

**NASTAVNO – NAUČNOM VEĆU STOMATOLOŠKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Na redovnoj sednici Nastavno – naučnog veća Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu održanoj 28.02.2017.godine, imenovana je Komisija u sastavu:

Prof. dr Snježana Čolić, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Vitomir Konstantinović, Stomatološki fakultet, Beograd

Prof. dr Siniša Mirković, Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet, Novi Sad

za ocenu završene doktorske disertacije pod nazivom **KLINIČKA PROCENA USPEŠNOSTI IMEDIJATNO OPTEREĆENIH KRATKIH SAMOUREZUJUĆIH IMPLANTATA UGRAĐENIH U BOČNU REGIJU GORNJE VILICE**

Kandidat: dr Vladimir S. Todorović

Mentor: Doc. dr Miroslav Andrić

Imenovana Komisija je proučila doktorsku disertaciju i podnosi Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija dr Vladimira S. Todorovića pod nazivom **KLINIČKA PROCENA USPEŠNOSTI IMEDIJATNO OPTEREĆENIH KRATKIH SAMOUREZUJUĆIH IMPLANTATA UGRAĐENIH U BOČNU REGIJU**

GORNJE VILICE napisana je na 105 strana, uz prikaz 32 slike, 21 tabele, 14 grafikona i 156 referenci iz savremene, značajne naučne literature. Disertacija sadrži: sažetak na srpskom i engleskom jeziku, uvod, problem, ciljeve istraživanja, materijal i metode, rezultate, diskusiju, zaključke i literaturu.

UUvodu su predstavljena aktuelna saznanja iz eksperimentalnih studija o peri-implantnom koštanom i mukoznom zarastanju. Definisana je proces oseointegracije i ukazano na njegov značaj u eri moderne implantologije. Takođe, predstavljen je sekvencijalni prikaz peri-implantnog koštanog zarastanja iz aktuelnih kliničkih studija. U delu razmatranja biomehaničkih aspekata imedijatnog opterećenja implanata ukazano je na značajnu ulogu mehaničkog stresa na proces osteogeneze. U nastavku su detaljno definisani faktori koji utiču na proces oseointegracije implanata. S tim u vezi, razmatrani su biokompatibilnost materijala za implantaciju, dizajn implanta, sa posebnim osvrtom na karakteristike implanta korišćenog u okviru ovog istraživanja, zatim kvalitet kosti u bočnoj regiji gornje vilice i različite hirurške tehnike. Hronološki su prikazane definicije protokola opterećenja implanata sa nekoliko konsenzus konferencija. Pojam stabilnosti implanta opisan je u posebnom poglavlju, imajući u vidu značaj po uspeh implantne terapije. U pomenutom poglavlju definisan je pojam primarne i sekundarne stabilnosti implanta. Takođe su opisane savremene kliničke metode za procenu implantne stabilnosti, uz poseban osvrt na analizu rezonantne frekvencije, koja je primenjena u okviru ovog istraživanja. U okviru kliničkih razmatranja protokola imedijatnog opterećenja ukazano je na sistemske i lokalne faktore koji mogu uticati na ishod implantne terapije primenom protokola imedijatnog opterećenja.

U poglavlju **Problem**, definisan je naučni problem, u smislu nedostatka kontrolisanih kliničkih studija koje ispituju uspešnost implanata ugrađenih u bočnu regiju gornje vilice po danas veoma popularnom protokolu imedijatnog opterećenja. Predstavljena je intencija ovog kliničkog istraživanja, da se u strogo kontrolisanim istraživačkim uslovima ispita uspešnost primene implanta ugrađenog u kost slabijeg kvaliteta, a za koji je pretpostavljeno da svojim makro- i mikro-dizajnom može obezbediti dovoljnu primarnu stabilnost za uspešnu primenu protokola imedijatnog opterećenja.

