformirane kosti i to u perifernim i apikalnim delovima uzorka, dok je u centralnom delu uglavnom prisutan neresorbovani materijal i vezivno tkivo, koje je prisutno i u cervikalnom delu uzorka. U zonama novoformirane kosti, registrovani su i novi krvni sudovi i kolageno vezivno tkivo (Slika 24).



Slika 23. Panoramski izgled uzorka kosti posle prezervacije grebena od 2 meseca. Goldner-trichrome, bar-400 μ



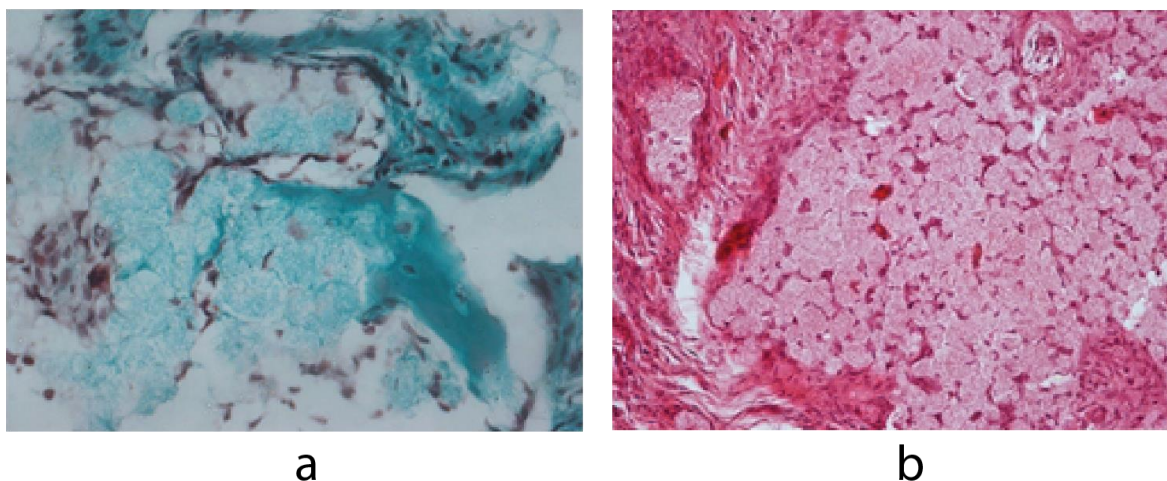
Slika 24. Panoramski izgled uzorka kosti posle prezervacije grebena od 4 meseca. HE, bar-400 μ

Histološka analiza uzoraka kosti uzetih posle 9 meseci prezervacije je pokazala znatnu količinu novoformirane kosti lokalizovane u svim delovima uzorka. Strukturalno, deblja trabekularna kost je bila prisutna periferno i apikalno, dok su tanja trabekularna kost i spongiozna kosti uočene centralno (Slika 25).



Slika 25. Panoramski izgled uzorka kosti posle prezervacije grebena od 9 meseci. Stevenel's blue i van Gieson's picro fuchsin, bar-400 μ .

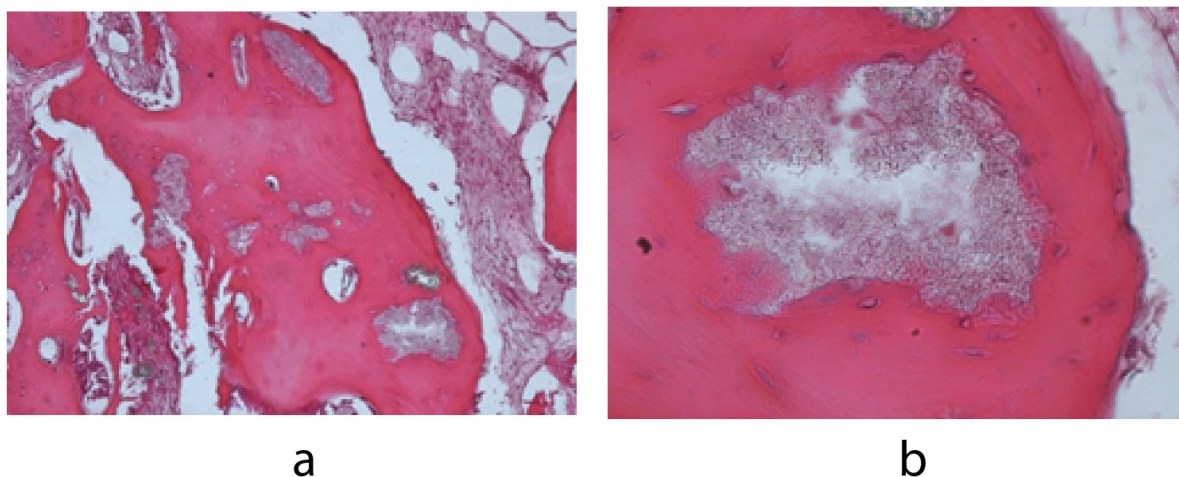
Histološkom analizom uzoraka uzetih nakon 2 meseca prezervacije uočavaju se zone neresorbovanog materijala sa mikro i makro poroznom strukturom, u čijoj se strukturi uočava ćelijska infiltracija i tanko vezivno tkivo. U direktnom kontaktu sa materijalom vide se i strukture novoformiranih ostrvaca kosti, kao i zgušnjavanje kolagenog vezivnog tkiva. Unutar materijala se vide zone sa novoformiranim krvnim sudovima i aktivnim makrofagima (Slike 26a, 26b).



Slika 26. Dva meseca prezervacije.

a) Stvaranje novoformiranog nezrelog koštanog tkiva unutar poroznog sistema β TKF; uočavaju se aktivni osteoblasti, osteociti, granule materijala i stvaranje spongiozne kosti. Goldner-trichrome, bar-100 μ ; b) 2 meseca prezervacije. Granule neresorbovanog poroznog materijala sa ćelijskom i vezivno tkivnom inkorporacijom unutar poroznog sistema; uočavaju se aktivni osteoklasti unutar materijala, novoformirani krvni sudovi u vezivnom tkivu, kao i kolagena vlakna sa ćelijskom infiltracijom. HE, bar-100 μ .

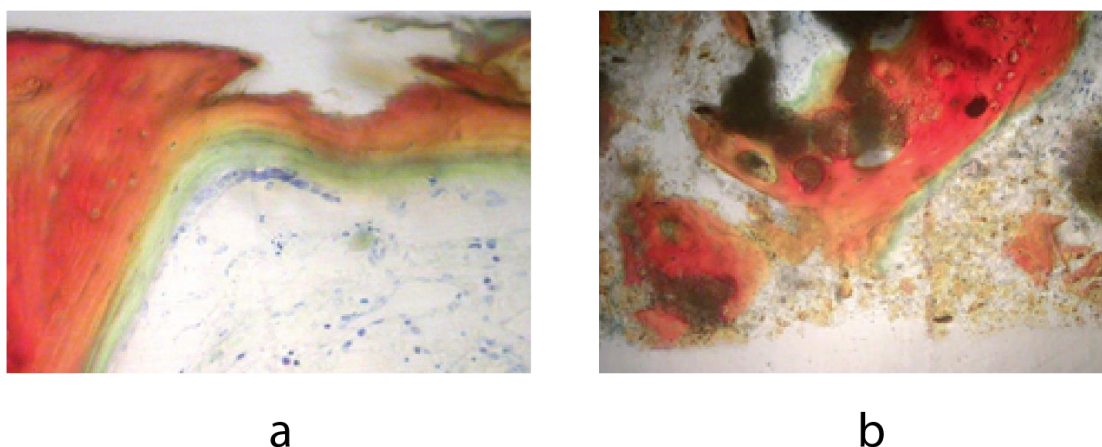
Histološka analiza je pokazala da je 4 meseca posle primene β TKF za prezervaciju alveolarnog grebena prisutno mlado, mineralizovano, novoformirano koštano tkivo koje ima tendenciju stvaranja trabekularne kosti. Neresorbovane partikule materijala β TKF su inkorporirane unutar mineralizovane novoformirane kosti, bez ćelijske infiltracije i vezivnog tkiva. Uočava se i proces razgradnje materijala β TKF. Takođe, uočavaju se novoformirani krvni sudovi unutar vezivnog tkiva (Slike 27a, 27b).



Slika 27. Četiri meseca prezervacije.

- a) Zadebljala trabekularna novoformirana kost sa inkorporiranim materijalom β TKF, novoformiranim krvnim sudovima i ćelijski infiltriranim vezivnim tkivom. HE, bar-100 μ ; b) Prisutna hemijska disolucija β TKF, granule koje su dobro inkorporirane u novoformirano koštano tkivo. HE, bar-100 μ .

Opservacioni period zarastanja od 9 meseci, pokazao je vremenski period formiranja mineralizovane nove kosti koja se karakteriše iregularnim oblikom i pozicijom lakuna osteocita, koje ne odgovaraju strukturi lamelarne kosti. Novoformirano koštano tkivo je trabekularne strukture i povezanosti. Takođe uočavaju se i zone aktivnih osteoblasta koji produkuju prvo koštano tkivo – osteoid. Zarastanje postekstrakcione rane primenom prezervacije, u vremenskom periodu od 9 meseci, pokazalo je da su neresorbovane granule β TKF i dalje prisutne, ali u fazi hemijske razgradnje i resorpcije, dobro inkorporirane u novoformirano tkivo bez vezivno tkivne inkapsulacije (Slika 28a, 28b).



Slika 28. Devet meseci prezervacije.

a) Različita maturacija novoformiranog koštanog tkiva (crvena boja) sa aktivnim, kuboidnim, palisadno postavljenim osteoblastima koji produkuju osteoidno tkivo (zeleno boja). Uočava se prisustvo spongiozne kosti, slabije infiltrirano ćelijama sa tankim kolagenim vlaknima. Stevenel's blue i van Gieson's picro fuchsin, bar-100 μ ; b) Materijal u fazi hemijske razgradnje dobro inkorporiran u novoformirano koštano tkivo, osteoidno tkivo i spongioznu kost. Stevenel's blue i van Gieson's picro fuchsin, bar-100 μ .

Rezultati histomorfometrijske analize pokazuju značajno veću količinu mineralizovanog koštanog tkiva posle 9 meseci u odnosu na kvantitet registrovan nakon 2 i 4 meseca, kao i posle 4 u odnosu na 2 meseca zarastanja. Kada je u pitanju merenje zastupljenosti koštane srži (spongiozne), razlika je uočena između 9 i 4, kao i 9 i 2 meseca zarastanja. Takođe, statistički značajna razlika je registrovana i između 2 i 4 meseca, sa kvantitativno više kosti u dužem periodu zarastanja od 4 mesececa. Resorpcija β TKF je bila najznačajnija posle 9 meseci i statistički se značajno razlikovala u odnosu na količinu neresorbovanog materijala posle 2 i 4 meseca zarastanja. Interesantan je nalaz koji pokazuje značajnu razliku u resorpciji biomaterijala i između 2 i 4 mesececa, pri čemu je količina biomaterijala bila značajno manja u opeservacionom periodu od 4 u odnosu na 2 meseca. Kvantitativna zastupljenost krvnih sudova je bila značajno veća u ranoj fazi zarastanja od 2 i 4 meseca u odnosu na 9 meseci. Statistički značajna promena u kvantitetu fibroznog tkiva je pokazala statistički

najveću zastupljenost fibroznog tkiva u grupi od 9 meseci zarastanja u odnosu na druge dve opservacione grupe (Tabela 9). Nadalje, statistička analiza unutar grupa je pokazala da je u okviru grupa od 2 i 4 meseca zarastanja prisutno značajno više spongiozne kosti u odnosu na mineralizovanu kost i partikule neresorbovanog materijala. Značajno manje β TKF registrovano je i u grupi od 4 meseca u odnosu na procenat novoformirane mineralizovane kosti. U grupi pacijenata sa zarastanjem od 9 meseci registrovan je podjednak procenat spongiozne i mineralizovane kosti. Značajno manji procenat krvnih sudova u odnosu na ukupnu zapreminu fibroznog tkiva uočen je u grupi pacijenata kod kojih je bilo prisutno najduže zarastanje od 9 meseci (Tabela 9).

Tabela 9. Histomorfometrijska analiza (%)

PARAMETRI	INTERVAL PRAĆENJA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	p<0.005
N	28	30	29	NS
1. Mineralizovana kost	26,10 ± 11,98	30,23 ± 9,16	43,85 ± 14,55	4 vs 9 2 vs 9 2 vs 4
2. Koštana srž	45,37 ± 13,42	50,03 ± 12,20	39,20 ± 11,65	9 vs 2 9 vs 4 4 vs 2
3. Materijal	24,62 ± 3,8	15,62 ± 5,63	10,10 ± 6,95	9 vs 2 9 vs 4 4 vs 2
4. Fibrozno tkivo	1,70 ± 1,18	1,32 ± 0,87	5,40 ± 4,40	9 vs 2 9 vs 4
5. Krvni sudovi	2,21 ± 1,33	2,80 ± 2,22	1,45 ± 1,05	9 vs 2 9 vs 4
p<0.005	2 vs 1 2 vs 3	2 vs 1 2 vs 3 1 vs 3	3 vs 1 3 vs 2 4 vs 5	

2.3. Klinički parametri prezervacije alveolarnog grebena

Komparativna analiza kliničkih karakteristika mekog tkiva posle prezervacije postekstrakcione alveole u estetskoj regiji nije pokazala statistički značajnu razliku u brzini epitelizacije u sva tri ispitivana vremena. U proseku, period epitelizacije je iznosio oko 3 nedelje. Statistički značajna razlika je registrovana prilikom probe otpornosti na sondiranje kosti u centralnom delu alveole pri čemu je značajno tvrđa kost registrovana nakon 9 meseci, značajno fleksibilnija kosti nakon 4 meseca i značajno mekša kost nakon 2 meseca zarastanja. Takođe, otpornost koju je pružala kost prilikom trepanacije, odnosno uzimanja uzorka za histomorfometrijsku analizu je bila značajno manja posle 2 i 4 meseca u odnosu na period od 9 meseci zarastanja. Imajući u vidu stepen resorpcije biomaterijala, vidljivost partikula neresorbovanog materijala je bila statistički značajno veća kako u 2., tako i u 4. mesecu zarastanja u odnosu na 9 meseci. Sličan statistički odnos je bio registrovan i prilikom analize kontinuiteta novoformiranog koštanog tkiva sa nativnom kosti alveolarnog grebena (Tabela 10).