Ciljevi istraživanja su precizno definisani: odrediti srednju vrednost primarne stabilnosti kod imedijatno i rano opterećenih kratkih, samouredujućih implanata ugrađenih u bočnu regiju donje vilice; analizirati i uporediti promenu vrednosti

implantne stabilnosti kod imedijatno i rano opterećenih kratkih, samourezujućih implanata tokom ispitivanog perioda;uporediti promenu vrednosti implantne stabilnosti između imedijatno i rano opterećenih kratkih, samourezujućih implanata tokom ispitivanog perioda;odrediti i uporediti vrednosti vertikalnog gubitka krestalne kosti između imedijatno i rano opterećenih kratkih, samourezujućih implanata;uporediti peri-implantatno mekotkivno zarastanje između grupa imedijatno i rano opterećenih kratkih, samourezujućih implanata;uporediti vrednosti kriterijuma uspešnosti između grupa imedijatno i rano opterećenih kratkih, samourezujućih implanata.

U okviru poglavlja **Materijal i metode** za ovu prospektivnu, randomizovanu, kontrolisanu kliničku studiju dati su jasno definisani kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju, kao i racionalan način randomizacije primenjenog tipa opterećenja implanata. Opisane su preduzete preoperativne procedure, koje su podrazumevale radiografske analize, analize modela za studije, uz izradu hirurške folije-vođice, pomoću koje je unapred planirano pozicioniranje implanata na modelu preneto u usta pacijenta. Potom su opisani hirurška procedura, gde je u lokalnoj infiltracionoj anesteziji, prema uputstvima proizvođača, ugrađeno šest kratkih, samourezujućih implanata u regiji prvog i drugog premolara i prvog molara u gornjoj vilici, obostrano, kao i postoperativni tretman. Detaljno je opisan postupak izrade privremene zubne nadoknade, kojom su imedijatno opterećeni implantati na jednoj strani gornje vilice, da bi, istom vrstom nadoknade, na suprotnoj strani implantati bili opterećeni po protokolu ranog opterećenja. Merenje implantne stabilnosti izvršeno je neposredno nakon ugradnje implanata (primarna stabilnost), kao i u 1., 2., 3., 4., 5., 6., 12., 26. i 52. nedelji nakon ugradnje. Standardizovana radiografska evaluacija peri-implantne koštane resorpcije vršena je 3, 6 i 12 meseci nakon ugradnje implanata. U istim vremenskim tačkama evaluirano je i peri-implantno mekotkivno zarastanje, pomoću modifikovanog indeksa krvarenja (MBI) i modifikovanog plak indeksa (MPI). Potom je opisan postupak izrade definitivnih zubnih nadoknada, koje su postavljene 6 meseci nakon ugradnje implanata. Sveukupna uspešnost implantne terapije primenom imedijatnog, odnosno ranog opterećenja, određena je prema prethodno definisanim kriterijumima za procenu uspešnosti implantne terapije. U statističkoj obradi podataka navedeni su svi racionalno upotrebljeni statistički testovi.

Rezultati su dobro organizovani i predstavljeni na razumljiv način. U prvom delu su prikazane demografske karakteristike pacijenata. Potom je prikazana analiza implantne stabilnosti u različitim vremenskim tačkama u okviru ispitivanih grupa, kao i

između ispitivanih grupa implanata. U nastavku ovog poglavlja prikazani su komparativni rezultati koštane resorpcije, kao i peri-implantnog mekotkivnog zarastanja u obe ispitivane grupe u različitim vremenskim tačkama. U poslednjem delu ovog poglavlja prikazane su korelacije između ispitivanih parametara, kao i procenat uspešnosti implantne terapije u obe ispitivane grupe.

U **Diskusiji** je naučnom analizom dobijenih rezultata obrazložen povoljan uticaj makro- i mirko-dizajna primenjenog implanta na uspešnost implantne terapije u bočnoj regiji gornje vilice, po protokolu imedijatnog i ranog opterećenja. S tim u vezi su navedeni rezultati eksperimentalnih studija koje su ispitivale pomenuti tip implanta, kao i kliničkih studija sa sličnom tematikom. Diskutovani su parametri primarne stabilnosti, peri-implantne koštane resorpcije i mekotkivnog zarastanja, kao i sveukupne uspešnosti implantne terapije.