Tabela 10. Kliničke karakteristike košanog i mekog tkiva na mestu ugradnje implantata

KARAKTERISTIKE	INTERVAL PRAĆENJA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	p
N	28	30	29	NS
Epitelizacija (dan)	21,3 ± 3,22	19,57 ± 2,82	19,10 ± 4,70	NS
Vidljivost granula prilikom ugradnje implantata (DA/NE)	28/0	28/2	13/16	<0,05 9vs2 9vs4
Kontinuitet sa nativnom kosti				
DA	10	19	29*	<0,05 9vs2 9vs4
NE	18	11	0	
Fibrozne priraslice				
DA	10	11	8	
NE	18	19	21	NS
Prisustvo gnojnog sadržaja				
DA	0	0	0	
NE	28	30	29	NS
Otpornost na trepanaciju				
Smanjena	28	21	8*	<0,05 9vs4 9vs2
Slična kosti	0	9	21	
Otpornost na sondiranje				
Tvrda	0	9	20*	
Fleksibilna	8	18*	7	
Mekana	20*	3	2	<0,05
Smanjenje pripojne gingive				
DA	0	0	0	
NE	28	30	29	NS

ANOVA Tucky post hoc test *p < 0.05

*statistička značajnost

Analiza dimenzionih promena alveolarnog grebena posle primene β TKF + Kol-1 neposredno nakon ekstrakcije zuba je pokazala da je u estetskoj regiji prisutna značajna resorpcija širine alveolarnog grebena u cervikalnom delu alveole 9 meseci nakon primene materijala u odnosu na širinu alveole neposredno posle vađenja zuba, što nije bio slučaj sa 2 i 4 meseca zarastanja. Međutim, značajna razlika u redukciji širine alveolarnog grebena nije pokazana između tri različita vremenska intervala zarastanja. Promena vertikalne dimenzije, odnosno visine alveolarnog grebena nije bila statistički značajno različita između kako unutar tako i između ispitivanih grupa (Tabela 11).

Tabela 11. Dimenzione promene alveolarnog grebena

PARAMETRI (mm)	INTERVAL PRAĆENJA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	p
Horizontalna dimenzija				
Preoperativno	8,23 ± 1,34	7,55 ± 2,22	8,45 ± 3,10	NS
Postoperativno	7,67 ± 2,92	6,78 ± 1,87	6,20 ± 1,44	NS
p	NS	NS	<0,05	
Vertikalna dimenzija (oralno)				
Preoperativno	3,21 ± 1,45	3,83 ± 1,12	3,33 ± 1,34	NS
Postoperativno	3,02 ± 1,00	3,54 ± 1,75	3,66 ± 1,69	NS
p	NS	NS	NS	
Vertikalna dimenzija (bukalno)				
Preoperativno	3,36 ± 1,29	3,57 ± 1,48	3,19 ± 1,37	NS
Postoperativno	3,88 ± 1,55	3,39 ± 1,21	3,66 ± 1,71	NS
p	NS	NS	NS	

Fridman test *p<0.005 9 meseci horizontalna dimenzija preoperativno vs. postoperativno

2.4. Analiza stabilnosti implantata

Analiza implantne stabilnosti, u opservacionom periodu od 12 nedelja, odnosno u toku restauracije privremenom krunicom, pokazala je statistički značajno veću stabilnost unutar grupe od 9 meseci zarastanja, i to u 12 nedelji u odnosu na 3 nedelju restauracije. Iako je trend povećanja vrednosti rezonantne frekvencije, odnosno implantne stabilnosti, proporcionalan vremenskom praćenju od 12 meseci u sve tri ispitivane grupe, statistička značajnost ipak nije registrovana izuzev u predhodno pomenutom slučaju. Takođe, značajna razlika nije registrovana ni međugrupnim poređenjem (Tabela 12). U sve 3 grupe zabeleženi su padovi vrednosti ISQ od primarne stabilnosti do 3. nedelje dok su od 3. do 6. nedelje zabeležene veće vrednosti ISQ u odnosu na primarnu stabilnost.

Tabela 12. Vrednosti RFA izražene u ISQ u opservacionom periodu od 12 nedelja

NEDELJE	GRUPE			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	pa
0	66,6 ± 5,2	68,4 ± 4,8	68,7 ± 6,3	NS
3	64,6 ± 3,3	65,2 ± 5,5	66,1 ± 3,4	NS
6	69,9 ± 6,2	67,5 ± 5,9	70,3 ± 7,6	NS
8	71,4 ± 6,7	70,3 ± 6,4	72,5 ± 5,5	NS
12	74,8 ± 5,2	72,7 ± 6,1	75,42 ± 4,6	NS
pb	NS	NS	0,05	

Vrednosti prikazane kao srednje ± SD. Fridman test *p<0.05 0 vs. 12-ta nedelja

2.5. Analiza stabilnosti periimplantnog tkiva

Statistički značajna razlika registrovana je u 12. mesecu opservacije, kada je značajno veći indeks krvarenja uočena u grupi sa 9 meseci zarastanja u odnosu na grupu sa 4 meseca. Takođe u istom opservacionom vremenu, značajno više plaka registrovano je u grupama sa 2 i 4 meseca u odnosu na vrednosti plak indeksa u grupi sa 9 meseci zarastanja (Tabela 13).

Tabela 13. Indeks krvarenja i plak indeks (Mombelli) u opservacionom periodu od 12 meseci

MESEC	GRUPE			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	pa
Indeks krvarenja				
2	0,55 ± 0,81	0,33 ± 0,25	0,45 ± 0,55	NS
3	0,60 ± 0,65	0,50 ± 0,75	0,45 ± 0,30	NS
6	0,45 ± 0,42	0,40 ± 0,25	0,30 ± 0,35	NS
9	0,55 ± 0,72	0,63 ± 0,65	0,50 ± 0,35	NS
12	0,46 ± 0,73	0,65 ± 0,20	0,25 ± 0,15*	0,05
pb	NS	NS	NS	
Plak indeks				
2	0,30 ± 0,45	0,40 ± 0,74	0,35 ± 0,30	NS
3	0,35 ± 0,55	0,50 ± 0,46	0,25 ± 0,75	NS
6	0,35 ± 0,68	0,45 ± 0,76	0,30 ± 0,45	NS
9	0,40 ± 0,63	0,30 ± 0,46	0,20 ± 0,45	NS
12	0,55 ± 0,25	0,25 ± 0,35	0,15 ± 0,25*	0,05
pb	NS	NS	NS	
Vrednosti prikazane kao srednje ± SD. ANOVA Tucky post hoc test *p<0,05: 9 vs. 2 i 4 meseca plak indeks, 9 vs. 2 i 4 meseca indeks krvarenja				

Širina keratinizovane gingive se nije značajno razlikovala između ispitivanih grupa. S druge strane, dubina periimplantnog tkiva se statistički značajno razlikovala u 12. mesecu posle ugradnje implantata i bila je značajno veća u grupi pacijenata kod kojih je zarastanje trajalo 2 meseca u odnosu na grupe pacijenata sa dužim vremenom zarastanja. Broj recesija gingive je bio nizak i podjednak u svim ispitivanim grupama (Tabela 14).

Tabela 14. Stanje periimplantnog mekog tkiva u opservacionom periodu od 12 meseci

MESEC	GRUPE			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	pa
Keratinizovana gingiva				
2	3,50 ± 0,90	4,30 ± 0,55	3,65 ± 1,35	NS
3	4,00 ± 0,85	4,50 ± 1,45	3,25 ± 1,30	NS
6	3,45 ± 0,92	4,45 ± 1,55	4,35 ± 0,85	NS
9	4,55 ± 1,15	3,23 ± 0,95	4,50 ± 1,55	NS
12	4,40 ± 0,75	3,65 ± 1,20	3,75 ± 0,70	NS
pb	NS	NS	NS	
Dubina periimplantnog sulkusa				
2	2,30 ± 0,25	2,40 ± 0,30	2,35 ± 0,30	NS
3	2,55 ± 0,30	2,50 ± 0,60	2,25 ± 0,75	NS
6	2,85 ± 0,40	2,45 ± 1,70	3,30 ± 0,85	NS
9	3,40 ± 0,65	2,30 ± 0,25	2,20 ± 0,20	NS
12	3,85 ± 0,25	2,25 ± 0,30	2,15 ± 0,15*	0,05
pa	NS	NS	NS	
broj recesija	3	2	2	
Vrednosti prikazane kao srednje ± SD. ANOVA Tucky post hoc test *p<0,05: 9 vs. 2 i 4 meseca				

Analiza resorpcije marginalne periimplantne kosti nije pokazala statistički značajnu promenu između i unutar ispitivanih grupa (Tabela 15).

Tabela 15. Nivo periimplantnog koštanog tkiva u opservacionom periodu od 12 meseci

MESECI	GRUPE						pa
	2 MESECA		4 MESECA		9 MESECI		
	M	D	M	D	M	D	
2	0,7 ± 0,7	0,6 ± 1,2	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	NS
6	0,9 ± 0,7	1,2 ± 1,1	1,3 ± 0,9	1,4 ± 1,1	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	NS
9	1,0 ± 0,5	1,2 ± 1,0	1,1 ± 0,6	1,1 ± 0,4	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	NS
12	1,3 ± 0,7	1,6 ± 1,0	1,4 ± 0,6	1,8 ± 0,2	0,8 ± 0,7	0,9 ± 0,9	NS
pb	NS	NS	NS	NS	NS	NS	

Vrednosti prikazane kao srednje ± SD, M: mezijalno, D: distalno

2.6. Rezultati analize protetskih parametara

Protetski parametri od značaja za postizanje uspešne estetske restauracije vrednovani su, prvo, postizanjem efekata primenom privremene krunice, odnosno privremene restauracije, a potom komparativnom analizom protetskih parametara nošenjem definitivne metalokeramičke krunice retinirane na implant šrafom.

Kada je u pitanju procena parametara u toku dvomesečnog nošenja privremene krunice, ukupna vrednost PES i WES se nije značajno menjala poređenjem ovih vrednosti između grupa. Srednja ukupna vrednost PES/WES je iznosila 7,05 (± 1,7), 7,5 (± 1,8) i 7,4 (± 1,8), u sve 3 grupe. Nešto veće vrednosti u bodovanju ukupnih parametara zabeležene su u grupi pacijenata, kod kojih je zarastanje postekstrakcione alveole praćeno 4 meseca (Tabela 16).

Tabela 16. Estetska procena PES i WES nakon 2 meseca nošenja šrafom retinirane privremene krunice (x ± SD)

SKALA	VREME ZARASTANJA ALVEOLARNOG GREBENA			pa
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	
PES	7,4 ± 2,1	7,7 ± 1,4	8,0 ± 1,7	NS
WES	6,7 ± 1,3	7,3 ± 2,2	6,8 ± 1,9	NS
Ukupno PES/WES	7,05 ± 1,7	7,5 ± 1,8	7,4 ± 1,8	NS



a



b

Slika 29. Radiografski i klinički prikaz PES i WES šrafom retinirane privremene krunice na poziciji zuba 21

a) PES		b) WES	
1. mezijalna papila	2	1. Forma	2
2. distalna papila	2	2. Volumen/kontura	2
3. zakrivljenost mukoze	2	3. Boja	1
4. tekstura i boja mekog tkiva	2	4. Translucencija/karakterizacija	0
5. nivo mukoze	2	5. Tekstura površine	1
UKUPAN PES	10	UKUPAN WES	6



a



b

Slika 30. Radiografski prikaz šrafom retinirane privremene krunice na poziciji zuba 14

a) PES		b) WES	
1. mezijalna papila	2	1. Forma	2
2. distalna papila	1	2. Volumen/kontura	2
3. zakrivljenost mukoze	2	3. Boja	1
4. tekstura i boja mekog tkiva	2	4. Translucencija/karakterizacija	0
5. nivo mukoze	2	5. Tekstura površine	1
UKUPAN PES	9	UKUPAN WES	6

Rezultati analize protetskih parametara su prikazani u tabelama 17, 18, 19, 20 i 21 kao srednje vrednosti estetske procene periimplantnog mekog tkiva (PES) i estetske procene izgleda metalokeramičke krunice (WES).

Srednja ukupna vrednost PES je iznosila $9,3 (\pm 1,2)$, $8,9 (\pm 1,8)$ i $7,6 (\pm 1,2)$, za 2, 4 i 9 meseci zarastanja, odnosno ukupna srednja vrednost za sve tri grupe $8,6 \pm 1,6$. Značajno veća razlika ukupne vrednosti PES registrovana je između grupa od 9 i 2 meseca zarastanja (Tabela 17). Srednja vrednost PES za grupu od 2 meseca opterećenja, kretala se u intervalu od $8,1 (\pm 0,4)$ do $8,6 (\pm 1,4)$, za grupu pod 6 meseci u intervalu od $6,4 (\pm 0,4)$ do $9,5 (\pm 1,2)$ i za grupu od 12 meseci, gde su pokazane najviše vrednosti, u intervalu od $8,0 (\pm 0,6)$ do $9,8 (\pm 1,7)$. Značajna razlika je registrovana između 9 vs. 4 i 9 vs. 2 meseca zarastanja (Tabela 17).

Tabela 17. Estetska procena periimplantnog mekog tkiva (PES) nakon 2, 6 i 12 meseci nošenja šrafom retinirane definitivne krunice ($x \pm SD$)

INTERVAL PRAĆENJA	VREME ZARASTANJA ALVEOLARNOG GREBENA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	pa
2 meseca	$8,6 \pm 1,4$	$8,1 \pm 0,4$	$8,5 \pm 1,7$	NS
6 meseci	$9,5 \pm 1,2$	$9,3 \pm 1,5$	$6,4 \pm 0,4$	0,05
12 meseci	$9,8 \pm 1,7$	$9,4 \pm 1,4$	$8,0 \pm 0,6$	0,05
p	NS	0,05	0,05	
UKUPNO	$9,3 \pm 1,2$	$8,9 \pm 1,8$	$7,6 \pm 1,2$	0,05

ANOVA Tucky post hoc test * $p < 0,05$ ukupno: 9 vs. 2 meseca zarastanja; Fridman test * $p < 0,05$: 6 vs 12 meseci praćenja; ANOVA Tucky post hoc test * $p < 0,05$: 9 vs. 2, 9 vs. 4 meseca zarastanja

Dobijeni rezultati su pokazali da je najveća srednja vrednost registrovana za parametre nivoa i zakrivljenosti marginalne gingive, dok su vrednosti za procenu boje i teksture mukoze, kao i konveksiteta juga alveolaria pokazale najniže vrednosti estetske procene, kako u grupi od 2 meseca, tako i u grupi od 4 meseca zarastanja. Međutim, u grupi u kojoj je zarastanje trajalo 9 meseci, svi praćeni parametri su pokazali neznatna međusobna odstupanja i stabilne vrednosti PES-a. Vrednosti dobijene analizom prisustva interdentalnih papila su pokazale manja odstupanja u njihovoj morfologiji u sve tri ispitivane grupe (Tabela 18).

Tabela 18. Parametri estetske procene periimplantnog mekog tkiva (PES) nakon 2, 6 i 12 meseci nošenja šrafom retinirane definitivne krunice ($\bar{x} \pm SD$)

Vreme praćenja	Mezijalna papila	Distalna papila	Zakrivljenost mukoze	Nivo mukoze	Morfologija, boja i tekstura mekog tkiva
2 meseca					
2 meseca	1,5 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,4	1,4 ± 0,3
6 meseci	1,7 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,8 ± 0,1	1,9 ± 0,3	1,3 ± 0,2
12 meseci	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,7 ± 0,2
4 meseca					
2 meseca	1,2 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,2
6 meseci	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,9 ± 0,1	1,8 ± 0,2	1,5 ± 0,3
12 meseci	1,8 ± 0,2	1,9 ± 0,3	2,0 ± 0,2	1,9 ± 0,3	1,8 ± 0,2
9 meseci					
2 meseca	1,3 ± 0,2	1,3 ± 0,1	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1
6 meseci	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,4	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,4	1,2 ± 0,4
12 meseci	1,6 ± 0,3	1,5 ± 0,4	1,7 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,6 ± 0,3

Srednja ukupna vrednost WES je iznosila $7,3 (\pm 1,0)$, $7,3 (\pm 0,7)$ i $6,7 (\pm 0,4)$ za 2, 4 i 9 meseci zarastanja. Srednja ukupna vrednost za sve tri grupe iznosila je $7,1 \pm 0,7$ (Tabela 19). Srednja vrednost WES za grupu od 2 meseca opterećenja, kretala se u intervalu od $7,3 (\pm 1,3)$ do $7,9 (\pm 0,3)$ za grupu od 6 meseci u intervalu od $6,5 (\pm 0,5)$ do $7,4 (\pm 0,4)$ i za grupu od 12 meseci, gde su pokazane najveće vrednosti, u intervalu od $6,2 (\pm 0,4)$ do $7,6 (\pm 0,5)$. Značajno manja vrednost WES-a je registrovana 12. meseca praćenja u odnosu na vrednosti WES-a izmerene nakon 2 meseca nošenja definitivne metalokeramičke krunice. Značajna razlika u komparativnoj analizi u tri ispitivane grupe, međutim, nije registrovana (tabela 19.)

Tabela 19. Estetska procena protetskih parametara (WES) nakon 2, 6 i 12 meseci nošenja šrafom retinirane definitivne krunice ($x \pm SD$)

INTERVAL PRAĆENJA	VREME ZARASTANJA ALVEOLARNOG GREBENA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	pa
2 meseca	$7,3 \pm 1,3$	$7,9 \pm 0,3$	$7,4 \pm 1,2$	NS
6 meseci	$7,2 \pm 1,1$	$7,4 \pm 0,4$	$6,5 \pm 0,5$	NS
12 meseci	$7,6 \pm 0,5$	$6,5 \pm 1,4$	$6,2 \pm 0,4$	NS
p	NS	NS	0,05	
UKUPNO	$7,3 \pm 1,0$	$7,3 \pm 0,7$	$6,7 \pm 0,4$	NS

Fridman test * $p < 0,05$: grupa 9 meseci zarastanja: 2 vs. 12 meseci praćenja

Dobijeni rezultati srednjih vrednosti protetskih parametara estetske procene su pokazali povećanje vrednosti za parametre obilka, volumena i teksture površine metalokeramičkih krunica u okviru opservacionog perioda od 12 meseci. Parametri boje, tj. odnosa nijanse i osvetljenja, i translucencije su se u ovom opservacionom periodu neznatno smanjivali (Tabela 20).

Tabela 20. Protetski parametri estetske procene (WES) nakon 2, 6 i 12 meseci nošenja šrafom retinirane definitivne krunice ($x \pm SD$)

Interval praćenja	Oblik	Volumen	Boja	Tekstura	Translucencija
2 meseca					
2 meseca	1,5 ± 0,4	1,0 ± 0,2	1,6 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,3
6 meseci	1,8 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,5 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,6 ± 0,2
12 meseci	1,8 ± 0,1	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,3	1,3 ± 0,3	1,4 ± 0,4
4 meseca					
2 meseca	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,2 ± 0,1	1,5 ± 0,2
6 meseci	1,7 ± 0,2	1,5 ± 0,1	1,5 ± 0,4	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,4
12 meseci	1,9 ± 0,3	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,3	1,9 ± 0,2	1,6 ± 0,3
9 meseci					
2 meseca	1,5 ± 0,3	1,4 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,2 ± 0,3	1,5 ± 0,3
6 meseci	1,5 ± 0,3	1,2 ± 0,3	1,4 ± 0,2	1,3 ± 0,3	1,6 ± 0,2
12 meseci	1,8 ± 0,1	1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,2	1,5 ± 0,2	1,8 ± 0,3

Ukupna vrednost PES/WES u opservacionom periodu od 12 meseci nošenja šraфом retinirane metalokeramičke krunice na implantu je pokazala značajno manju srednju vrednost nakon 12 meseci protetske rehabilitacije u odnosu na vrednosti u toku 2 i 4 meseca protetske rehabilitacije (Tabela 21).

Tabela 21. Ukupna vrednost PES/WES u opservacionom periodu od 12 meseci nošenja šraфом retinirane definitivne krunice ($x \pm SD$)

UKUPNA VREDNOST	VREME ZARASTANJA ALVEOLARNOG GREBENA			
	2 MESECA	4 MESECA	9 MESECI	p
WES	18,5 ± 1,0	18,8 ± 0,7	17,6 ± 0,4	0,05
PES	24,5 ± 1,2	23,8 ± 1,8	20,9 ± 1,2	0,05
Σ PES/WES	43,0 ± 1,1	42,6 ± 1,3	38,5 ± 0,8	0,05

ANOVA Tucky post hoc test: WES $p < 0,05$ ukupno: 9 vs. 4 meseca zarastanja; PES $p < 0,05$ ukupno: 9 vs. 2 meseca zarastanja. Σ PES/WES $p < 0,05$: 9 vs. 4, 9 vs. 2 meseca zarastanja



a



b

Slika 31. Radiološki i klinički prikaz metalokeramičke šrafom retinirane krunice u grupi od 2 meseca zarastanja na poziciji zuba 21

a) PES		b) WES	
1. Mezijalna papila	2	1. Forma	2
2. Distalna papila	2	2. Volumen/kontura	2
3. Zakrivljenost mukoze	2	3. Boja	1
4. Tekstura i boja mekog tkiva	2	4. Translucencija/karakterizacija	1
5. Nivo mukoze	2	5. Tekstura površine	2
UKUPAN PES	10	UKUPAN WES	8



a



b

Slika 32. Radiološki i klinički prikaz metalokeramičke šrafom retinirane krunice u grupi od 4 meseca zarastanja na poziciji zuba 12

a) PES		b) WES	
1. Mezijalna papila	1	1. Forma	2
2. Distalna papila	1	2. Volumen/kontura	2
3. Zakrivljenost mukoze	2	3. Boja	1
4. Tekstura i boja mekog tkiva	2	4. Translucencija/karakterizacija	2
5. Nivo mukoze	1	5. Tekstura površine	2
UKUPAN PES	7	UKUPAN WES	9

Jedan od ciljeva u rekonstruktivnoj stomatologiji jeste i implantološko zbrinjavanje pacijenata, posebno u segmentu estetske zone gornje vilice koja pored interkaninog sektora obuhvata i predeo premolara (Hammerle i sar. 2012). Razlog za to leži u činjenici da je gubitak zuba iz razloga traume ili patoloških stanja, u manjoj ili većoj meri, praćen gubitkom koštanog i mekog tkiva alveolarnog grebena, što posledično smanjuje mogućnosti za postizanje klinički adekvatnih funkcionalnih i estetskih rezultata, a što je u prednjem delu gornje vilice od posebnog značaja. Imajući u vidu i činjenicu da su mehanizmi zarastanja postekstrakcione alveole složeni i zasnovani na tkivnom, ćelijskom i molekularnom nivou, radi postizanja povoljnih uslova za uspešnu implantološku i protetsku rehabilitaciju, od posebnog značaja je i praćenje preventivnih i profilaktičkih oralno-hirurških terapijskih postupaka i analiza mehanizama kojima se ovi klinički rezultati postižu.

Naime, neposredno posle vađenja zuba, postekstrakciona alveola se ispunjava krvnim ugruškom iz krvi koja potiče od otvorenih, rupturiranih krvnih sudova periodoncijuma i apeksa zuba, koji, pored uobličanih krvnih zrnaca, sadrži proteine i oštećene ćelije. Ove ćelije izazivaju niz induktivnih, kaskadnih celularnih i molekularnih procesa sintetisanjem fibrina, kao osnove za koštanu mineralizaciju, ali i reparaciju mekog tkiva. Vremenski interval zarastanja postekstrakcione alveole koji obuhvata pomenute mehanizme jeste od 48 sati do 32 dana (Moya-Villaescusa 2010). Nadalje, iako se radi o fiziološkom, biološki determinisanom procesu, posle reparacije mekog tkiva i zatvaranja otvora postekstrakcione alveole keratinizovanom gingivom, pored modelacije kosti u toku njene mineralizacije, započinju i resorptivni procesi, kao i njena remodelacija. Dimenzione promene alveolarnog grebena posle vađenja zuba, praćene su različitim stepenom atrofije grebena i promenom njegovog originalnog oblika, odnosno volumena kosti i mekog tkiva koje ga pokriva. Atrofične promene, kod kojih je prisutan gubitak kako visine tako i širine kosti, definisane su kao defekti cervikalnog tzv. krestalnog dela (crestal defect morphology), ili kao značajno istanjenje cervikalnog dela alveolarnog grebena (knife-edge morphology) (Strietzel i sar 2002). Kako je ishod ovog fiziološkog procesa klinički nepredvidiv, u kliničku implantološku praksu uvodi se niz metoda koje imaju za cilj očuvanje inicijalne dimenzije alveolarnog grebena, kao što su terapijske profilaktičke metode, odnosno, imedijatna ugradnja implantata i prezervacija alveolarnog grebena neposredno posle vađenja zuba, ili terapijske metode, kao što su augmentacione hirurške procedure.

Analizom kliničkih rezultata dimenzionih promena alveolarnog grebena u ovoj doktorskoj studiji pokazano je očuvanje dimenzione stabilnosti bukalne koštane lamele, posebno u ranom periodu zarastanja od 2 i 4 meseca, primenom metoda prezervacije alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I. Kada je u pitanju period od 9 meseci zarastanja, uočeno je značajno smanjenje horizontalne dimenzije, ali ne i vertikalne dimenzije rezidualnog alveolarnog grebena. Ovi rezultati pokazuju da u periodu od 4 meseca zarastanja, kombinovana primena beta-trikalcijum fosfata i kolagena tip I i to bez korišćenja kolagene membrane, utiče na očuvanje dimenzione stabilnosti vulnerabilne bukalne lamele, koja se posle vađenja zuba, a usled poznate fiziološke resorpcije grebena, u celosti gubi. U prilog ovome ide i izbor hirurške procedure koja isključuje odizanje mukoperiostalnog režnja, a time i očuvanje cirkulacije i ishrane mekog i koštanog tkiva, odnosno zidova alveole (Gosain A 2004, Irinakis 2007) Značajno je istaći da horizontalna i vertikalna dimenziona stabilnost posle 4 meseca, i vertikalna stabilnost posle 9 meseca zarastanja, ima bitan uticaj na stabilnost mekog tkiva alveolarnog grebena, posebno posle ugradnje implantata, što sprečava gubitak pripojne gingive i kolapsa interdentalnih papila, odnosno stabilnost periimplantnog tkiva. U prva tri meseca od vađenja zuba može se očekivati resorpcija približno dve trećine zapremine alveolarnog grebena, bez obzira da li se radi o estetskoj regiji ili bočnom segmentu gornje vilice, dok su resorptivni procesi posle trećeg meseca znatno manje izraženi (Schropp i sar. 2003, Moya-VVillaescusa 2010). Štaviše, Schropp i sar (2003) su pokazali da usled vađenja zuba, nivo interdentalnog septuma između postekstrakcione alveole i susednog zuba ne doseže fiziološki nivo, kao u punom zubnom nizu, već da je prisutna redukcija interdentalne kosti za oko 1,2 mm i u predelu mezijalnog i u predelu distalnog septuma. Ovaj podatak, doduše, analiziran je posle 12 meseci od vađenja zuba, ali je od kliničkog značaja, jer i postojanje zuba agonista, nije faktor od značaja za očuvanje nivoa marginalne kosti u uslovima fiziološkog spontanog zarastanja u estetskoj regiji.

Pored genetski determinisane gustine, zapremine i oblika kosti alveolarnog grebena, kao i mogućih opštih oboljenja pacijenta (osteopenija, osteoporozna, dijabetes melitus), uzroci resorpcije kosti alveolarnog grebena bili bi i njegova struktura i morfologija, a posebno specifičnosti strukture vulnerabilne bukalne lamele (bundle bone), koja gubi svoju funkciju posle ekstrakcije zuba i biva zamenjena nezrelom, delimično mineralizovanom kosti. Kao deo parodontijuma, destrukcijom krvnih sudova koji je ishranjaju iz periodontalnog prostora, kao i sama hirurška trauma (ekstrakcija zuba), bukalna lamela gubi na stepenu vaskularizacije, a time i ishrane, pa je podložna delovanju osteoklasta i samoj resorpciji. S tim u vezi istraživanja su pokazala da je bukalna lamela značajno tanja u odnosu na palatinalnu lamelu kod inciziva, očajnika i premolara, te da je njena širina jednaka ili manja od 1 mm u 70% ispitivanih bukalnih lamela, mereno klinički posle vađenja zuba kao i da je u estetskoj regiji u više od 70% slučajeva ova širina manja od 0,5 mm (Huynh-Ba i sar 2010). Razlika

postoji i u morfološkoj strukturi kosti, jer palatinalni i deblji bukalni kortekst između dva sloja koritkalne kosti sadrže i sloj trabekularne kosti, što nije slučaj sa tankom bukalnom lamelom, kod koje nedostaje trabekularna struktura sa krvnim sudovima (Januario i sar 2010). Skorija istraživanja Januario i sar 2010 primenom kompjuterizovane tomografije, potvrdila su rezultate prethodnih kliničkih istraživanja i pokazala da je širina bukalne lamele manja od 0,5 mm u više od 50% ispitivanih tomografskih snimaka. Isti autori zaključuju i ukazuju da, usled male širine bukalne lamele treba očekivati i apikalnu resorpciju alveolarnog grebena do 2 mm, posle vađenja zuba. Na osnovu dobijenih rezultata merenja dimenzija alveolarnog grebena pre ugradnje implantata, kao i komparacije ovih tkivnih parametara u vremenskim intervalima, jasno je da je jedan od bitnih razloga za primenu metoda prezervacije alveolarnog grebena upravo i vulnerabilnost bukalne lamele, imajući u vidu činjenicu da se postupak remodelacije kosti modulira aktivacijom osteoklasta prema materijalu koji se primenjuje za prezervaciju, u odnosu na bukalnu lamelu. Rezultati ove studije su ukazali da je vremenski interval od 4 meseca zarastanja ključan sa aspekta očuvanja integriteta bukalne lamele i očuvanja širine alveolarnog grebena. Na taj način, primenom metoda prezervacije, bukalne lamele ostaju intaktne, vremenom inkorporirane procesom regeneracije sa novoformiranim koštanim tkivom u postekstrakcionoj alveoli i morfološki odgovaraju inicijalnoj bukalnoj poziciji.

Mnogobrojne kliničke studije i studije na eksperimentalnim životinjama, fokusirane na uspešnosti metoda prezervacije alveolarnog grebena pre ugradnje implantata, ukazale su na značajne prednosti kada je u pitanju postizanje kvantiteta i kvaliteta novoformiranog koštanog tkiva i njegovih dimenzija, a što je bilo praćeno i očuvanjem mekog tkiva alveolarnog grebena (De Risi 2013, Jambhekar S 2015, Chan 2013, Darby I 2009, Fickl S 2009).

Međutim, oskudan broj referentnih radova u literaturi nije ukazivao na činjenicu u kojoj meri ovaj metod postiže stabilne parametre periimplantnog tkiva, kao preduslov uspešnosti implantata i protetske rehabilitacije (Sicilia A 2015, Yeung 2008). Stoga je od posebne važnosti bilo utvrditi stabilnost periimplantnog tkiva u poređenju sa standardnom procedurom. Rezultati naše pilot studije pokazuju da je uspešnost ugradnje endosealnih implantata podjednako efikasna bez obzira na činjenicu da li se u regeneraciji postekstrakcione alveole, u opservacionom periodu od 9 meseci, koristi postupak prezervacije alveolarnog grebena ili njegova augmentacija, odnosno da li se koristi kolagena membrana i primarno zatvaranje hirurške rane (Brković i sar. 2008). U ovoj preliminarnoj studiji korišćen je devetomesečni opservacioni period, za koji je poznato da i u drugim hirurškim indikacijama i modelima ispitivanja koštanog zarastanja, kao što je augmentacija maksilarnog sinusa i deficijentnog alveolarnog grebena (Witlfang J 2003), pruža dobro organizovanu strukturu trabekularne kosti sa značajnom redukcijom materijala za regeneraciju. Dobijeni preliminarni rezultati su pokazali stabilne parametre uspešnosti regeneracije perimplantnog mekog i koštanog

tkiva posle primenjenog metoda prezervacije alveolarnog grebena, u toku jednogodišnjeg protetskog opterećenja implantata (Jurišić i sar. 2018). Kako je tendencija da se radi unapređenja kvaliteta života pacijenata (quality of life) period zarastanja od 9 meseci redukuje, savremena istraživanja iz ove oblasti koncipirana su na istraživanja čiji se period zarastanja prati na 2, 4 ili 6 meseci, a što je i bila jedna od tema ove doktorske disertacije.

S tim u vezi, kada je u pitanju stabilnost periimplantnog mekog i koštanog tkiva u okviru kontrolisane kliničke studije, remodelacija marginalne kosti je bila podjednaka u sve tri ispitivane grupe sa sličnim vrednostima na mezijalnoj i distalnoj strani implantata tokom opservacionog perioda od 12 meseci. Blag gubitak registrovan je u grupama od 2 i 4 meseca u prvih 6 meseci, ali koji nije bio statistički značajan. Ovi rezultati su u skladu sa studijom Kohrana (Cochran i sar. 2009) koji je našao da se najizraženija remodelacija kosti dešava tokom prvih 6 meseci nakon jednofaznog protokola ugradnje implantata, verovatno usled remodelovanja kosti nakon hirurške traume, inflamacije i prekida vaskularne mreže. U studiji Hartmana i Kohrana (Hartman GA i sar. 2004), nakon primene istog protokola, najveći gubitak kosti se dogodio u prvih 6 meseci nakon ugradnje implantata. Autori su zaključili da je rani gubitak kosti direktno zavistan od dizajna implantata i njegove trodimenzionalne pozicije. U skladu sa tim, dizajn implantata korišćenih u ovoj studiji (AstraTech TX) sa unutrašnjom blago koničnom konekcijom i platformom na nivou veze implantata i suprastrukture, potom prisutnim cervikalnim mikronavojima, kao i mikro i makro mehaničkoj i hemijskoj retenciji površine, doprinosi manjoj apikalnoj migraciji biološke širine i apikalnom usmeravanju sila sa maksimalnim rasterećenjem pritiska sila u delu marginalne kosti (Palmer i sar 2000, Palmer i sar 1997).

Važan deo analize bila je evidentna stabilnost periimplantnog mekog tkiva. Središnji nivo dubine sulkusa mekog tkiva (nivo gingive) značajno je smanjen u grupi od 9 meseci u poređenju sa 2 i 4 meseca. Većina kliničkih studija nalazi da je nivo gingivalne recesije značajno povećan na implantnim mestima sa redukovanom keratinizovanom mukozom, što nije bio slučaj u ovoj studiji. Ono što bi moglo da ima uticaja, a u skladu je sa prethodno objavljenim rezultatima u literaturi je činjenica da su plak indeks i indeks krvarenja bili viši, kada je keratinizovana mukoza bila redukovana (Kim BS i sar 2009, Wennstrom JL i sar 2012, Chiu YW 2015, Moraschini V i sar 2017). Iako u ovoj doktorskoj disertaciji nema značajne razlike u širini keratinizovane gingive, trend njenog smanjenja postoji, i to posebno u grupi od 9 meseci zarastanja, prevashodno zbog redukcije mekog tkiva alveolarnog grebena i akumulacije dentalnog plaka. Sa kliničke tačke gledišta, stabilnost periimplantnog marginalnog nivoa kosti je krucijalan za dugoročan ishod implantne rehabilitacije u estetskoj zoni gornje vilice i direktno je povezan sa širinom keratinizovane gingive (Cardapoli G i sar 2006, Kim BS i sar 2009). Pored toga, keratinizovana mukoza u blizini implantata verovatno smanjuje

inflamatorne promene vezivnog tkiva. Naime, dovoljan nivo keratinizovane mukoze prevenira resorpciju marginalne kosti tokom mastikatorne funkcije (Wennstrom i sar 2012). Nasuprot tome, mesta sa deficitnom keratinizovanom mukozom potencijalno imaju teškoće u očuvanju adekvatnog, zdravog periimplantnog tkiva (Chiu YW i sar 2015).

Drugi važan razlog resorpcije kosti alveolarnog grebena je hirurška manipulacija mukoperiostalnim režnjem i nepredviđen gubitak kosti posle imedijatne ugradnje implantata u postekstrakcionu alveolu, a što nije slučaj kada je u pitanju primena prezervacije, kao metoda očuvanja dimenzije grebena (Moya-VVillaescusa 2010). Dakle, jedna od prednosti postupka prezervacije ogleda se u činjenici da ona ne zahteva odizanje mukoperiostalnog režnja, što je jedan od preduslova minimalno invazivne ekstrakcije koja ne dovodi do ruptur krvnih sudova periosta i površine kortikalne kosti, pa je i ishrana pomenutih struktura u fiziološkim granicama. Ovakav postupak smanjuje stepen resorpcije alveolarnog grebena posle vađenja zuba i bolju integraciju materijala koji se koristi za prezervaciju u novoformiranom koštanom tkivu. S druge strane, hirurška trauma, ali i odizanje mukoperiostalnog režnja, prouzrokuje inflamatornu reakciju u mekom tkivu i sledstveno tome dovodi do intenziviranja procesa remodelacije kosti, a time i većeg stepena resorpcije. Ispitivanja Araujo i Lindhe (2005) su pokazala prisustvo osteoklasta na površini koštanog kompaktnog tkiva 1 do 2 nedelje pose ekstrakcije zuba uz odizanje mukoperiostalnog režnja, dok su istraživanja brojnih autora pokazala da se resorptivni procesi krestalnog dela alveolarnog grebena mogu očekivati u intervalu od 0,23 do 1,6 mm posle odizanja mukoperiostalnog režnja (Fickl S i sar 2010, Fickl i sar 2008).

Komparativno analizirajući vrednosti RFA, ukazali smo na činjenicu da stepen kvaliteta i kvantiteta koštanog tkiva, u različitim vremenskim intervalima zarastanja primenom β TKF i Kol-1, značajno ne menja vrednosti stabilnosti implantata između ispitivanih grupa (>65 ISQ). S druge strane, kada je u pitanju promena unutar grupa, nivo sekundarne stabilnosti je bio značajno veći u uslovima oseintegracije implantata i zrele mineralizovane kosti (grupa od 9 meseci zarastanja) između 3 i 12 nedelje zarastanja. Imajući u vidu očekivani pad stabilnosti implantata u prve 3 nedelje nakon ugradnje u odnosu na primarnu stabilnost, usled inicijalne resorpcije i sledstvene remodelacije, ali i značajno povećanje stabilnosti implantata, prelaskom iz primarne, mehaničke stabilnosti, u sekundarnu, biološku stabilnost u narednom vremenskom periodu zarastanja do 12. nedelje, ovakav rezultat je bio očekivan. Najintenzivniji osteogeni potencijal kosti je u periodu ranog zarastanja od 4. do 8. nedelje (Cochran DL i sar 2009, Harel i sar 2013). Ova unutargrupna razlika može se objasniti obrascem remodelacije kosti u grupi od 2 i 4 meseca, koju karakteriše tanka, nezrela trabekularna kost u cervikalnom i centralnom delu prezervirane postekstrakcione alveole.

S tim u vezi, rezultati histološke analize su pokazali da devetomesečni period zarastanja dovodi do stvaranja trabekularne kosti po periferiji i apikalno, i nešto više nezrele mineralizovane kosti u cervikalnom delu postekstrakcione alveole, a što nije bio slučaj u kraćem opservacionom periodu od 2 meseca. S druge strane, bitno je istaći da, iako kvantitativna morfometrijska analiza pokazuje nešto veći procenat mineralizovane kosti 9 meseci u odnosu na zarastanje od 4 meseca, ipak, struktura novoformirane kosti u ove dve analizirane grupe se nije značajno razlikovala. Period zarastanja od 4 meseca ukazuje na dovoljno mineralizovane strukture kosti, njenu povoljnu lokalizaciju, kao i tendenciju dalje regeneracije i resorpcije biomaterijala, što su važni biološki preduslovi za sledstvenu oseintegraciju posle ugradnje implantata.

Značajno je istaći da u svim ispitivanim grupama, nisu registrovane inflamatorne reakcije i ćelijske infiltracije zapaljenja, kao ni urastanje vezivnog tkiva unutar porozne strukture materijala ili njegova inkapsulacija. Takođe, sa aspekta uspešne regeneracije, vezivno tkivo nije bilo dominantno prisutno ni u centralnim zonama analiziranih uzoraka kosti, a što bi imalo za posledicu formiranje ostrvaca mineralizovanog tkiva (mineralized bony islands). Kada je u pitanju primena beta-trikalcijum fosfata kao materijala za koštanu regeneraciju, ovaj rezultat bi mogao da se obrazloži inhibitornim efektom metabolita hemijskog razlaganja materijala prema proliferaciji fibroblasta, kao i promeni vrednosti pH sredine used pomenutog razlaganja materijala. Ovakve hemijske i biološke promene mogu da uspore ili blokiraju urastanje vezivnog tkiva i da, s druge strane, favorizuju koštanu regeneraciju (Sennerby 2008, Cochran i sar 2009). Nadalje, ispitivanja Zerbo i sar. (2005) su pokazala da su ćelije vezivnog tkiva oko partikula beta-trikalcijum fosfata, 6 meseci posle augmentacije maksilarnog sinusa, u principu osteogene, te da od njih se diferenciraju osteoblasti. Ovo su ćelije koje su proliferisale iz okolne kosti oko i unutar poroznog kanalikularnog sistema materijala stimulisane od strane fibronektina (adhezivni glikoprotein), kao induktornog signalnog molekula u krvnom ugrušku, koji pored ćelijske indukcije ima i funkciju veze ćelijske membrane i molekula ekstraćelijskog matriksa (Anselme K 2000, Zerbo i sar 2005). Pored visokog stepena poroznosti (45-50%) i mikroporoznosti (5-20 μ m) ovog osteokonduktivnog materijala, važno je istaći da lokalna razgradnja beta-trikalcijum fosfata dovodi do lokalnog povećanja nivoa kalcijuma i fosfatnih jona, koji stimulišu diferencijaciju i proliferaciju osteoblasta (Sugimoto T i sar 1993, Honda Y i sar 1995, Sugimoto T i sar 1994).

Rezultati kliničke analize kvaliteta regenerisane kosti pokazuju da su centralni delovi u sva tri opservaciona perioda praćeni centralno prisutnim partikulama materijala i smanjenom rezistencijom prilikom sondiranja i ugradnje implantata. Ovo se može obrazložiti i činjenicom da, kao i u ovoj studiji, zarastanje kosti je potencirano sa njenih perifernih i apikalnih zidova u većoj meri nego u predelu otvora alveole, pošto je na ovaj način anuliran efekat periosta u zarastanju kosti, već

se otvor zatvara kontinuirano procesom epitelizacije i sledstvenom kontraktilnom sposobnosti epitela (Herberer S i sar 2008). Nalaz operativne regije pre ugradnje implantata, iako naizgled mek i vulnerabilan u centralnom delu, pokazao je stabilne parametre periimplantnog tkiva i, nadalje, same protetske rehabilitacije u opservacionom periodu, što ukazuje da je proces maturacije i stabilizacije tkiva u toku zarastanja očigledan. Primenjen na kliničkom modelu koji je sličan primenjenom u ovom istraživanju, jer se istovremeno sa postavljenim implantom u otvor alveole popunjava materijalom i slobodan prostor koštanog defekta alveole, pokazano je da beta-trikalcijum fosfat bez korišćenja kolagene membrane, prilikom popunjavanja defekata kosti u toku imedijatne ugradnje implantata, dovodi do redukcije u gubitku koštanog tkiva u cervikalnom delu postekstrakcione alveole (uspešnost 72%), podjednako uspešno u poređenju sa odloženom ugradnjom implantata (Harel i sar. 2013).

Kvantitativno, najveći procenat kosti je dobijen posle zarastanja od 9 meseci i značajno se razlikovao u procentu mineralizovane kosti u odnosu na period zarastanja od 4 meseca (44% vs. 30%). S druge strane, značajno više nezrele koštane srži uočeno je kako posle 2 (45%), tako i 4 (50%) meseca regeneracije u odnosu na grupu sa najdužim opservacionim periodom od 9 meseci (39%). Slične morfometrijske rezultate regenerativne preimplantološke terapije u predelu maksilarnog sinusa, dakle, u bočnoj regiji gornje vilice, pokazala su i istraživanja Szabo i sar. (2005). Procenat novoformirane mineralizovane lamelarne kosti je iznosio približno 36%, 6 meseci nakon primene beta-trikalcijum fosfata, bez primene kolagene membrane, ali pod regenerativnim uticajem periosta. S druge strane, iako je opservacioni period iznosio 9 meseci, istraživanja Simuneka i sar. (2008), na istom modelu augmentacije bočnog segmenta gornje vilice, nisu pokazala sličan kvantitet novoformirane mineralizovane kosti, imajući u vidu procenat široke trabekularne kosti od oko 21%. U vidu treba imati činjenicu da je oko 35%, odnosno 41% nezrele novoformirane kosti zabeleženo u periodu zarastanja od 6 do 8 meseci, odnosno 12 do 24 meseca kod fiziološkog, spontanog zarastanja postekstrakcione rane (Trombelli 2008).

Kada je u pitanju procenat partikula neresorbovanog sintetskog materijala, njegov procenat se kontinuirano smanjuje od 2 do 9 meseca zarastanja, tako da je značajan razlika zabeležena između 9 i 2 meseca, i 2 i 4 meseca regeneracije postekstrakcione alveole. Ovo progresivno smanjenje beta-trikalcijum fosfata na račun stvaranja nove kosti, može da se obrazloži regenerativnim potencijalom koji pruža model postekstrakcione alveole sa očuvana sva četiri zida (Herberer S 2008, Artzi Z 2003). U prilog ovome ide i nalaz da su neresorbovane partikule materijala bile dobro inkorporirane u novoformiranu kost i osteoid, kao i činjenica da su registrovane i u vidu disperzija, kako unutar mineralizovane kosti i koštane srži, tako i oko osteoblasta i osteoklasta. Ovaj nalaz ide u prilog hemijskoj i fizičkom karakterizaciji beta-trikalcijum fosfata, koji za razliku od drugih materijala, kao što je deproteinizirana goveđa kost, svoju resorpciju započinje hemijskim razlaganjem, a potom

fagocitozom od strane multijedarnih ćelija kosti (Lu JX i sar 1998). Stepen degradacije poroznog beta-trikalcijum fosfata ne zavisi samo od veličine i učestalosti njegovih pora (Lu JX i sar 2002), već i od tipa, veličine i stepena prokrvljenosti koštanog tkiva koje se regeneriše (Zerbo IR i sar 2005, Merten HA i sar 2001, Glowacki J i sar 2008, Horch HH i sar 2006). Tako, na primer, Horch i sar. (Horch HH i sar 2006) navode procenat od 65% resorpcije beta-trikalcijum fosfata godinu dana posle njegove primene za različite indikacije, kao što je regeneracija većih koštanih defekata posle cistektomije, sinus-lift operacija i regeneracije alveolarnog grebena kod pacijenata sa rascepom. Simunek i sar. (2008) su ukazali na već pomenutom modelu augmentacije poda maksilarnog sinusa i alveolarnog grebena gornje vilice, prisustvo neresorbovanog beta-trikalcijum fosfata od 39%, 9 meseci posle njegove primene u regenerativnoj terapiji kosti. Inače, poznato je da se beta trikalcijum fosfat resorbuje u celosti u odnosu na deproteiniziranu govedu kost (Artzi i sar. 2004)

Svakako da na regenerativni potencijal kosti ima značajan uticaj i prisustvo kolagena tip I, kombinovanog zajedno sa beta-trikalcijum fosfatom, imajući u vidu njegov direktan uticaj na biološki proces zarastanja kosti. Naime, do sada je poznato da kolagen tip I utiče kako na diferencijaciju, tako i na proliferaciju osteoblasta i njihov hematotaksičan efekat na mestu primene kolagena. Kako je kolagen primenjen zajedno sa beta-trikalcijum fosfatom, ovaj efekat kolagena mogao bi da bude od značaja i za regenerativni potencijal koji je pokazan i u ovoj studiji. U prilog ovome idu i rezultati studije Brković i sar. (2012) koji su imunohistohemijskom analizom pokazali ekspresiju osteonektina, nekolagenog fosforilisanog glikoproteina kosti u uzorku novoformiranog koštanog tkiva 9 meseci posle kombinovane primene beta-trikalcijumfosfata i kolagena tip I u prezervaciji postekstrakcione alveole. Pozitivno obojen osteonektin detektovan je u prisustvu osteoblasta i osteoblastima sličnim ćelijama novoformirane kosti, što ide u prilog njegovom, do sada poznatom velikom afinitetu prema kolagenu tip I, kao regulatornoj molekuli u koštanom metabolizmu kojom se inicira proces mineralizacije i formiranja kristalnih formi hidroksiapatita (Termine JD i sar 1981, Hu ZM i sar 2005).

Estetska procena kvaliteta i uspešnosti protetske rehabilitacije pacijenata sa implantima postavljenim u estetskoj regiji gornje vilice, svakako da ima svoje specifičnosti u okviru primene koncepta prezervacije alveolarnog grebena. Klinički prihvatljiv koncept procene estetskog ishoda protetske rehabilitacije po Furhauser-u i sar. (2005) bio je zasnovan na kritičkom vrednovanju 7 parametara: mezijalne i distalne papile, nivoa i konture gingive, boje i njene teksture, kao i deficijencije alveolarnog grebena. Međutim, skorašnje analize ovih parametara su pokazale da vrednosti boje, teksture i morfologije deficijentnog alveolarnog grebena nisu pokazale međusobna značajna odstupanja i bile su praćene uglavnom niskim pojedinačnim vrednostima. Primena novog modifikovanog PES i WES indeksa, modulirala je ovaj nedostatak grupisanjem ova tri parametra, što je rezultiralo lakšom numeričkom procenom, prognostički bitnom sa aspekta estetskog ishoda i

praktičnosti u ocenjivanju svih modaliteta mekotkivnih i protetskih elemenata. Ova procena je vrednovana novim, unapređenim PES indeksom po Buseru (Buser i sar 2009) i unapređenim WES indeksom po Belseru (Belser i sar. 2009). Naime, PES i WES indeksi procene estetskih rezultata na pojedinačnim krunicama na implantima, pokazali su mogućnost procene ovih parametara kod različitih protetskih i hirurških procedura. Šta više, pokazano je da ovako organizovan indeks može da da bliži uvid u objektivniju procenu pojedinačnih slučajeva u okviru svakodnevne kliničke prakse, jer je procena ocenom 10, odnosno 6, kao klinički prihvatljive, procenjena kao 100%, odnosno 60% (Meijer i sar. 2005, Belser i sar. 2009).

U ovoj studiji, ukupna srednja vrednost PES (ocena 9) je bila jasno uvećana u odnosu na ukupnu srednju vrednost WES-a (ocena 7). Ovaj rezultat je bio očekivan imajući u vidu da je vrednost PES-a analizirana uzimajući u obzir anatomske i morfološke parametre, kao i hirurški pristup, koji je kontrolisan i utiče na kreiranje ovih parametara. Međutim, niže vrednosti konture alveolarnog grebena (morfologije) sa bukalne strane, na koji utiče debljina bukalne kosti i sledstveni stepen horizontalne resorpcije, ukazuju na mogućnost gubitka konture bukalne strane alveolarnog grebena, odnosno moguću pojavu gingivalne recesije, iako je rađena prezervacija kojom se čuva širina grebena za ugradnju implanta. S tim u vezi, poznato je da povoljan nivo bukalne gingive i morfologaija zakrivljenosti bukalne kosti smanjuju mogućnost recesija gingive (Belser i sar. 2009). Na ovaj rezultat ukazuje i nekoliko kliničkih slučajeva recesije gingive sa bukalne strane u sve tri ispitivane grupe, u odnosu na referentni zub, kao i recesiju gingive koja je udružena sa dijastemom medijanom kod jednog pacijenta. Scheller i sar. (1998) su ukazali na stabilnost periimplantnog mekog tkiva u 75% slučajeva pojedinačnih restauracija u estetskoj regiji, i svega 10% recesija gingive. Stoga, pitanje koje se postavlja je, da li je, i u kojoj meri, potrebno uraditi konturiranje bukalne kosti u istom aktu sa ugradnjom implantata, primenom augmentacije kosti ili mekog tkiva. S tim u vezi, moglo bi se ukazati i na činjenicu da se i klinički zadovoljavajući parametri PES-a ne postižu na jednostavan način, jer njihova korekcija uglavnom zahteva duži period stabilizacije, imajući u vidu postepenu evaluaciju parametara WES-a, koji se koriguju u toku faza izrade i prilagođavaju zahtevima pacijenta i lekara (Chen i sar. 2018). Mnogobrojne kliničke studije u kojima je analiziran PES indeks su pokazale da se uspešnost i visoke vrednosti u intervalu ocene od 10 do 14 bile od 63% do 100%, na modelima kod kojih se ne koristi odizanje mukoperiostalnog režnja, odnosno kod hirurških modela kod kojih se stabilizuje prostor papila (Furhauser i sar 2015., Juodzbalyis i Wang 2007, Chen i sar. 2009, Hingsammer i sar. 2018), u odnosu na odloženu ugradnju implantata sa predhodnom augmentacijom alveolarnog grebena gde se vrednost PES-a više od ocene 10, kretala u intervalu od 17% do 75% (Cosyn i sar 2016, Hof i sar 2015, Pieri i sar. 2013).

Analizirajući parametre PES-a, interesantno je navesti da je nivo distalne papile uvek visoko ocenjen kod prirodnih zuba, dok kod restauriranih implantata nije, što je bio i slučaj u ovoj studiji. Razlog za postojanje ove razlike može da se objasni činjenicom da menjanje pravca fotografisanja, posebno u distalnim delovima estetske regije, pokazuje promenu zapremine distalne papile (Furhauser i sar. 2005). Drugi razlog u definisanju pomenute razlike leži u prisutnoj remodelaciji marginalne kosti i specifičnoj reakciji u procesu stabilizacije marginalne kosti (sealing implant capacity), imajući u vidu da položaj papila zavisi od nivoa interdentalne kosti, te da se u slučaju indikacije, odnosno deficijencije u kvantitetu i kvalitetu papile, pristupa metodi prezervacije mekog tkiva (papila preservation design metod) (Schropp i sar 2005, Choquet i sar 2001 iz Belser 2009). Imajući u vidu da nivo PES-a zavisi i od uzrasta i pola pacijenata (bolji rezultati su registrovani kod mlađih osoba i osoba ženskog pola) (Chen i sar. 2018), u ovoj studiji postoje i ograničenja i nedostaci usled odsustva homogenizacije istraživačkih grupa po polu i uzrastu, kao i veličini testiranog uzorka.

Analiza parametara boje i konture mekog tkiva pokazala je da nije dolazilo do značajnih poremena u opservacionim periodima. Od ukupnog broja ispitivanih pozicija, boja i tekstura su se menjale u svega 15% slučajeva, što je približno i maloj promeni od oko 20% slučajeva kod Belsera i sar. (2009). Pomenuti autori navode da su parametri boje, teksture i morfologije alveolarnog grebena sa bukalne strane, u suštini, parametri koji ne daju jasnu procenu i reprodukciju, imajući u vidu manje uočljivu granicu razlike strukture i boje gingive u predelu zuba agonista, što nije slučaj kada je u pitanju vrednovanje nivoa gingive ili pozicija papila (Belser i sar. 2009).

Kada je u pitanju vrednovanje WES-a, njegova procena je, u odnosu na vrednovanje PES-a, teža i više subjektivno determinisana usled prisutne subjektivne procene pacijenta (zasnovano na estetskim zahtevima i psihološkom pristupu), u odnosu na procenu lekara (profesionalni pristup zasnovan na literaturi, iskustvu) ili procenu zubnog tehničara, koji indirektno utiče na estetski ishod završnog rada (Brisman 1980, Kokich i sar 1999). S tim u vezi, niže vrednosti WES-a u ovoj studiji, bi mogle da se tumače nedostatkom homogenizovanja studije sa aspekta uniformne procene WES parametara od strane jednog tehničara i jednog lekara, a što je u literaturi pokazalo veće vrednosti WES-a (vrednosti 8,65) (Buser i sar 2009). U slučaju da se vrednovanje vrši procenom od strane lekara i pacijenta, dobijene vrednosti su u 20% slučajeva niže od vrednosti ocene 6 (Belser i sar. 2009). U vidu treba imati i činjenicu koja pokazuje da je najviši stepen reproduktivnosti u vrednovanju indeksa uočen kada su rezultate vrednovali ortodonti, usled kritičnijeg odnosa u proceni poziciji i izgledu tkiva, u odnosu na lekare protetičare ili hirurge, ali i pacijente (ocena friendly index) (Furhauser i sar. 2005, Tettamanti i sar. 2015).

Imajući u vidu sveobuhvatnu analizu parametara PES i WES, interesantnim se čini i studija Cosyn i sar. (2012) koji daje procenu estetskih karakteristika prirodnih zuba, kao referentnih zuba. I

kod prirodnih zuba odnos je veći u korist PES-a, sa srednjom visokom ocenom 13 za PES i ocenom 9 za WES, odnosno 95% procene PES-a je bilo u rasponu ocena od 11 do 14, dok je 95% procene WES-a bilo u rasponu ocena od 7 do 10. Skorija studija Chen i sar (2018) je pokazala još preciznije rezultate, kod koga je 99% procene PES-a bilo veći od ocene 8, a 97% procene WES-a pokazivalo ocenu 6. Štaviše, nekoliko referenci u literaturi ukazuje da se primenom PES/WES modifikovanog indeksa postižu klinički značajni rezultati visokog uspeha u opsegu od 84% do 94% uspešnosti za PES procenu i 79% do 100% uspešnosti za WES procenu (Cosyn i sar 2011, Raes i sar 2011, Cosyn i sar 2012, Boardman i sar 2016, Gjelvold i sar 2017, Raes i sar 2013, Arora H, Ivanovski H 2018). U prilog ovome, trebalo bi dodati da je klinički prihvatljiv odnos u okviru PES indeksa 8/14 (dobijena ocena/maksimalna ocena), dok je taj odnos za WES indeks nešto niži i iznosi 6/10. (Chen i sar 2018)

Međutim, uzimajući u obzir sve praćene parametre PES-a i WES-a, studija Belser-a i sar. (2009) je bila retrospektivna studija koja je pratila stabilnost i estetski ishod implantoloških, protetskih nadokanada na imedijatno ugrađenim implantatima, a što nije bio slučaj u ovoj studiji, čiji dizajn studije je bio prospektivan, randomizovan i kontrolisan. Naime, relevantnost podataka treba tumačiti sa aspekta da su rezultati u ovoj doktorskoj disertaciji komparativno analizirani u tri različite vremenski nezavisne grupe posmatranja (2, 4 i 9 meseci) u odnosu na studiju Belsera i sar. (2009), koja je prikazala jednu analiziranu grupu retrospektivno. Zatim, u ovoj studiji osnovni naučni model je baziran na uspehu regeneracije tkiva kao preduslovu za uspešnu protetsku rehabilitaciju, u odnosu na model imedijatne ugradnje i sledstvene protetske rehabilitacije. Konačno, pored različitog hirurškog protokola, dizajn i osnovne karakteristike tipa implantata (AstraTech TX regular neck 3.5/4.0 bone level vs. Strauman regular neck 4.8 mm, tissue level) imale su znatan uticaj na vrednovanje postignutog uspeha, imajući u vidu njihov uticaj na proces oseointegracije, na distribuciju sila opterećenja, na status periimplantnog tkiva i stabilnost veze implantata i suprastruktura. Iz tog razloga, radi boljeg uvida u komparativnu analizu uporednih studija sa sličnim modelom, koje bi metodološki bile sličnije i prihvatljivije, interesantnim se čini studija Hingsammer i sar. (2018) koji su koristili isti klinički model prezervacije alvealnog grebena u opservacionom periodu zarastanja od 4 meseca. Iako je kao biomaterijal korišćena deproteinizirana goveđa kosti, za prezervaciju mekog tkiva korišćen je kolagen tip I, kao u ovoj doktorskoj disertaciji, kao i autotransplant keratinizirane palatinalne mukoze. Rezultati estetskog ishoda u studiji Hingsammer i sar. (2018) su pokazali visoke vrednosti PES-a mezijalne i distalne papile, ocenjene kao 10 (interval ocene od 9 do 12). Kod 71% slučajeva vrednosti PES-a su bile veće od 10, što je pokazivalo veliku kliničku prihvatljivost. Analiza mezijalne i distalne papile je pokazala da u oko 75% ispitivanih pozicija mezijalne papile, i u oko 79% pozicija distalne papile, klinički rezultat je pokazao harmoničan odnos sa referentnim papilama i celovitost u popunjenosti interdentalnih prostora.

1. Prezervacijom alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I, neposredno posle vađenja zuba u estetskoj regiji, smanjuje se stepen horizontalne i vertikalne resorpcije kosti i mekog tkiva alveolarnog grebena u periodu zarastanja od 2 i 4 meseca, dok je značajna horizontalna resorpcija alveolarnog grebena prisutna nakon 9 meseca zarastanja.
2. Prezervacijom alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I postiže se značajno fleksibilnija, odnosno mekša kost nakon 4 meseca, odnosno 2 meseca zarastanja, u odnosu na tvrđu kost nakon 9 meseca zarastanja prilikom sondiranja i trepanacije kosti za ugradnju implantata u estetskoj regiji gornje vilice.
3. Imajući u vidu stepen resorpcije beta-trikalcijum fosfata, vidljivost partikula materijala je bila značajno veća 2 i 4 meseca zarastanja, u odnosu na 9 mesec zarastanja prezerviranog alveolarnog grebena, dok je kontinuitet novoformiranog koštanog tkiva sa nativnom kosti alveolarnog grebena bio najizraženiji posle 9 meseca zarastanja, u odnosu na ranije opservacione periode zarastanja.
4. Brzina epitelizacija otvora postekstrakcione alveole popunjne beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I je bila podjednaka u sva tri vremenska perioda zarastanja.
5. Kvantitativna zastupljenost mineralizovane nove kosti i koštane srži je bila značajno veća 4. meseca, u odnosu na 2. mesec zarastanja, kao i 9. meseca u odnosu na 2. i 4. mesec zarastanja alveolarnog grebena.
6. Kvantitativna zastupljenost neresorbovanih partikula beta-trikalcijum fosfata je bila najveća 2. meseca zarastanja i značano se razlikovala od količine neresorbovanih partikula 4. i 9. meseca zarastanja.
7. Prezervacijom alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I, regeneriše se značano više koštane srži 4. i 2. meseca, u odnosu na mineralizovanu kost i partikule neresorbovanog materijala, dok je značajno manje neresorbovanih partikula materijala u odnosu na mineralizovanu kost registrovano 4. meseca zarastanja.
8. Analizom implantne stabilnosti, u sva tri vremenska perioda zarastanja koštanog tkiva (2, 4 i 9 meseca zarastanja) posle prezervacije alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip

I, postignuta je klinički prihvatljiva stabilnost implantata veća od 65 ISQ, sa trendom povećavanja u opservacionom periodu od 12 nedelja u estetskoj regiji gornje vilice.

9. Prezervacijom alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom i kolagenom tip I, u sva tri vremena zarastanja od 2, 4 i 9 meseci, postiže se stabilan nivo marginalne periimplantne kosti i dovoljna širina keratinizovane gingive oko implantata protetski rehabilitovanog metalokeramičkom krunicom retiniranom šrafom, u opservacionom periodu od 12 meseci.

10. U istim protetskim uslovima, dubina periimplantnog mekog tkiva značajno je bila manja u grupi od 9 meseci zarastanja prezerviranog alveolarnog grebena, u odnosu na 2 i 4 mesec zarastanja, sa malim brojem recesija gingive u sve tri ispitivane grupe estetske regije gornje vilice.

11. Procena estetskog ishoda metalokeramičkih krunica retiniranih šrafom na implantima, ugrađenim u estetskoj regiji gornje vilice posle primene metoda prezervacije alveolarnog grebena, pokazala je veću uspešnost u analizi estetskih parametara periimplantnog tkiva (PES indeks), u odnosu na analizu estetskih protetskih parametara (WES indeks).

12. Metodom prezervacije alveolarnog grebena u estetskoj regiji gornje vilice postižu se stabilni parametri PES indeksa i to: stabilnost mezijalne i distalne papile, nivo i zakrivljenosti mukoze i blag stepen recesija gingive, u opservacionom periodu od 12 meseci, u sve tri ispitivane grupe.

13. Kada je u pitanju analiza estetskih parametara procenjivanih WES indeksom, znatno bolji estetski ishod je dala analiza oblika, volumena i teksture površine metalokeramičkih krunica na implantima, dok su neznatne promena uočene za nijansu boje i translucencije u opservacionom periodu od 12 meseci, u sve tri ispitivane grupe.

14. Ukupna procena PES indeksa pokazuje značajno smanjenje stabilnosti estetskih parametara 9. meseca zarastanja u odnosu na 2. i 4. mesec zarastanja, dok se stabilnost estetskih parametara značajno povećava unutar grupe od 4 i 9 meseci zarastanja.

15. Ukupna procena WES indeksa pokazuje značajno smanjenje stabilnosti estetskih parametara samo u grupi od 9 meseci zarastanja proporcijonalno opservacijom vremenu od 12 meseci.

16. Sveobuhvatna komparativna analiza estetskog ishoda primenom PES/WES metoda praćenja je pokazala značajno stabilnije estetske ishode u ranijim fazama zarastanja od 2 i 4 meseca.

17. Na osnovu kliničkog nalaza regenerisane regije, kvantiteta i kvaliteta novoformirane kosti, stabilnosti periimplantnog mekog i koštnog tkiva, kao i stabilnih estetskih parametara PES/WES analize, može se zaključiti da je uspešnost implantacije i uspešnost estetskog ishoda protetske

rehabilitacije metalokeramičkih krunica na implantima značajno bolja kada se metod prezervacije alveolarnog grebana beta-trikalcijum fosfatom koristi u vremenskom periodu od 4 meseca.

REFERENCE

- Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction osteoconduction and osseointegration. *Euro Spine J* 2001;Oct;10 Suppl 2(Suppl 2):S96-101
- Anselme K. Osteoblast adhesion on biomaterials. *Biomaterials* 2000;21:667–81.
- Araujo M, Liljenberg B, Lindhe J. Beta-tricalcium phosphate in the early phase of socket healing: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implant Res* 2010;21:445-454.
- Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005;32:212-218.
- Arora H, Ivanovski S. Clinical and aesthetic outcomes of immediately placed single-tooth implants with immediate vs. delayed restoration in the anterior maxilla: A retrospective cohort study. *Clin Oral Implants Res.* 2018;29(3):346–352.
- Artzi Z, Weinreb M, Givol N, Haim T. Biomaterial resorption rate and healing site morphology of inorganic bovine bone and beta-tricalcium phosphate in the canine: A 24-month longitudinal histologic study and morphometric analysis. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2004. 19(3):357-68
- Avila-Ortiz G., Elangovan S., Kramer K.W.O., Blanchette D, Dawson D.V. Effect of alveolar ridge preservation after tooth extraction: A systematic review and Meta-analysis. *J Dent Res* 2014. 93(10):950-958
- Belser U, Schmid B, Higginbottom F, Buser D. Outcome analysis of implant restorations located in the anterior maxilla: a review of the recent literature. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2004 ;19 Suppl:30-42.
- Belser UC, Buser D, Hess D, Schmid B, Bernard JP, Lang NP. Aesthetic implant restorations in partially edentulous patients--a critical appraisal. *Periodontol* 2000; 1998 Jun; 17: 132-50
- Benic G, Mokti M, Chen CJ, Weber HP, Hammerle Ch, Galluci G. Dimensions of buccal bone and mucosa at immediately placed implants after 7 years: a clinical and bonebeam computed tomography study. *Clin Oral Impl Res* 2012;23:560-566.

- Boardman N, Darby I, Chen S. A retrospective evaluation of aesthetic outcomes for single-tooth implants in the anterior maxilla. *Clin Oral Implants Res.* 2016;27(4):443–451.
- Botticelli D, Berglundh T, Lindhe J: Hard-tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *J Clin Periodontol* 2004; 31: 820–828.
- Brisman AS. Esthetics: A comparison of dentists' and patients' concepts. *J Am Dent Assoc* 1980;100:345- 352.
- Brkovic B, Prasad H, Rohrer M, Konandreas G, Agrogiannis G, Antunovic D, Sandor G. Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Invest* 2012,17:581-590.
- Brkovic B, Prasad HS, Konandreas G, Radulovic M, Antunovic D, Sandor GKB, Rohrer M. Simple preservation of a maxillary extraction socket using betatricalcium phosphate with type I collagen: preliminary clinical and histomorphometric observatuion. *JCDA* 2008;74:513-518.
- Buser D, von Arx T. Surgical procedures in partially edentulous patients with ITI implants. *Clin Oral Implants Res.* 2000; 11 Suppl: 43-61
- Buser D., Martin, W., Belser, U.,(2004) Optimizing esthetics for implant restorations in anterior maxilla: anatomic and surgical considerations. *Int J Oral Maxillofac Implants* 19 Suppl: 43-61
- Canullo L, Fedele GR, Ianello G, Jepsen S. Platform switching and marginal bone- level alterations: the results of a randomized-controlled trial. *Clin Oral Implants Res* 2010;21(1):115-121
- Canullo L, Goglia G, Iurlaro G, Ianello G. Short-term bone level observations associated with platform switching in immediately placed and restored single maxillary implants: A preliminary report. *Int J Prosthodont* 2009; 22:277-282.
- Cardaropoli G, Lekholm U, Wennstrom JL. Tissue alterations at implant- supported single-tooth replacements: a 1-year prospective clinical study. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(2):165-171
- Chan HL, Lin GH, Fu JH, Wang HL. Alterations in Bone Quality After Socket Preservation with Grafting Materials: A Systematic Review. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* . 2013, Vol. 28 Issue 3, p710-720
- Chappuis V, Engel O, Shahim K, Reyes M, Katsaros C, Buser D. *J Dent Res.* 2015 Sep;94(9 Suppl):187S-93S

- Chen J, Chiang C, Zhang Y. Esthetic evaluation of natural teeth in anterior maxilla using the pink and white esthetic scores. *Clin Implant Dentistry and Related Research* (2018) Vol 20(5) :770-777
- Chen ST, Darby IB, Reynolds EC, Clement JG. Immediate implant placement Postextraction without flap elevation. *J Periodontol*. 2009; 80(1):163-172.
- Chiu YW, Lee SY, Lin YC, Lai YL. Significance of the width of keratinized mucosa on peri-implant health. *J Chinese Med Association* 2015;78:389-394.
- Choquet V, Hermans M, Adriaenssens P, Daelemans P, Tarnow P D, Malevez C. Clinical and radiographic evaluation of the papilla level adjacent to single-tooth dental implants. A retrospective study in the maxillary anterior region. *J Periodontol* 2001 Oct;72(10):1364-71.
- Cochran DL, Bosshardt DD, Grize L, Higginbottom FL, Jones AA, Jung RE, Wieland M, Dard M. Bone response to loaded implants with non-matching implant- abutment diameters in the canine mandible. *J Periodontol* 2009;80(4):609-617
- Cook, D. R., Mealey, B. L., Verrett, R. G., Mills, M. P., Noujeim, M. E., Lasho, D. J., Cronin, R.J. & JR., (2011) Relationship between clinical periodontal biotype and labial plate thickness: an in vivo study. *International Journal of Peri- odontics and Restorative Dentistry* 31, 345–354
- Cooper LF. Objective criteria: Guiding and evaluating dental implant esthetics. *J Esthet Restor Dent* 2008;20:195–205.
- Cosyn J, Eghbali A, De Bruyn H, Dierens M, De Rouck T. Single implant treatment in healing versus healed sites of the anterior max- illa: an aesthetic evaluation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(4):517–526.
- Cosyn J, Eghbali A, Hermans A, Vervaeke S, De Bruyn H, Cleymaet R. A 5-year prospective study on single immediate implants in the aesthetic zone. *J Clin Periodontol*. 2016;43(8):702-709.
- Darby I, Chen ST, Buser, D. Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Impl* 2009;24:260-271.
- De Lange GL, Burger EH. Location of osteogenic cells and osteoplastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials* 2005,26:1445-1451.
- De Risi V, Orgeas GV, Clementini M, Mannocci A, De Sanctis M. Alveolar ridge preservation techniques: A systematic review and meta-analysis of histological and histomorphometrical data. *Clin Oral Impl Res* October: 26(1):50-68

- Devlin H, Sloan P. Early bone healing events in the human extraction socket. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31:641-645.
- Esposito M, Ekkestube A, Grondahl K. Radiological evaluation of marginal bone loss at tooth surfaces facing single Branemark implants. *Clin Oral Implants Res*. 1993 Sept; 4(3):151-7
- Farronato D, Santoro G, Canullo L, Boticelli D, Maiorana C, Lang NP. Establishment of the epithelial attachment and connective tissue adaptation to implants installed under the concept of platform switching: a histologic study in minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2012;23(1):90-94
- Fickl S, Kebschull M, Schupbach P, Zuhr O, Schlagenhauf U, Hürzler M. Bone loss after full-thickness and partial thickness flap elevation. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 157–162.
- Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W, Hürzeler MB. Hard tissue alterations after socket preservation: an experimental study in the beagle dog. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1111–1118
- Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CFJ, Stein JM, Hürzeler MB. Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *J Clin Periodontol*. 2008;35(10):906-913.
- Wilson JP, Johnson TM. Frequency of adequate mesiodistal space and faciolingual alveolar width for implant placement at anterior tooth positions. *J Am Assoc* 2019 Sept; 150(9):779-787
- Fu, J. H., Yeh, C. Y., Chan, H. L., Tatarakis, N., Leong, D. J. & Wang, H. L. (2010) Tissue biotype and its relation to the underlying bone morphology. *Journal of Periodontology* 81, 569–574.
- Furhauser R, Florescu D, Benesch T, Haas R, Mailath G, Wathzek G. Evaluation of soft tissue around single-tooth implant crowns: the pink esthetic score *Clin Oral Implant Res* Dec 2005;16(6):639-44.
- Gjelvold B, Kisch J, Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Clinical and radiographic outcome following immediate loading and delayed loading of single-tooth implants: Randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2017;19(3):549–558.
- Glowacki J, Schulten AJ, Perrott D, Kaban LB (2008) Nicotine impairs distraction osteogenesis in the rat mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 37:156–161
- Goisain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World Journal of Surgery* 2004;28;321-326
- Grynpas M Age and disease-related changes in the mineral of bone. *Calcified Tissue International* 1993, Vol 53, pp S57–S64

- H. Gaspar, F. K. Schattaver Verlag. Collagen-platelet interaction. In Proc. First Munich Symp. on Biology of Connective Tissue, ed., Stuttgart, 1978.
- Hammerle CH, Jung RE. Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontol.* 2000. 2003; 33:36-53
- Hammerle CHF, Araujo M, Simion M, Evidence-based knowledge on the biology and treatment of extraction sockets. *Clin Oral Impl Res.* 2012 (Vol 23, Issue s5)
- Harel N, Moses O, Palti A, Ormianer Z. Long-Term Results of Implants Immediately Placed Into Extraction Sockets Grafted With β -Tricalcium Phosphate: A Retrospective Study(2013) *J Oral and Maxillofac Surgery* 71(2); e63-e68
- Hartman GA, Cochran DL. Initial implant position determines the magnitude of crestal bone remodeling. *J Periodontol* 2004;75(4):572-577
- Herberer S, Al-Chawaf B, Hildebrand D, Nelson JJ, Nelson K. Histomorphometric analysis of extraction sockets augmented with Bio-Oss Collagen after a 6-week healing period: a prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:1219-1225.
- Higginbottom F., Belser U., Jones J., Keith S. Prosthetic management of implants in the esthetic zone . *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2004; 19 Suppl: 62-72
- Hingsammer L, Furhauser R, Haas R. Single tooth implants in the esthetic zone following a twostage all flapless approach: A retrospective analysis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2018;1-8.
- Hof M, Pommer B, Strbac GD, Suto D, Watzek G, Zechner W. Esthetic evaluation of single-tooth implants in the anterior maxilla following autologous bone augmentation. *Clin Oral Implant Res.* 2013;24(SupplA):88-93.
- Honda Y, Fitzsimmons RJ, Baylink DJ, Mohan S. Effects of extracellular calcium on insulin-like growth factor II in human bone cells. *J Bone Min Res* 1995;10:1660-5.
- Horch HH, Sader R, Pautke C, Neff A, Deppe H, Kolk A. Synthetic, pure-phase beta-tricalcium phosphate ceramic granules (Cerasorb®) for bone regeneration in the reconstructive surgery of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2006;35:708-713
- Hosgood G. Wound healing. The role of platelet-derived growth factor and transforming growth factor beta. *Veterinarian Surg* 1993;221:490-495.

- Hu ZM, Peel SA, Ho SK, Sándor GKB, Clokie CM (2005) Role of bovine bone morphogenetic proteins in bone matrix protein and osteoblast-related gene expression during rat bone marrow stromal cell differentiation. *J Craniofac Surg* 16(6):1006–1014
- Hurzeler M, Fickl S, Zuhr O, Wachtel HC. Peri-implant bone level around implants with platform-switched abutments: preliminary data from a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:33-39
- Huynh-Ba G, Pjetursson BE, Sanz M, Cecchinato D, Ferrus J, Lindhe J, LangNP. Analysis of the socket bone wall dimensions in the upper maxilla in relation to immediate implant placement. *Clin Oral Implant Res.* 2010. Jan;21(1):37-42
- Irinakis T. Rationale for socket preservation after extraction of a single rooted tooth when planning for future implant placement. *J Can Dent Assoc* 2006; 72(10):917–22
- ITI Treatment guide Vol 1
- Jambhekar S, Kernén F, Bidra A 2015. Clinical and histologic outcomes of socket grafting after flapless tooth extraction: a systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Prosthet Dent* 2015 May; 113(5):371-82
- Januario, A.L., Duarte, W.R., Barriviera, M., Mesti, J.C., Araujo, M.G. & Lindhe, J. (2011) Dimension of the facial bone wall in the anterior maxilla: a cone-beam computed tomography study. *Clinical Oral Implants Research* 22: 1168–1171.
- Juodzbaly G, Wang H-L. Soft and hard tissue assessment of immediate implant placement: a case series. *Clin Oral Implants Res.* 2007; 18(2):237-243.
- Jurisić T, Milic M, Todorovic V, Zivkovic M, Jurisic M, Milic-Lemic A, Tihacek-Sojic Lj, Brkovic B. Stanje tvrdog i mekog periimplantnog tkiva u estetskoj regiji gornje vilice posle prezervacije alveolarnog grebena beta-trikalcijum fosfatom sa kolagenom tip I: Studija sa jednogodišnjim periodom praćenja. *Vojnosanitetski pregled* 2018; Online First March, 2018.
- Kan JY, Morimoto T, Rungcharassaeng K, Roe P, Smith DH. Gingival biotype assessment in the aesthetic zone: Visual versus direct measurement. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2010;30:237-43
- Kan, JY, Rungcharassaeng, K., Umezu, K. & Kois, J. C. Dimensions of peri-implant mucosa: an evaluation of maxillary anterior single implants in humans 2003. *Journal of Periodontology* 74, 557–562.

- Kao RT, Fagan MC, Conte GJ. Thick vs. thin gingival biotypes: A key determinant in treatment planning for dental implants. *J Calif Dent Assoc.* 2008;20:366-74
- Kim BS, Kim YK, Yun PY, Yi YJ, Lee HJ, Kim SG, Son JS. Evaluation of peri-implant tissue response according to the presence of keratinized mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e24-e28.
- Kleinman, H. K., Klebe, R. J. & Martin, G. R., Role of collagenous matrices in the adhesion and growth of cells. *J. Cell Biol.* 88 (1981) 473-85.
- Kois JC. Predictable single-tooth peri-implant aesthetics: Five diagnostic keys. *Compend Contin Educ Dent* 2004;25:895-96
- Kois JC., Kan JY. Predictable peri-implant gingival aesthetic: surgical and prosthodontics rationales. *Pract Proced Aesthet Dent.* 2001 Nov-Dec; 13(9):691-8
- Kokich VO, Kiyak HA, Shapiro PA. Comparing the perception of dentists and lay people to altered dental esthetics. *J Esthet Dent* 1999;11:311-324.
- Lee DW, Choi YS, Park KH, Kim CS, Moon IS. Effect of microthread on the maintenance of marginal bone level: a 3-year prospective study. *Clin Oral Implants Res* 2007;18(4):465-470
- Lindeboom JA, Tjiook Y, Kroon FH. Immediate placement of implants in periapical infected sites: a prospective randomized study in 50 patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Jun; 101(6): 705-10
- Lops D, Bressan E, Parpaiola A, Sbricoli L, Cecchinato D, Romeo E. Soft tissues stability of cad-cam and stock abutments in anterior regions: 2-year prospective multicentric cohort study. *Clin Oral Implant Res* 2014;1436-1442
- Lu JX, Descamps M, Dejou J, Koubi G, Hardouin P, Lemaitre J, Proust JP. The biodegradation mechanism of calcium phosphate biomaterials in bone 2002; *J Biomed Mater Res* 63:408-412
- Lu JX, Gallur A, Flautre B, Anselme K, Descamps M, Thierry B, Hardouin P. Comparative study of tissue reactions to calcium phosphate ceramics among cancellous, cortical, and medullar bone sites in rabbits. *J Biomed Mater Res* 1998;42:357-67.
- Majzoub J, Ravidá A, Starch-Jensen T, Tattan M, Suarez-Lopez del Amo F. The influence of different materials on alveolar ridge preservation: A systematic review. *J Oral Maxillofac Res* 2019. 10 (3):e6

- Mathieu D, Linke JC, Wattel F. Non-healing wounds. In: Handbook on hyperbaric medicine, Mathieu DE, editor. Netherlands: Springer, pp:401-427.
- Meijer J. A. H., Stellingsma K, Meijndert L, Raghoobar M. G. A New Index for Rating Aesthetics of Implant-Supported Single Crowns and Adjacent Soft Tissues-The Implant Crown Aesthetic Index. *Clin Oral Implants Res* 2005 Dec; 16(6):645-9
- Merten HA, Wiltfang J, Grohmann U, Hoenig JF (2001) Intraindividual comparative animal study of alpha- and beta- tricalcium phosphate degradation in conjunction with simultaneous insertion of dental implants. *J Craniofac Surg* 12:59–68
- Miyata, T., Taira, T., Noishiki, Y., Collagen engineering for biomaterial use. *Clinical Materials* 1992, 9: 139-148
- Moraschini V, Luz D, Velloso G, Barboza E dS P. Quality assessment of systemic reviews of the significance of keratinized mucosa on implant health. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2017; 46:774-781
- Moya-Villaescusa, Sanches-Perez A.. Measurement of ridge alterations following tooth removal: a radiographic study in humans. *Clin Oral Implants Res* 2010. Feb; 21(2):237-42
- Muller, H. P., Heinecke, A., Schaller, N. & Eger, T. (2000) Masticatory mucosa in subjects with different periodontal phenotypes. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 621–626.
- Ochsenbein, C. & Ross, S. A reevaluation of osseous surgery. *Dental Clinics of North America* 1969;13, 87/102
- Palmer RM, Palmer PJ, Smith BJ. A 5-year prospective study of Astra single tooth implants. *Clin Oral Implant Res* 2000: 11: 179-182
- Palmer RM, Smith BJ, Palmer PJ, Floyd PD. A prospective study of Astra single tooth implants. *Clin Oral Implants Res* 1997: 8: 173-179
- Penarrocha M, Palomar M, Sanchis JM, Guarinos J, Balaguer J. Radiologic study of marginal bone loss around dental implants and its relationship to smoking, implant location and morphology. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 2004;19(6):861-867
- Pieri F, Aldini NN, Marchetti C, Corinaldesi G. Esthetic outcome and tissue stability of maxillary anterior single-tooth implants following reconstruction with mandibular block grafts: a 5-year prospective study. *Int J Oral Maxillofac Implant.* 2013;28(1):270-280.

- Pietrokovski, J. & Massler, M. (1967) Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *Journal of Prosthetic Dentistry* 17: 21–27
- Pioletti DP, Takei H, Lin T, Ma QJ, Kwon SY, Sung KL. The effects of calcium phosphate cement particles on osteoblast function. *Biomaterials* 2000;21:1103-1114.
- Raes F, Cosyn J, Crommelinck E, Coessens P, De Bruyn H. Immediate and conventional single implant treatment in the anterior maxilla: 1-year results of a case series on hard and soft tissue response and aesthetics. *J Clin Periodontol.* 2011;38(4):385–394.
- Raes F, Cosyn J, De BH. Clinical, aesthetic, and patient-related out- come of immediately loaded single implants in the anterior maxilla: a prospective study in extraction sockets, healed ridges, and grafted sites. *Clinical Implant Dentistry & Related Research.* 2013;15(6): 819–835.
- Sanz, M., Cecchinato, D., Ferrus, J., Pjetursson, E.B.,Lang, N.P. & Lindhe J(2010) A prospective,randomized-controlled clinical trial to evaluate bone preservation using implants with different geometryplaced into extraction sockets in the maxilla. *ClinicalOral Implants Research* 21: 13–21.
- Scheller H, Urgel J. P., Kultje C, Klineberg I, Goldberg P. V. Stevenson-Moore P, Alonso J. M., Schaller M, Corria R. M, Engquist B., Toreskog S., Kastenbaum F., Smith C. R. A 5-year Multicenter Study on Implant-Supported Single Crown Restorations. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Mar-Apr 1998; 13(2):212-8
- Schroeder, H.E. (1986) The periodontium. In: Schroeder, H.E., ed. *Handbook of Microscopic Anatomy.*1st edition, 47–64. Berlin: Springer.
- Schropp L, Isidor F, Kostopoulos L, Wenzel A. Interproximal papilla levels following early versus delayed placement of single-tooth implants: a controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants.* Sep-Oct 2005;20(5):753-61.
- Schropp L. bone healing and soft tissue conture changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:313–323.
- Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontol 2000* 2008;47:51-66
- Sicilia A, Quirynen M, Fontolliet A, Francisco H, Friedman A, Linkevicius T, Lutz R, Meijer H, Rompen E, Rotundo R, Schwarz F, Simion M, Teughels W, Wennerberg A, Zuhr O. Long-term

stability of peri-implant tissues after bone or soft tissue augmentation. Effect of zirconia or titanium abutments on peri-implant soft tissues. Summary and consensus statements. *Clin Oral Implants Res* 2015 Sept; 26 Supp 11:148-52

Simunek A, Kopecka D, Somanatha RV, Pilathatka S, Brazda T (2008) Deproteinized bovine bone versus β -tricalcium phosphate in sinus augmentation surgery: a comparative histologic and histomorphometric study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 23:935–942

Strietzel F. P., Nowak M, Kuechler I, Friedmann A. Peri-implant alveolar bone loss with respect to bone quality after use of the osteotome technique – Results of a retrospective study. *Clin Oral Implants Res* 13(5):508-13

Sugimoto T, Kanatani M, Kano J, Kaji H, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Fukase M, Chihara K. Effects of high calcium concentration on the functions and interactions of osteoblastic cells and monocytes and on the formation of osteoclast-like cells. *J Bone Min Res* 1993;8:1445–52.

Sugimoto T, Kanatani M, Kano J, Kobayashi T, Tsukamoto T, Yamaguchi T, Fukase M, Chihara K. IGF-I mediates the stimulatory effect of high calcium concentration on osteoblastic cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1994;266:706–16.

Suzuki, T., Yamamoto, T., Toriyama, M., Nishizawa, K., Yokogawa, Y., Mucalo, M., Kawamoto, Y., Nagata, F., Kameyama, T. Surface stability of calcium phosphate ceramics in tissue culture medium and the effect on adhesion and growth of anchorage-dependent animal cells. *Journal of Biomedical Materials Research* 34; 4:507-517 (1997)

Szabó G, Huys L, Coulthard P, Maiorana C, Garagiola U, Barabás J, Németh Z, Hrabak K, Suba Z (2005) A prospective multicenter randomized clinical trial of autogenous bone versus β -tricalcium phosphate graft alone for bilateral sinus elevation: histologic and histomorphometric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20:371–381

Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 1972; 27(2):120–32.

Tan Wah Lay, Wong Terry L. T, Wong May C. M., Lang Klaus P, A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin. Oral. Impl. Res.* 23(Suppl. 5), 2012, 1–21

Tan Wah Lay, Wong Terry L. T, Wong May C. M., Lang Klaus P, A systematic review of post-extractional alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin. Oral. Impl. Res.* 23(Suppl. 5), 2012, 1–21

- Tarnow D., Elian, N., Fletcher, P., Froum, S., Magner, A., Cho, S.C., Salama, M., Salama, H., Garber, D. A. (2003) Vertical distance from the crest of the bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants. *J Periodontol* 74: 1785-8.
- Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR (1981) Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell* 26:99–105
- Tettamanti S, Millen C, Gavric J, Buser D, Belser U, Bragger U, Wittneben JG. Esthetic Evaluation of Implant Crowns and Peri-Implant Soft Tissue in the Anterior Maxilla: Comparison and Reproducibility of Three Different Indices. *Clin Implant Dentistry and Related Res* 2015; 18(3): 517-526
- Tomlin E.M., Nelson S.J., Rossmann J.A. Ridge preservation for implant therapy: A review of the literature. *Open Dent J* 2014. 8:66-76
- Trombelli L, Farina R, Marzola A, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets (2008) *J Clin Periodontol* 35(7):630-9
- Van der Weijden F, DellAcqua F, Slot DE. Alveolar bone dimensional changes of post-extraction socket in humans: a systemic review. *J Clin Periodontol* 2009;36:1048-1058.
- Vedrana Braut, DDS, Dr Med Dent, Michael M. Bornstein, PD Dr Med Dent, Urs Belser, Prof Dr Med Dent, Daniel Buser, Prof Dr Med Dent. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2011;31:125–131
- Weisgold, A. S. Contours of the full crown restoration. *Alpha Omegan* 1977; 70, 77–89.
- Wennstrom JL, Derks J. Is there a need for keratinized mucosa around implants to maintain health and tissue stability? *Clin Oral Implant Res* 2012;23:136-146.
- Wiltfang J, Schlegel KA, Schultze-Mosgau S, Nkenke E, Zimmermann R, Kessler P. Sinus floor augmentation with beta-tricalciumphosphate (beta-TCP): does platelet-rich plasma promote its osseous integration and degradation? *Clin Oral Implant Res* 2003;14:213-218.
- Wittneben et al (2013), Peri-implant Soft Tissue Conditioning with Provisional Restorations in the Esthetic Zone: The Dynamic Compression Technique, *Int J Periodontics Restorative Dent*;33:447–455
- Yamada, S., Heymann, D., Bouler, J-M., Daculsi, G. Osteoclastic resorption of calcium phosphate ceramics with different hydroxyapatite/ tricalcium phosphate ratios. *Biomaterials* 18; 15: 1017-1076. (1997)

Yeung SCH. Biological basis for soft tissue management in implant dentistry. *Aust Dent J* 2008 Jun;53 Suppl 1:S39-42

Yuan H, de Bruijin JD, Li Y, Feng J, Yang Z, de Groot K, Zhang X. Bone formation induced by calcium phosphate ceramics in soft tissue of dogs: a comparative study between porous alpha-TCP and beta-TCP. *J Mater Sci Med* 2001,12:7-13.

Zerbo IR, Bronckers AJ, de Lange GL, Burger EH. Location of osteogenic cells and osteoplastic cells in porous beta-tricalcium phosphate particles used for human maxillary sinus floor elevation. *Biomaterials* 2005,26:1445-1451.

Zweers J, Thomas RZ, Slot DE, Weisgold AS, Van der Weijden GA. Characteristics of periodontal biotype, its dimensions, associations and prevalence: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 958–971.

Tamara M. Jurišić Ažić rođena je 14.05.1984. godine u Beogradu gde je završila osnovnu i srednju školu. Godine 2002. upisala je Stomatološki fakultet u Beogradu, koji je završila 14.07.2010. godine prosečnom ocenom 8,33. Doktorske studije na Stomatološkom fakultetu upisala je iste godine u Beogradu.

Zaposlena je preko deset godina u privatnoj praksi gde je stekla bogato iskustvo u radu sa pacijentima u domenu regeneracije kosti primenom različitih zamenika za kost kako u anteriornim tako i u bočnim segmentima gornje i donje vilice kao i u estetsko-funkcionalnoj protetskoj rehabilitaciji pacijenta odakle proističe želja za naučnim radom u oblasti regeneracije kosti i savremene protetske rehabilitacije.

Publikovani radovi:

Jurišić T, Milić M, Todorović V, Živković M, Jurišić M, Milić-Lemić A, Tihaček-Šojić Lj, Brković B. Peri-implant Soft and Hard Tissue Condition after Alveolar Ridge Preservation with Beta-tricalcium Phosphate/Type I Collagen in the Maxillary Esthetic Zone: a 1-Year Follow-up Study. *Vojnosanitetski pregled* (2018); Online First March, 2018.

Jurišić M, Manojlović-Stojanoski M, Andrić M, Koković V, Danilović V, Jurišić T, Brković B. Histological and morphometric aspects of ridge preservation with a moldable, in situ hardening bone graft substitute. *Arch. Biol. Sci., Belgrade*, 65 (2), 429-437, 2013

Poster prezentacija:

Jurišić T, Kosanić I, Tihaček-Šojić Lj, Jurišić M, Brković B. “ Alveolar ridge preservation in patients with smoking habits : histologic and histomorphometric study” U Monaku u okviru Osteology Fondation 2013.

Kurs namenjen mladim istraživačima Osteology Research Academy završila je 2011. u Lucernu.

Profesionalna interesovanja:

- Očuvanje alveolarnog grebena i menadžment mekog tkiva
- Imedijatna restauracija i opterećenje implantata
- Značaj raličitih dizajna implantata i zamenika za kost na konačni estetski ishod fiksnih nadoknada u gornjoj vilici.

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора: ТАМАРА ЈУРИШИЋ АЏИЋ

Број индекса: 4015/10

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

**ИСПИТИВАЊЕ ЕСТЕТСКОГ ИСХОДА ФИКСНИХ НАДОКНАДА НА ИМПЛАНТИМА
НАКОН ОЧУВАЊА АЛВЕОЛАРНОГ ГРЕБЕНА БЕТА-ТРИКАЛЦИЈУМ ФОСФАТОМ И
КОЛАГЕНОМ У ГОРЊОЈ ВИЛИЦИ**

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 1. 6. 2021.

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: ТАМАРА ЈУРИШИЋ АЏИЋ

Број индекса: 4015/10

Студијски програм: Мултидисциплинарни приступ решавању базичних и клиничких проблема у стоматологији модул клиничка истраживања заснована на базичним наукама

Наслов рада: Испитивање естетског исхода фиксних надокнада на имплантима након очувања алвеоларног гребена бета-трикалцијум фосфатом и колагеном у горњој вилици

Ментори: Проф. др Љиљана Тихачек Шојић, Проф. др Божидар Брковић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 1. 6. 2021.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

ИСПИТИВАЊЕ ЕСТЕТСКОГ ИСХОДА ФИКСНИХ НАДОКНАДА НА ИМПЛАНТИМА НАКОН ОЧУВАЊА АЛВЕОЛАРНОГ ГРЕБЕНА БЕТА-ТРИКАЛЦИЈУМ ФОСФАТОМ И КОЛАГЕНОМ У ГОРЊОЈ ВИЛИЦИ

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)

2. **Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)**

3. Ауторство – некомерцијално – без прерада (CC BY-NC-ND)

4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство – без прерада (CC BY-ND)

6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 1. 6. 2021.

1. **Ауторство.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство – некомерцијално.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство – некомерцијално – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство – без прерада.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство – делити под истим условима.** Дозвољаваате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.