Na osnovu iznetih i diskutovanih rezultata uobličeni su **Zaključci** koji predstavljaju jasne odgovore na postavljene ciljeve. Korišćena **Literatura** sadrži spisak od 156 referenci iz savremene i značajne naučne literature koje su adekvatno citirane u radu.

B. Kratak opis postignutih rezultata

Analizom kliničkih parametara primarne stabilnosti, u obe ispitivane grupe postignute su visoke vrednosti. Analizom promena vrednosti implantne stabilnosti tokom ispitivanog perioda u grupi imedijatno opterećenih (IL) implanata, primetan je pad vrednosti implantne stabilnosti između 1. i 5. nedelje, bez statističke značajnosti u odnosu na vrednost primarne stabilnosti. Analizom promena vrednosti implantne stabilnosti tokom ispitivanog perioda u grupi rano opterećenih (EL) implanata, uočen je pad vrednosti implantne stabilnosti između 1. i 3. nedelje, takođe bez statističke značajne razlike u odnosu na vrednost primarne stabilnosti. Poređenjem vrednosti implantne stabilnosti između IL i EL utvrđena je značajno veća vrednost primarne stabilnosti kod IL u odnosu na EL. Poređenjem procentualnog odstupanja od vrednosti implantne stabilnosti između IL i EL implanata uočena je statistički značajno veća vrednost implantne stabilnosti kod EL u odnosu na IL u 4., 5., 12., 26. i 52. nedelji praćenja. Komparativnom analizom vrednosti peri-implantne koštane resorpcije i mekotkivnog zarastanja nije utvrđena statistički značajna razlika između ispitivanih grupa. Utvrđena uspešnost implantne terapije u grupi IL bila je 95,8%, dok je u grupi EL bila 100%, ali bez značajne razlike između grupa.

C. Usporedna analiza doktorske disertacije sa rezultatima iz literature

Analizom primarne stabilnosti implanata primenjenim u ovoj kliničkoj studiji (TE), utvrđene su visoke prosečne vrednosti od preko 70 ISQ u obe ispitivane grupe. Ovaj rezultat je u skladu sa rezultatima eksperimentalnih studija (Toyshima i sar., 2011, 2015; Romanos i sar., 2014), u kojima se pokazalo da TE implant postiže značajno veće vrednosti primarne stabilnosti u poređenju sa implantima drugačijeg makro- i mikro-dizajna. Komparabilne vrednosti primarne stabilnosti dobijene su i u metodološki sličnim kliničkim studijama (Marković i sar., 2015; Ryu i sar., 2016) u kojima je primenjen BL implant (identičnog mikro-dizajna i sličnog makro-dizajna TE implantu). Inicijalni pad vrednosti implantne stabilnosti zabeležen je u obe ispitivane grupe, i to kod IL između 1. i 5. nedelje, a kod EL između 1. i 3. nedelje. U dostupnoj literaturi inicijalni pad implantne stabilnosti kod imedijatno opterećenih implanata zabeležen je između 1. i 8. nedelje (Balshi i sar., 2005; Zhou i sar., 2009; Glauser i sar., 2004). U studiji Markovića i sar., 2015 inicijalni pad stabilnosti rano opterećenih implanata zabeležen je u 2. nedelji. Značajan je podatak iz ove doktorske disertacije da prosečna vrednost implantne stabilnosti tokom perioda praćenja nije padala ispod 70 ISQ, kao i da su EL implanti pokazali brži oporavak, u smislu povećanja vrednosti implantne stabilnosti nakon inicijalnog pada, ali bez kliničke značajnosti.

Vrednost peri-implantne koštane resorpcije u okviru ove kliničke studije iznosila je manje od 1 mm u obe ispitivane grupe nakon godinu dana praćenja. Komparabilni podaci dobijeni su u studiji Van de Velde i sar., 2010, u kojoj je ispitivan TE implant, a koštana resorpcije iznosila je 1,1 za IL i 0,88 za EL. Takođe, u studiji Ryu i sar. 2016 rezultat koštane resorpcije nakon 13 meseci praćenja iznose 0,98 mm, što je komparabilno sa rezultatima dobijenim u okviru doktorske disertacije. Značajan je podatak iz ove disertacije da se proces koštane resorpcije kontinuirano odvijao tokom 12 meseci praćenja kod obe ispitivane grupe implanata. S druge strane, u jednoj studiji (Nicolau i sar., 2013) navodi se da je proces koštane remodelacije završen u prvih pet meseci, a razlog neslaganja sa rezultatima iz disertacije može biti nefunkcionalno opterećenje implanata u pomenutoj studiji. Nije bilo statistički značajne razlike između IL i EL ni u jednoj vremenskoj tački tokom perioda praćenja, što može implicirati da tip opterećenja nema uticaj na vrednost koštane resorpcije, a slično zaključuju Galli i sar. (2008).

Rezultati mekotkivnih indeksa MBI i MPI, kojim je evaluirano peri-implantno mekotkivno zarastanje, pokazuju da nije bilo statistički značajne razlike između ispitivanih grupa u različitim vremenskim tačkama tokom perioda praćenja. Komparabilni rezultati dobijeni su u studiji sličnog metodološkog pristupa, u kojoj su ispitivani BL implantanti (Ryu i sar., 2016).

Klinička procena uspešnosti pokazala je uspešnost u grupi IL od 95,83%, dok je u grupi EL ona iznosila 100%. Sličan rezultat navodi se u kliničkoj studiji u kojoj je poređen protokol imedijatnog (97,3%) i konvencionalnog (100%) opterećenja. Dobijeni rezultati govore u prilog činjenici da je uspešnost protokola imedijatnog opterećenja komparabilna sa protokolom ranog ili konvencionalnog opterećenja.

D. Objavljeni rad koji čini deo doktorske disertacije

Vladimir S. Todorovic, Miroslav Vasovic, Mia-Michaela Beetge, Andre W. van Zyl, Vladimir Kokovic (2017). Stability development of immediately loaded hybrid self-tapping implants inserted in the posterior maxilla: 1-year results of a randomized controlled clinical trial, JOURNAL OF ORAL IMPLANTOLOGY, vol. 43, br. 1, str. 33-38. DOI: 10.1563/aaid-joi-D-16-00143

E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa)

Doktorska disertacija **KLINIČKA PROCENA USPEŠNOSTI IMEDIJATNO OPTEREĆENIH KRATKIH SAMOUREZUJUĆIH IMPLANTATA UGRAĐENIH U BOČNU REGIJU GORNJE VILICE** dr Vladimira S. Todorovića predstavlja značajan klinički i naučni doprinos za definisanje mogućnosti primene protokola imedijatnog opterećenja implanata ugrađenih u bočnu regiju gornje vilice. Rezultati istraživanja jasno ukazuju da samourezujući (hibridni) tip implanta primenjenog u okviru ovog kliničkog istraživanja može postići adekvatnu vrednost primarne stabilnosti, neophodnu za uspešnu primenu protokola imedijatnog opterećenja. Pored toga, vrednost implantne stabilnosti tokom perioda zarastanja održava se na visokom nivou, uz prihvatljiv nivo peri-implantne koštane resorpcije i adekvatno mekotkivno zarastanje. Sve to ukazuje na činjenicu da se pravilnim odabirom tipa implanta, uz predvidljiv ishod, mogu opteretiti implantanti ugrađeni u bočnu regiju gornje vilice po protokolu imedijatnog opterećenja. Doktorska disertacija dr Vladimira S. Todorovića urađena je prema svim principima naučnog, kliničkog, dobro kontrolisanog istraživanja i sa originalnim istraživačkim pristupom. Istovremeno, doktorska disertacija je napisana sa precizno postavljenim ciljevima, originalnim naučnim pristupom,

savremenom metodologijom rada, adekvatno prikazanim i diskutovanim rezultatima i jasno uobličnim zaključcima. Na osnovu svega gore navedenog, Komisija predlaže Nastavno – naučnom veću Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju dr Vladimira S. Todorovića i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora stomatoloških nauka.

U Beogradu, 22.03.2017. godine

Članovi Komisije:

Prof. dr Snježana Čolić, Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Vitomir Konstantinović, Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

Prof. dr Siniša Mirković, Klinika za stomatologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu