



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Дејан Дубовина

**ОЧУВАЊЕ АЛВЕОЛЕ НАКОН ЕКСТРАКЦИЈЕ
ЗУБА ПРИМЕНОМ МЕМБРАНА РАЗЛИЧИТЕ
ДЕБЉИНЕ И ВРСТЕ И ЗАМЕНИКА ЗА КОСТ**

Докторска дисертација

Косовска Митровица, 2014.



УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

Дејан Дубовина

**ОЧУВАЊЕ АЛВЕОЛЕ НАКОН ЕКСТРАКЦИЈЕ
ЗУБА ПРИМЕНОМ МЕМБРАНА РАЗЛИЧИТЕ
ДЕБЉИНЕ И ВРСТЕ И ЗАМЕНИКА ЗА КОСТ**

Докторска дисертација

ментор

Проф.др Бранко Михаиловић

Косовска Митровица, 2014.

mojoj Ružici

Захвалност

Највећу захвалност дугујем мом ментору, проф.др Бранку Михаиловићу, који ме пријатељски води путем научног и стручног сазнања. Његова помоћ и разумевање превазилазе оквире менторства.

Велико хвала и проф.др Зорану Лазићу без чије организације и безрезервне стручне и пријатељске помоћи израда ове дисертације не би била могућа.

На пријатељској подрици захваљујем проф.др Милошу Дуки.

Проф.др Даници Вукићевић и доц.др Зорану Влаховићу захваљујем на учешћу у јавној одбрани докторске дисертације.

Др Марији Бубало и др Зорану Татићу хвала на помоћи у извођењу експерименталног дела студије.

Доц.др Дарку Маринковићу хвала на припреми препарата и изузетној патохистолошкој анализи.

Захваљујем се асс.др Зорану Букумирићу на прецизно одрађеној статистичкој обради добијених резултата.

Мојој породици хвала на љубави и разумевању...

САДРЖАЈ

1. УВОД	7
2. ПРЕГЛЕД ЛИТЕРАТУРЕ	10
2.1. Зарастање постекстракционе ране и редукција алвеоларног гребена након екстракције	10
2.2. Презервација алвеоле	15
2.2.1. Вођена коштана регенерација	15
2.2.1.1. Баријерне мембране	20
2.2.1.1.1. Нересорптивне мембране	21
2.2.1.1.2. Ресорптивне мембране	23
2.2.2. Методе презервације алвеоле	28
2.2.2.1. Презервација алвеоле баријерним мембранама и заменицима за кост	29
2.2.2.2. Презервација алвеоле имедијатном имплантацијом	32
2.2.2.3. Презервација алвеоле неминерализованим графтовима	33
2.2.2.4. Презервација алвеоле ткивним инжењерингом	34
3. ХИПОТЕЗА	36
4. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	37
5. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ	38
5.1. Премедијација	38
5.2. Интравенска анестезија	38
5.3. Прва фаза експеримента	40
5.4. Друга фаза експеримента	47
5.5. Трећа фаза експеримента	49
6. РЕЗУЛТАТИ	51
6.1. Резултати патохистолошког испитивања	51
6.1.1. Резултати патохистолошког испитивања узорака 2 месеца након хируршког захвата	51
6.1.2. Резултати патохистолошког испитивања узорака 4 месеца након хируршког захвата	64
6.1.3. Резултати патохистолошког испитивања узорака 6 месеци након хируршког захвата	75
6.2. Статистичка анализа резултата патохистолошког испитивања	86
6.2.1. Статистичка анализа скорa оцена хистолошких карактеристика по методама у зависности од времена протеклог од хируршке интервенције	87
6.2.2. Резултати статистичке анализе у зависности од хистолошке карактеристике и примењене методе у времену	90

6.3. Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле у зависности од примењене методе	100
6.3.1. Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у једном и у два слоја	101
6.3.2. Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у једном и два слоја у зависности од типа мембране	103
7. ДИСКУСИЈА	107
7.1. Дискусија патохистолошких резултата	108
7.2. Дискусија резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле у зависности од примењене методе	115
8. ЗАКЉУЧАК	120
9. ЛИТЕРАТУРА	121

1 Увод

До губитка алвеоларне кости може да доведе много фактора попут пародонтопатије, фацијалне трауме, агресивног вађења зуба итд. Вађење зуба је најчешћа оралнохируршка терапијска процедура која се обави у стоматолошким ординацијама. Већина екстракција се изведе, а да се при томе не обрати пажња на очување алвеоларног гребена. Било да је због каријеса, трауме или узрапредовале пародонталне болести, екстракција зуба и зарастање алвеоле након тога доводе до коштаных деформација алвеоларног гребена што подразумева смањење висине и ширине резидуланог гребена. Процес зарастања након екстракције зуба доводи до израженије ресорпције алвеоларне кости на букалној у односу на лингвалну/палатиналну страну што за последицу има померање центра алвеоларног гребена. Поред тога, процес редукције ткива изгледа израженији у почетној фази зарастања ране, у односу на касније фазе. Смањење димензија гребена последично доводи до проблема који воде у два смера: стварају се отежани услови за уградњу имплантата и настају естетски проблеми уколико се пацијент одлучи за конвенционалну протетику. Наведени проблеми се могу минимализовати презервацијом постекстракционе алвеоле применом заменика за кост и мембране, а у оквиру процедура вођене коштане регенерације.

Презервација алвеоле је превентивни препротетски оралнохируршки захват који има за циљ очување димензија алвеоларног гребена након вађења зуба, а у сврху стварања повољних услова за уградњу денталних имплантата и протетског збрињавања пацијента. Након екстракције, потребно је на неки начин сачувати хоризонталну и вертикалну димензију алвеоларног гребена, односно *усмерити* зарастање постекстракционе ране у пожељном смеру што је могуће постићи применом вођене коштане регенерације.

Способност репарације оштећеног, како чврстог, тако и меког ткива, представља природан биолошки феномен и већина ткива у организму је, у оквиру одређених ограничења, способна за репарацију. Репарација представља процес у току којег се врши замена оштећеног ткива мање функционалним, најчешће везивним ткивом. Међутим, способност регенерације много је мање изражена у односу на способност репарације и у већини случајева оштећено ткиво није способно за самообнову и потпуно враћање у стање пре оштећења. Обнова изгубљених делова ткива има за циљ да се регенерише или вештачки успостави како његова форма тако и функција, укључујући и задовољење естетских захтева. Иако коштано ткиво има велики регенеративни потенцијал и може потпуно да обнови оригиналну структуру и функцију, дефекти често не зарастају коштаним ткивом. Да би се омогућила и стимулисала регенерација, дефекти се најчешће попуњавају заменицима кости. Заменици за кост морају пре свега бити биокомпатибилни, јер уколико то нису доћи ће до њиховог одбацивања од стране организма.

Употреба баријерне мембране са применом коштаног заменика код преимплантатне припреме (попуњавање екстракционе алвеоле, аугментација безубог алвеоларног гребена), у току уградње имплантата (попуњавање дефеката при имедијатној имплантацији, попуњавање букалних фенестрација) и у постимплантатној терапији (хируршки третман периимплантитиса, попуњавање дефеката након експлантације) је веома значајна етапа у успешном имплантатном збрињавању пацијената. Због изражене моћи епитела гингиве да својом пролиферацијом демаркира и спречи надокнаду коштаних дефеката коштаним заменицима и новоствореном кости, мембрана је неопходана да својом баријерном функцијом обезбеди добру васкуларизацију и добру осификацију у коштаним дефектима и на тај начин омогући функционисање имплантата у дужем временском периоду.

Пет хируршких циљева би требало остварити да би се постигао циљ вођене коштане регенерације: примена одговарајуће мембране, постизање примарног мекоткивног зарастања, стварање и одржавање простора заштићеног мембраном, адаптираност и стабилизација мембране са околном кошћу и довољно дуг период зарастања.

Улога различите дебљине колагених мембрана у регенерацији кости недовољно је испитана и у литератури постоје доста оскудни подаци о овом проблему. Постављање мембрана у више слојева има за циљ постизање продуженог баријерног ефекта као и стабилизацију самих биоресорптивних мембрана и заменика за кост. Било је покушаја примене експерименталне трослојне мембране, али је аутори не препоручују за примену у клиничкој пракси. Свако ново сазнање о овом проблему представља значајан допринос бољем познавању и лечењу коштаних дефеката у имплантолошкој пракси.

2 Преглед литературе

У свакодневној стоматолошкој пракси вађење зуба представља једну од најчешћих интервенција. То је, у сваком случају, трауматски поступак приликом којег се специфичним покретима вађења кидају периодонтална влакна која везују цемент корена зуба са алвеоларном кости и шире коштане ламеле да би се омогућило извлачење зуба из алвеоле. Након вађења зуба и успостављања хемостазе у устима остаје постекстракциона рана која зараста различито у односу на друге ране у организму.

2.1 Зарастање постекстракционе ране и редукција алвеоларног гребена након екстракције

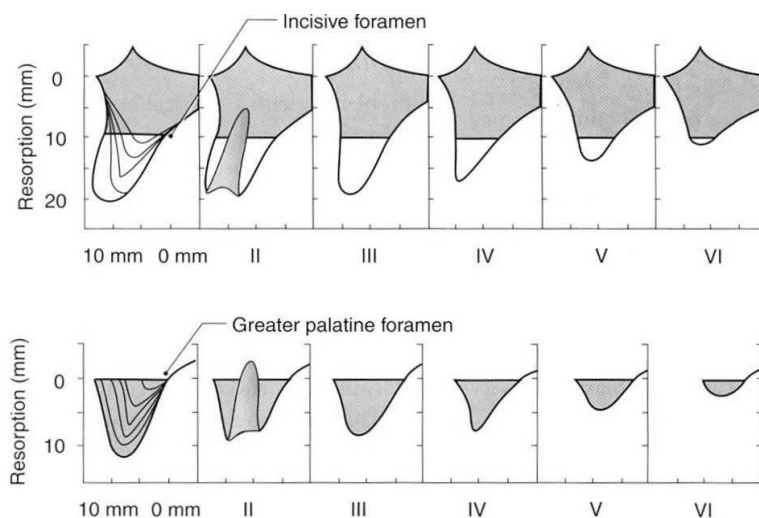
Зарастање ране у устима након вађења зуба и других оралнохируршких процедура одвија се у специфичним условима. Влажна средина, због стално присутне пљувачке са својим биохемијским и функционалним особинама, присуство мешовите бактеријске флоре, богата васкуларизација и инервација регије, локални имунитет и немогућност заштите ране неки су од чинилаца везаних за зарастање ране у устима.(1)

Зарастање ране настале вађењем зуба пролази кроз неколико фаза:

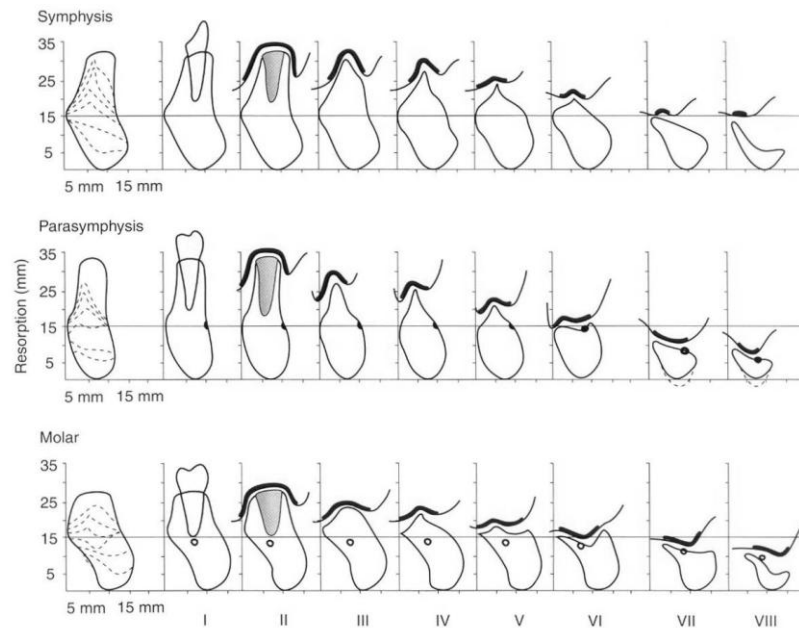
1. формирање коагулума
2. организација коагулума гранулационим ткивом
3. замена гранулационог везивним ткивом и епителизација ране
4. формирање новостворене кости.(2)

Након вађења зуба, алвеоларна чашица бива испуњена крвним угрушком. У току друге фазе зарастања долази до пролиферације ендотела и стварања гранулативног ткива које испуњава алвеолу до седам дана након екстракције.(3) Приликом зарастања рана на кожи, епителне ћелије мигрирају испод угрушка који представља баријеру штетним агенсима спољашње средине. У току зарастања постекстракционе ране епител мигрира *преко* гранулативног ткива и на тај начин штити младо гранулативно ткиво.(4) Наиме, епител препознаје гранулативно ткиво као везивно и због тога пролиферише преко површине ране. Гранулативно ткиво се, надаље, ремоделује у провизионални матрикс. Ова ремоделација се одиграва од периферије алвеоларне кости ка унутрашњости коштаног дефекта, односно из дубине према центру и површини.(5) Минерализациони процеси воде зарастање у смеру стварања младог коштаног ткива које ће на крају бити замењено зрелим.(6)

После екстракције зуба код одраслих особа долази до атрофије алвеоларног процесуса, а степен редукције чврстог ткива је изразито индивидуалан.(7-10) (Слике 1 и 2) Клиничким и рендгенолошким испитивања је доказано да се након екстракције једног или више зуба смањује како ширина тако и висина алвеоларног гребена.(11-17)



Слика 1. Постекстракциона атрофија алвеоларног гребена горње вилице



Слика 2. Постекстракциона атрофија алвеоларног гребена доње вилице

Процес зарастања доводи, такође, до постепеног смањења свих унутрашњих димензија екстракционе алвеоле. У првих шест месеци од екстракције зуба вертикална димензија алвеоле се редукује за 3-4 mm или просечно за 50% од њене почетне висине.(14,15) У исто време, долази и до редукције хоризонталне димензије екстракционе алвеоле на приближно 2/3 њене почетне ширине.(14-16)

У својој студији Pietrokovski и сар.(13) испитују губитак коштаног ткива након једностране екстракције зуба уз помоћ отисака и мерења димензија алвеоле. Доказују да је редукција коштаног ткива израженија у почетним фазама зарастања постекстракционе ране. Њихови резултати показују да се у мандибули и максили јавља већи обим губитка ткива букалне коштане ламеле у односу на лингвалну и палатиналну, што доводи до померања центра алвеоларног руба у палатиналном/лингвалном смеру. Johnson(12) доказује да се већи део ресорпције коштаног ткива дешава у прва три месеца постекстракционо. Schropp и сар.(17) су у својој студији која је обухватала 46 пацијената показали да се у прва три месеца након екстракције премолара ширина алвеоларног гребена редукује за две трћине своје првобитне вредности.

Већи број испитивања пратио је процесе зарастања рана код људи и животиња биопсијом узорака са места екстракције.(18-21) Cardaropoli и сар.(22) су у својим истраживањима на псима доказали следеће:

1. спонгиозна кост испуњава екстракциону алвеолу након месец дана,
2. кортикални руб се формира након три месеца,
3. три месеца након екстракције спонгиозна кост се замењује ламеларном кости.

Новија истраживања Botticelli-а и сар.(23) су указала на промене у димензијама алвеоларног гребена које настају током четири месеца након екстракције зуба и постављања имплантата у свежа места екстракције. У току четири месеца од екстракције, у букалном региону алвеоле, јавља се ресорпција која износи до 56%, док је на лингвалном/палатиналном зиду она мања и износи 30%. Резултати испитивања Агајо-а и сар.(24), која се тичу промена димензија алвеоларног руба код паса, указала су да релативна редуција висине букалног коштаног зида у периоду између 1-8 недеља после екстракције износи $2,2 \pm 0,2$ mm, тј. око 0,045 mm/дан.

Физичке промене у току зарастања ране након екстракције зуба испитиване су путем рендгенографских и кефалометријских мерења, мерењем узетих отисака, као и директним мерењима димензија алвеоларног гребена у току хируршких испитивања.(10,11,14-16,25-27) Крупне морфолошке промене коштаног и меког ткива су евидентирани узимањем дијагностичких отисака.(26) 6-12 месеци постекстракционо хоризонтална редуција коштаног ткива износи 4-6 mm, што значи да се 50% димензије алвеоларног гребена се након екстракције зуба изгубило. Смањење вертикалне димензије алвеоларног руба у исто време износи 2,0-4,5mm.(27,28) Већи је степен редуције приликом мултиплих екстракција суседних зуба.(12,26,28) Већина ових промена у димензијама алвеоларног гребена, а након екстракције зуба, дешава се у периоду до четири месеца након екстракције. (11,12) Интраоперативним мерењима су испитиване промене у димензијама постекстракционе алвеоле. У овим студијама је доказано да у периоду 4-12 месеци након екстракције долази до смањења ширине алвеоларног гребена од 3,1 до 5,9 mm.(14,15, 26, 27)

Schropp и сар.(26) су мерили промене у димензијама постекстракционих алвеола код пацијената којима су вршене екстракције молара и премолара у обе вилице. Пацијентима су постекстракционом периоду биле израђене протетске наокнаде. У прва три месеца након екстракције дошло је до највећег степена редукције алвеоларног гребена. У првој години ширина гребена се смањила за 50%, односно за 1,2-5,9mm. Моларни предео је претпео већи степен редукције алвеоларног гребена него премоларни.

Рендгенолошким анализом је доказано да се након екстракције зуба, у првој години, унутар алвеоле ствара нова кост, али се висина гребена приметно смањује ове промене у димензијама алвеоларног гребена су најизраженије у прва три месеца након екстракције. Такође је доказано да се ниво кости у пределу зуба агониста безначајно смањује, за око 0,1mm. Међутим, долази до значајнијег губитка кости мезијално и дистално од екстракционог подручја од око 0,3mm. Регенерација кости у екстракционим алвеоли никада неће довести до изједначавања висине коштаног гребена у односу на висину гребена суседних зуба.(29)

Lang и сар.(30) су 2012. систематизовали податке добијене из различитих клиничких студија које су обрађивале постекстракциону редукцију алвеоларног гребена 6 месеци након екстракције:

- средња вредност хоризонталне редукције: 3,8mm
- средња вредност вертикалне редукције: 1,24mm

Доказана изражена ресорпција алвеоларног гребена која настаје вађењем зуба и губитком основне потпорне функције алвеоларне кости доводи до проблема у коначном протетском збрињавању пацијента. Стварају се отежани услови за уградњу денталних имплантата па је у немалом броју случајева потребно извршити додатну препротетску хируршку припрему пацијента у смислу надокнаде изгубљене кости и/или меких ткива. Да би се постигла очуваност димензија алвеоларног гребена могуће је, приликом вађења зуба, посегнути за неком од процедура презервације алвеоле које у свом основу садрже метод вађене ткивне и коштане регенерације.

2.2 Презервација алвеоле

Презервација алвеоле је превентивни препротетски оралнохируршки захват који има за циљ очување димензија алвеоларног гребена након вађења зуба, а у сврху стварања повољних услова за уградњу денталних имплантата и протетског збрињавања пацијента. Да би се смањила постекстракциона ресорпција алвеоларне кости предложено је неколико хируршких техника. Правилан одабир инструмената за вађење зуба, сепарација коренова, ротациони покрети вађења и екстракција са што мањим трауматизовањем меких и чврстих ткива сигурно ће допринети мањој ресорпцији алвеоларне кости.(31) Након екстракције је потребно на неки начин сачувати хоризонталну и вертикалну димензију алвеоларног гребена, односно *умерити* зарастање постекстракционе ране у пожељном смеру. То је могуће постићи применом вођене коштане регенерације.

2.2.1 Вођена коштана регенерација

Успешност рехабилитације денталним имплантатима одређена је довољном количином вичне кости. Попуњавање коштаних дефеката заменицима за кост је терапија избора, али прорастање везивног ткива из мукопериосталног режња може компромитовати сам процес срастања заменика кости са зидовима коштаног дефекта. У циљу решења овог проблема индикована је примена мембране као баријере.(32)

Вођена коштана регенерација се заснива на концепту предвидљивог зарастања коштаних дефеката применом баријерних мембрана које механички не дозвољавају апикалну миграцију ћелијама гингивалног епитела и везивног ткива у коштани дефект. На овај начин мембране омогућавају остеопрогениторним ћелијама насељавање коштаног дефекта и стварање новог коштаног ткива.(33)

Концепт стварања одвојеног анатомског простора – компартмента са циљем промовисања зарастања представљен је пре више од 50 година од стране Basset-а и

сар. Они су у својој експерименталној студији користили филтере од целулозног ацетата у циљу регенерације нерава и тетива.(34)

1957. Murray и сар. у експерименталној студији на псима добијају нову коштану формацију испод пластичне баријере која је била адаптирана преко декортикованог феморалног дефекта.(35) Сличне студије на животињама су приказале повећано коштану зарастање у дефектима на ребрима, радијалној и феморалној кости применом целулозног ацетата и Milipore филтера.(36,37)

У краниофацијлној регији, добри резултати су постигнути применом баријерних мембрана направљених од тефлона постављених субпериостално преко дефеката начињених у доњој вилици зечева. Тефлон спречава урастање фиброзног ожиљног ткива и омогућава коштану зарастање дефекта.(38)

Ове експерименталне студије су обезбедиле значајне доказе да се степен коштане регенерације сигнификантно повећава када се механички спречи продор меког ткива у коштани дефект. У поменутих ранијим студијама аутори наглашавају да је важнији успех баријере у очувању и заштити крвног коагулума него у колонизацији компартмента остеогеном ћелијском популацијом.(33)

Средином осамдесетих Numann и сар. и Gottlow и сар. уводе принцип вођене ткивне регенерације према којем се регенерација одређеног типа ткива постиже када се ћелијама са капацитетом да регенеришу одређени тип изгубљеног ткива омогући да населе дефект за време зарастања.(39,40) Принцип вођене коштане регенерације је настао из принципа вођене тивне регенерације. Код овог принципа се не тежи стварању више врста ткива него само коштаног, док је принцип вођене ткивне регенерације нешто шири и заступљенији у пародонталној хирургији те обавата регенерацију не само кости него и осталих ткива потпорног апарата зуба.(41,42)

У деведесетим годинама прошлог века долази до све масовније примене вођене коштане регенерације у имплантологији. Са све већим бројем пацијената долази и до све већег броја компликација. Једна од релативно честих компликација која је примећена је колапс колагене мембране због притиска меког ткива у процесима зарастања.(43,44) Као последицу овог колапса аутори наводе смањење првоформираног простора и волумена новостворене кости. Постојали су покушаји превазилажења овог проблема коришћењем чвршћих мембрана – ојачаних

титанијумом(45,46), односно причвршћивањем мембрана мини-завртњима за кост(44), али нису донели очекиване резултате. Као алтернатива предложена је примена аутологних заменика за кост у комбинацији са баријерним мембранама који су већ коришћени у реконструктивној ортопедској хирургији. Следећих деценија су у сврху попуњавања коштаних дефеката коришћене различите врсте заменика за кост: аутогени, алогени, ксеногени, алопластични, фактори раста и смеше. Улога заменика за кост није само у потпори мембранама него и у чињеници да они могу поседовати остеокондуктивна, остеоиндуктивна, и остеогенетска својства и самим тим могу убрзати период растања те допринети стварању квалитетније кости.(47)

Идеални коштани заменик би требало да поседује следећа својства:

- Биокompatибилност
- Остеоиндукција и остеопромоција/остекондукција
- Порозност
- Стресна стабилност
- Ресорптивност/разградивост
- Пластичност
- Стерилност
- Стабилност.(48)

Биокompatибилност осигурава да након постављања коштаног заменика неће доћи до токсичног, тератогеног, канцерогеног или антигеног утицаја на ткиво домаћина. Сви синтетски материјали предвиђени за употребу у сврху вођене коштане регенерације који су доступни на тржишту испуњавају ове критеријуме.(48)

Коштани заменици би, такође, требало да стимулишу остеогенезу својом кондуктивношћу, да стабилишу коагулум, попуне коштани дефект и допринесу механичкој стабилности. На овај начин коштани заменици служе као вештачки екстрацелуларни матрикс који омогућава стварање и стабилизацију нове кости. Овај такозвани остеокондуктивни ефекат означава својство графта да подржи везивање остеобласта и остеопрогениторних ћелија те омогућавање миграције ћелија укључених у процесе растања и стварања нове кости.(49) Стимулишући ефекат на остеогенетске ћелије - остеогенетски потенцијал представља способност графта да индукује диференцијацију стем и/или остеопрогениторних ћелија у остеобласте који

ће стварати нову кост. Ови процеси су под директним утицајем од стране цитокина, понајвише коштаног морфогенетског протеина – BMP, који индукују диференцијацију мезенхимних стем ћелија и утичу на формирање нове кости.(48)

2006. године су Laurencin и сар.(50) поделили све коштане заменике на основу порекла у неколико категорија:

1. Коштани заменици природног порекла

a. Аутогени

Често називани ауто трансплантати, узети са исте јединке, представљају готово идеалне заменике за кост. Васкуларизована или не васкуларизована аутогена кост има већи остеогенетски потенцијал од било које друге врсте коштаног заменика. Биокompatibilност ове врсте заменика је апсолутна.(51) Још увек представљају „златни стандард“.

b. Алогени

Трансплантати узети са јединке исте врсте могу да се добију са кадавера или живих донора, а имају како остеоиндуктивна тако и остеоиндуктивна својства. Остеогенетски потенцијал оваквих графтова изостаје јер не поседују потентне ћелије.(52)

c. Ксеногени

Природни порозни хидроксиапатит може да се добије из костију животиња и из морских алги. Хидроксиапатит животињског порекла је прихватљивији због његове спорије ресорпције.(48) У ови групу коштаных заменика спада и BioOss[®] (Geistlich AG, Wolhusen, Switzerland), најзаступљенији коштани заменик у оралној хирургији који садржи неорганску компоненту кости говечета. Поседује остеоиндуктивна својства.

d. Фитогени

Најзаступљенији коштани заменик фитогеног порекла је Algipore[®] (DENTSPLY Friadent, Mannheim, Germany) који се добија из морских алги.(53) Користи се за реконструкцију коштаных дефеката са најмање три зида.

2. Синтетски (алопластични) коштани заменици

У ову групу групу спадају коштани заменици направљени на бази различитих врста керамике (калцијум фосфат, калцијум сулфат и биостакло) као и ресорптивни и нересорптивни полимери који могу бити комбиновани са другим материјалима.(54,55)

3. Композитни материјали

Комбинацијом различитих материјала (на пример биоактивног калцијум фосфата и полимера) комбинују се позитивне особине различитих заменика за кост – са једне стране остеокондуктивна својства, а са друге механичка стабилност.(48)

4. Коштани заменици комбиновани са факторима раста

Природни или рекомбинантни фактори раста, самостално коришћени или у комбинацији са другим материјалима – трансформишући фактор раста- β , фактор раста пореклом из тромбоцита, фибробластни фактор раста и коштани морфогенетски протеин.(56)

5. Коштани заменици са „живим“ ћелијама

Композитни биосинтетски трансплантати који се састоје из носача као остеокондуктивног матрикса и остеогених ћелија са/или факторима раста.(57)

У оквиру ове студије је за попуњавање постекстракционе алвеоле, а у циљу очувања авеоларног гребена, употребљен коштани заменик коњског порекла величине гранула 0,5 mm (OSP-OX32, OsteOxenon, Bioteck, Italy). Он се састоји од спонгиозне и кортикалне кости са очуваном колагеном компонентом (колаген типа I) и показује остеокондуктивна својства. Очување колагене компоненте омогућава коштаном заменику да физиолошки одговори на акцију ћелијских елемената који учествују у регенеративном процесу, олакшавајући процес коштане регенерације. Пошто је деантигенизован уз помоћ ензима, заменик сепотпуно ремоделује и

заменење ендогеним ткивом пацијента. Време које је потребно за потпуну замену зависи од анатомских варијација (однос између виталне коштане површине и запремине графтованог места) као и од индивидуалних фактора који се разликују од пацијента до пацијента. Средње време ремоделације је од шест до осам месеци.(58-62)

2.2.1.1 Баријерне мембране

Циљ баријерне функције мембране је вођена селективна пролиферација различитих ткива приликом зарастања након хируршке терапије - тзв. селективна ћелијска репопулација. Ћелије које имају способност да стварају одређени тип ткива требало би да „окупирају“ хируршки направљен дефект да би промовисале регенерацију ткива. Постављање физичке баријере између мукопериосталног режња и коштаног дефекта спречиће гингивални епител и везивно ткиво да продру у новостворени простор и на тај начин зарастање усмерити ка регенерацији, а не репарацији ткива. На овај начин биће убрзана и репопулација дефекта регенеративним ћелијама.(63,64) Према Melloning-у i Triplet-у, баријерне мембране, такође, обезбеђују додатно прекривање ране имајући улогу дуплог хируршког режња и на тај начин додатно стабилизују режањ и чувају простор за крвни коагулум. У овом заштићеном простору формира се потка за урастање ћелија и крвних судова из базе лезије.(65)

Више аутора се бавило својствима које би идеална мембрана требало да поседује (66):

- Биокомпатибилност
- Одговарајућа баријерна моћ
- Ткивна интеграција
- Имунолошка инертност
- Способност очувања простора за нову алвеоларну кост
- Једноставност примене.

Мембрана мора да издржи силе жвакања и ткивну тензију режња те спречи колапс меких ткива и смањење простора ране.(67)

На основу досадашњих клиничких и хистолошких различитих баријерних материјала може се закључити да ниједан не испуњава све захтеве свакодневне клиничке употребе због тога што сваки од њих има посебне карактеристике, предности и ограничења. У зависности од реакције према њиховом биолошком окружењу, баријерне мембране се могу поделити на нересорптивне и ресорптивне.(32)

2.2.1.1.1 Нересорптивне мембране

Нересорптивне мембране задржавају грађу и облик у ткиву домаћина, биокомпатибилне су, али немају способност биоинтеграције што значи да се временом не ресорбују. Због тога их је неминовно потребно уклонити. То подразумева додатну хируршку интервенцију, повећава трошкове, одлаже дефинитивно збрињавање пацијента и продужава зарастање ране.

У раним студијама у којима је испитивана баријерна улога нересорптивних мембрана у циљу вођене регенерације ткива коришћени су целулозни филтери и експандирани политетрафлуороетилен – еPTFE. Ови материјали обезбеђују пролаз течности и измену материја, али, у исто време, и онемогућавају пролаз ћелијама захваљујући микропорозној структури материјала.(68) Недостаци примене целуозних филтера односе се на љуспање и потребу за секундарном хируршком интервенцијом због њиховог уклањања.

Прве нересорптивне мембране које су одобрене за клиничку употребу и данас представљају „златни стандард“, а грађене су од експандираног политетрафлуороетилена (ePTFE, Gore-Tex®). PTFE је флуороугљенични полимер, изузетне инертности и биокомпатибилности који спречава урастање ткива и не изазива реакцију страног тела, али је непорозан и не дозвољава размену материја односно храњивих супстанци.(69) Експандирани PTFE је хемијски истоветан,

изазива минималну запаљенску реакцију у разним ткивима те допушта урастање ткива. Настаје излагањем PTFE великом напонском истезању које ствара порозну микроструктуру чворића и влакана.(70) ePTFE мембране се најшире примењују у хуманим и животињским студијама и са њима се често пореде друге мембране. Мембране направљене од експандираног политетрафлуороетилена су састављене од политетрафлуороетиленског матрикса кога чине нодули и влакна. Ови нодули и влакна стварају микроструктуру различите порозности. ePTFE је препознатљив по својој инертности и ткивној биокompatбилности. Порозна микроструктура дозвољава урастање, али не и прорастање везивног ткива које стабилизује рану у процесима зарастања и инхибира епителну миграцију. Овај материјал се кроз историју показао као сигуран и ефикасан имплантациони материјал за медицинску употребу.(32) Gore-Tex® ePTFE мембрана је модификована уградњом титанијумског ојачања између два слоја чиме је постигнута механичка чврстоћа и обезбеђено боље чување простора у циљу стварања новог коштаног ткива.(71) Мембрана од густог, непорозног PTFE (TefGen-FDR) испитана је на дефектима калварије пацова од стране Crumра и сар.(72) још 1996. године. Добијени резултати су слични као код употребе ePTFE мембрана, али је ткивна интеграција ограничена.

Немали број аутора указује на проблеме везане за могућност експонирања ePTFE мембрана и негативан утицај оралне микробне флоре на процесе зарастања у тим случајевима.

Simion и сар.(73) су поредили клиничке, микробиолошке и микроструктурне аспекте зарастања у клиничким случајевима третираним са ePTFE мембраном постављеном у свеже постекстракционе алвеоле, које јесу и нису биле прерано експонирани. У истраживању је била испитана морфологија микробне популације и способност микроорганизама да пенетрирају поре мембране. Доказано је: да је примена мембрана ефикасна у третману свежих постекстракционих алвеола са осеоинтегрисаним имплантатима; да је мембранна високо компатибилна са гингивалним ткивом; да рана изложеност мембране омета ефикасност вођене ткивне регенерације.

Murphy и сар.(74) су обавили студију на 102 клинички интересна места у којој су проучавали експонираност ePTFE мембрана проузроковану повећаном тензијом

режња услед недовољне количине меког ткива. Појава бола и пурулентног садржаја била је заједничка. Већина бактерија била је из сојева *Actinomyces* и *Streptococcus* које су биле отпорне на антибиотике. Ова појава није удружена са применом ресорптивних колагених мембрана.

У литератури је описана употреба и неких других нересорптивних материјала као мембрана за вођену ткивну регенерацију, попут кофердама(75) и стакленог јономера(76). Ти материјали, међутим, не задовољавају захтеве вођене ткивне регенерације.

Нересорптивне мембране грађене од политетрафлуороетилена постале су временом златни стандард у процедурама вођене коштане регенерације. Експонирање мембране проузроковано различитом количином режња који се контрахује током зарастања, честа је постоперативна компликација која је удружена са применом нересорптивних мембрана. Стопа експонирања од 31%, колико се може пронаћи у литератури, има за резултат неуспех вођене коштане регенерације. Експонирање мембране омогућава комуникацију између оралне средине и новоствренох ткива, повећавајући могућност инфекције и смањујући способност коштане регенерације. Примена нересорптивних мембрана захтева секундарну хируршку интервенцију што додатно компликује целу процедуру и може да омете зарастање.(73, 74, 77, 78, 79, 80, 81)

Из ових разлога започета су истраживања у изналажењу нових, биоресорптивних материјала за израду мембрана које би задржале позитивне особине нересорптивних, али применом којих би се избегла секундарна хируршка интервенција и смањила учесталост компликација везаних за експонираност мембрана.

2.2.1.1.2 Ресорптивне мембране

Очигледна негативна особина нересорптивних мембрана које се користе у склопу вођене ткивне и коштане регенерације, у смислу потребе за секундарном

хирушком интервенцијом, довела је до развоја биоресорптивних мембрана. Када се има у виду стрес пацијента, могућност повреде ткива и финансијски моменат, очигледна је предност употребе ресорптивних мембрана у односу на нересорптивне.

Ресорптивне мембране могу бити природне и синтетичке. Од природних материјала за изградњу мембрана најчешће се користи колаген. Колаген стимулише адхезију, хемотаксу и физиолошку деградацију прогениторних ћелија, слабо је имуноген, изазива хемостазу, може аугментирати дебљину ткива, а током зарастања интерагује са разним врстама ћелија укључених у процесе зарастања.(82, 83) Колаген се добија из коже животиња, тетива или изнутрица. Прво се изолује и пречишћава ензимским и хемијским путем, а затим прерађује у разне облике. Најчешћа хемијска модификација колагена је стварање попречних веза које се постиже излагањем алдехидима, што смањује апсорпцију воде, утиче на топљивост и брзину разградње те повећава чврстоћу.(84) Колагени типа I и III свињског и говеђег порекла главне су компоненте већине комерцијално расположивих мембрана.

Након постављања ресорптивних мембрана процес њихове разградње почиње одмах. Колико ће трајати разградња, а самим тим и баријерни ефекат, није могуће прецизно одредити. Подаци у литератури о пожељном времену перзистенције варирају од 4 недеље до неколико месеци.(85) „Cross-linking“ – повећавање структурне стабилности умрежавањем, успорава процес деградације колагених мембрана. Оно се постиже ултравиолентним и гама зрачењем, хексаметилен глутаралдехид дифенилфосфорилазом и рибозом. Умрежавањем се смањује и контролише стопа ресорпције колагених материјала и побољшавају механичка својства. Суштина процеса је у остваривању различитих веза између одређених аминокиселина и аминокиселинских и карбоксилатних група под утицајем хемијских и физичких агенаса.(86) Мембране са већим степеном умрежавања остају интактне дужи период.(87) Студије су показале да прерана ресорпција мембране или њено уклањање могу да доведу до непотпуног коштанога зарастања. Зато је препорука да мембране које се користе у вођеној коштаној регенерацији имају период разградње од 3 до 9 месеци, колико је потребно да би се остварило коштано формирање.(88)

Разградња колагених мембрана у ткиву почиње дејством макрофага и полиморфонуклеарних неутрофила, а брзина разградње зависи од порекла мембране

и њеног модификовања. Ензим колагеназа дели молекулу колагена, настали делови денатуришу и прелазе у желатин који, затим, гелатиназа и друге протеиназе разграђују до аминокиселина. Уколико у неко време дође до експонирања мембране постоји могућност њене контаминације и пребрзе разградње.(89) Неки пародонтални патогени попут *Porphyromonas gingivalis* производе колагеназу. Sela и сар. у својој студији из 2003. испитују осетљивост различитих колагених мембрана на деловање протеолитичких ензима ове бактерије. Све тестиране мембране су биле осетљиве на протеазе оралних бактерија у смислу лизе, али су умрежене показивале већу отпорност на дејство протеаза од неумрежених. У овој студији је доказано да присуство бактерија може да промени физичку структуру колагених мембрана и њихових биолошких својстава, али да се применом умрежених мембрана и антибактеријских агенаса (хлорхексидина, моноцилина и доксицилина, али не и метронидазола!) може значајно инхибирати протеолитички процес.(90)

Међутим, студија Fridmann-а и сарадника на 16 пацијента је доказала да применом колагене мембране, чак и у случајевима њеног експонирања, присутне гингивалне дехисценције нестају и не утичу негативно на процесе и период зарастања.(91)

Поред колагена, за израду биоресорптивних мембрана коришћени су још неки природни материјали као што су дура матер, оксидована целулоза и ламеларна кост, али са ограниченим успехом.(92, 93, 94)

Синтетички материјали који се користе у изради ресорптивних мембрана најчешће су деривати органских алифатичних термопластичних полимера. Највише су у употреби поли- α -хидрокси киселине у које се убрајају полилактонска и полигликонска киселина и њихови полимери. Предност полихидрокси киселина је што се разграђују до воде и угљен-диоксида. Брзина разградње варира, а продужава се додатком лактида и гликолида.(95)

Поред неконтролисаног, односно, теже контролисаног времена ресорпције, а самим тим и трајања баријерне функције, аутори као негативну особину ресорптивних мембрана наводе и потребу за потпором.(96) Наиме, ресорптивне мембране показују тенденцију угибања – колапса под притиском меких ткива. Због тога би било идеално ресорптивним мембранама обезбедити потпору у виду

постављања коштаних заменика испод њих чиме се осигурава непромењивост волумена простора предвиђеног за стварање нове кости. Истовремено је могуће убрзати коштано зарастање и омогућити стварање квалитетније кости за пријем имплантата.

У експерименталној студији на псима Hockers и сар. су још 1999. испитали утицај колагене мембране у комбинацији са ксенографтом и аутографтом на регенерацију кости код периимплантних дефеката. Након 16 недеља је хистоморфометријским испитивањима доказано да је комбинација бовиног графта и колагене мембране супериорнија у односу на друге методе вођене коштане регенерације.(97)

Jung и сар.(98) су 2011. извршили поређење нове биоресорптивне синтетичке мембране полилактид/полигликол/Н метил 2 пиролidon (PLGA/NMP) са стандардним ресорптивним колагеним мембранама у комбинацији са и без коштаних заменика. Нова мембрана је показала иста својства као и остале мембране ако се примењује у комбинацији са коштаним замеником. Употреба PLGA/NMP мембране без заменика за кост показала је лошије резултате у односу на друге мембране.

Биодеградацију три различите комерцијално расположиве колагене мембране, неумрежене, умрежене глуталдехидом и умрежене рибозом, у временском периоду од 28 дана испитивали су Moses и сар. 2008. године. Приликом биодеградације, највећи проценат колагена остаје присутан код колагене мембране умрежене рибозом – она је задржала највећи проценат своје дебљине. Све мембране су изгубиле део колагена и смањивале дебљину током времена. Доказано је да мембране могу чак истовремено да губе колаген, а да добијају на дебљини. У овој студији је највеће смањење дебљине евидентирано између 14. и 28. дана.(87)

До сада није објављено пуно радова о утицају дебљине ресорптивне мембране на коштану регенерацију. Kozlovsky и сар.(99) су 2009. направили хистолошко поређење биодеградације Bio-gide мембране постављене у једном и у два слоја у механички направљеним дефектима на калварији пацова. Резултати студије су показали да је проценат деградације мембрана био приближно исти, али да је остало у ткиву код двослојне мембране значајно више баријерног материјала и након 9 недеља што указује на дуготрајнију баријерну улогу мембране и на то да једнослојна

мембрана не може да оствари баријеру функцију у дужем временском периоду. Треба истаћи и да се другим слојем постиже смањење микрокрета и побољшава њена стабилност.

Su-Hwan Kim и сар. су у својој експерименталној студији из 2009. испитивали сврсисходност примене биоресорптивне колагене мембране постављене у два слоја преко аутологних коштаних графтова на калварији зечева. Њихови резултати потврђују да се применом двослојне мембране постиже смањена ресорпција коштаног графта и његова већа густина.(100)

Busenlechner и сар. су 2005. године објавили резултате своје студије у којој су испитивали утицај трослојне баријерне мембране постављене преко заменика кости пласираних у коштане дефекте начињене у алвеоларним процесусима бабуна. Мембрана је направљена тако што је додат полилактидни слој између два колагена слоја да би се продужило време деградације, а самим тим и баријерна функција. Добили су одличне резултате у смислу очувања алвеоларног гребена и ремоделације коштаног ткива. Међутим, код контролне групе заменик за кост није прекриван мембраном па је било и за очекивати да ће резултати бити позитивни.(101)

Трослојну мембрану су испитивали и von Arx и сар. Циљ њихове студије је био да се испита прототип трослојне мембране у комбинацији са различитим материјалима за аугментацију. Студија је рађена на псима тако што су након екстракције премолара прављени дефекти у које су постављани различити аугментативни материјали и мембране. Пси су еутаназирани након четири и по месеца, а препарати анализирани патохистолошки и хистоморфометријски. Најбоља коштана регенерација је примећена код трослојне мембране са аутоотрансплантатом. Без обзира на добре резултате, аутори је не препоручују за клиничку употребу.(102)

2012. године Al-Hezaimi и сар. су објавили занимљиву студију о употреби две мембране постављене једне преко друге, од којих је прва била ресорптивна колагена мембрана преко које је постављена друга, нересорптивна мембрана (dPTFE). Постекстракционе алвеоле премолара у доњој вилици паса попуњаване су коштаном замеником и прекриване поменути мембранама самостално или у комбинацији. Дошли су до резултата који доказују да се применом две мембране, постављене на

овај начин, добија већа густина и волумен кости у оквиру процедура презервације алвеоле у односу на мембране постављене у једном слоју.(103)

У овој студији, у циљу очувања алвеоларне кости након вађења зуба, испитиван је баријерни учинак колагене мембране свињског порекла те колагене и перикардне мембране коњског порекла.

Тренутно је на тржишту најзаступљенија Bio-Gide[®] мембрана (Geistlich, Switzerland). То је биоресорптивна колагена двослојна мембрана састављена од колагена типа I и III пореклом из свињског дермиса. Баријерну функцију обавља у трајању од 4-6 месеци. Производи се у неколико различитих димензија. Примењује се код дефеката у хирургији, синус лифта, имплантологији, пародонтологији. Најзаступљенија је мембрана у научном свету и са њом се најчешће упоређују новостворене мембране за вођену ткивну регенерацију.(78)

У новије време се на тржишту појавила серија мембрана Osteoxenon произвођача Bioteck, Italy: OX[®] – коњска колагена мембрана и HEART[®] – коњска перикардна мембрана. Баријерни ефекат колагене мембране је 4-6 недеља док је тај период код перикардне мембране дужи, 3-4 месеца. Након овог периода долази до потпуне ресорпције мембрана од стране ендogene колагеназе. Пошто ове мембране спадају у групу биоресорптивних, није их потребно уклањати, односно нема потребе за још једном хируршком интервенцијом након графтовања.

2.2.2 Методе презервације алвеоле

Hammerle и Karing (104) описују 4 метода вођене коштане регенерације који се могу применити у циљу повећања обима и квалитета кости: остеоиндукција уз примену фактора раста; остеоиндукција, где заменици за кост служе као матрикс за стварање нове кости; дистракциона остеогенеза, код које се хируршки индукује фрактура, а онда се фрагменти кости полако раздвајају уз помоћ дистрактора; и, на крају, вођена коштане регенерација, код које се применом баријерних мембрана осигурава простор за несметано формирање нове кости.

Поштујући овај концепт, од стране различитих аутора, а у сврху презервације алвеоле, предложено је неколико метода вођене коштане регенерације. Без обзира на то који је метод изабран, увек треба имати на уму основне циљеве ове хируршке интервенције:

1. стварање повољних услова за уградњу и опстанак денталних имплантата
2. смањење ресорпције алвеоларне кости након вађења зуба
3. избегавање додатних хируршких захвата у смислу надокнаде алвеоларног гребена
4. омогућавање новоствореном ткиву успешан пријем и осеоинтеграцију имплантата
5. побољшање естетике дефинитивног протетског рада.(5)

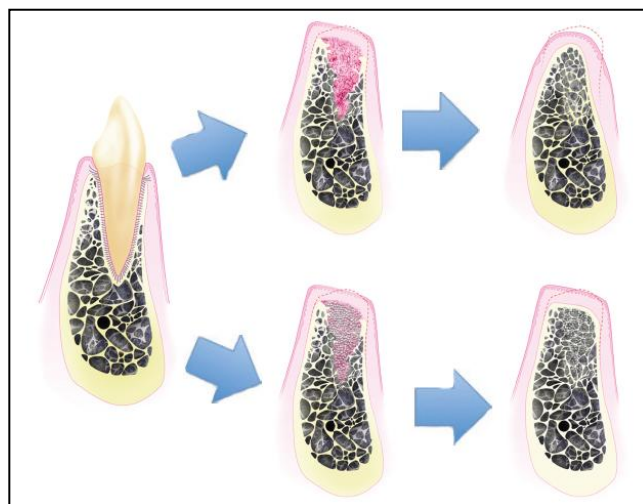
2.2.2.1 Презервација алвеоле баријерним мембранама и заменицима за кост

Идеја о примени баријерних мембрана након вађења зуба, а у циљу смањивања ресорпције алвеоларног гребена датира с краја прошлог века. Leković и сар. су 1997. године у својој студији испитивали способност ePTFE нересорптивне мембране да смањи постекстракциону ресорпцију алвеоларне кости. Мембрана је постављана преко постекстракционе алвеоле и прекривана мукопериосталним локалним режњем који је директно сутуриран. Њихови резултати су показали да на местима који су прекривени мембраном у току 6 месеци није дошло до губитка кости, док је у контролној групи без мембране ресорпција била евидентна. На местима где је дошло до експонирања мембране, такође је уочена ресорпција алвеоларне кости.(14) Годину дана касније исти аутор са сарадницима испитује у сличној студији утицај биоресорптивних мембрана на очување постекстракционе алвеоле и добија, сличне, позитивне резултате у тестираној групи.(15)

Hoffman и сар. 2008. су испитали утицај dPTFE мембране на процесе зарастања постекстракционе алвеоле код људи. Студија је спроведена на 276 алвеола

које су, након одизања мукопериосталног режња и вађења зуба, прекриване нересорптивним мембранама. Режњеви су репонирани без мобилизације и ушивени, тако да је део мембране остао експониран. Након уклањања мембране, неепителизирано меко ткиво је пронађено на местима које је мембрана прекривала. Ова песта су потпуно епителизирана након 4 недеље при чему је појас припојне гингиве остао интактан. Ширина и висина алвеоларног гребена била је очувана.(105)

Клиничке предности употребе коштаних заменика у очувању алвеоларног гребена и заобилажењу каснијих сложенијих процедура аугментације кости су у више наврата научно доказане.(106-108) Више студија доказује да се минимална ресорпција кости одиграва приликом примене: нересорптивних кристала хидроксиапатита прекривених педикуларним палатиналним флапом непуне дебљине (109); деминерализоване смрзнуте сушене кости прекривене еРТФЕ мембраном (110); алогених и ксеногених коштаних графтова прекривених колагеним чепом (111, 112).(Слика 3)



Слика 3. Промене у контурама постекстракционе алвеоле попуњене замеником за
КОСТ

Iasella и сар. су 2003. године су ипитивали презервацију алвеоле смрзнутим сушеним тетрациклином хидрираним алографтом и колагеном мембраном. Код 24 испитаника је алвеола попуњавана графтом и прекривана мембраном или је рана остављана да спонтано зарасте. Патохистолошка анализа је показала већу коштану формацију код третиране групе након 6 месеци. Код контролне групе је примећен

губитак кости од просечно 1 mm, док је код испитиване групе примећено чак и повећање висине алвеоларне кости од просечно 1,3mm.(113)

2010. Kesmas и сар. су објавили студију која је имала за циљ да се клинички, хистолошки и радиографски испита могућност презервације алвеоле коштаном замеником који се састоји од хидроксиапатита 60% и бета-трикалцијум фосфата 40% (biphasic calcium phosphate (BCP) BoneCeramic; Straumann, Basel, Switzerland) и колагеном мембраном. У студију су укључени пацијенти са дефектом букалне алвеоларне ламеле горњег централног инцизива евидентирани у току екстракције. Алвеоле су попуњаване коштаном замеником и прекриване колагеном мембраном, гингива сутурирана без тензије и жеље за примарним зарастањем, а видљиви део мембране прекривен ресорптивним колагеним паковањем (Collaplug, Zimmer Dental, Carlsbad, CA). Након 4 месеца, у току уградње имплантата, узимани су узорци ткива из експерименталних регија. Вертикални губитак кости са букалне стране је износио 1,5mm, а са палатиналне није евидентиран. Постојао је статистички значајан хоризонтални губитак кости. Хистолошка анализа препарата је показала стварање нове кости између резидуалних партикула коштаног заменика.(114)

2012. Gholami и сар. су у својој студији испитали примену два коштана заменика (нанокристални хидроксиапатит - NanoBone[®] и депротеинизовану говеђу кост - Bio-Oss[®]) у комбинацији са колагеном мембраном, а у сврху очувања алвеоларног гребена након вађења зуба. Хистолошка и хистоморфометријска анализа материјала узетог након 6 – 8 месеци није показала статистички значајну разлику у смислу стварања нове кости између узорака. Слични резултати су добијени приликом мерења хоризонталне редуције алвеоларног гребена. Аутори закључују да презервација алвеоле применом ових коштаных заменика и колагене мембране резултује сличним, ограниченим смањењем ширине алвеоларног гребена.(115)

Barone и сар. су 2008. су објавили резултате своје клиничке студије која је обухватала 20 пацијената код којих је презервација алвеоле рађена свињским ксенографтом и колагеном мембраном. У односу на контролну групу од 20 пацијената, код којих је постекстракциона рана остављена да спонтано зараста, забележена је статистички значајна разлика у количини хоризонталне и вертикалне ресорпције алвеоларне кости (2,5mm напрема 4,5mm – хоризонтална ресорпција;

0,4mm напрема 3mm – вертикална ресорпција). Хистолошка анализа препарата је показала стварање веће количине кости и мање количине везивног ткива у групи код које је изведена вођена коштана регенерација.(116)

Неки аутори препоручују истовремену аугментацију са букалене стране алвеоларног гребена са презервацијом алвеоле. Добијени су добри резултати у смислу количине новостворене кости, али се поставља питање инвазивности саме процедуре.(117)

Artzi и сар. су објавили две студије 2000. и 2001. године у којима су хистолошки испитивани процеси зарастања графтованих постекстракционих алвеола. Аутори наводе да су пронашли нове коштане формације које су се налазиле изнад осеокондуктивног материјала.(118, 119) Након 3 месеца графтоване алвеоле показују веће вредности минерализованог ткива ако се узму у обзир и новостворено коштане ткиво и остаци партикула самог графта. Количина новоствореног ткива је, у принципу, подједнака.(120) У ранијим периодима зарастања, након 2 недеље, у презервираним алвеолама могу се пронаћи партикуле ксенографта окружене фиброзним ткивом, док се код неграфтованих алвеола већ примећује стварање младог коштаног ткива.(121) Ово се може описати типичном реакцијом организма на присуство страног тела, иако ксенографти показују неимуногена и нетоксична својства те хемијску инертност.(122)

Према литературно доступним подацима, може се закључити да је примена принципа вођене коштане регенерације у циљу очувања алвеоларног гребена након вађења зуба апсолутно оправдана.(123)

2.2.2.2 Презервација алвеоле имедијатном имплантацијом

Идеја о истовременој екстракцији зуба и уградњи имплантата у постекстракциону алвеолу у истом хируршком акту потиче још од 1978. и Тубингенових имплантата када су Schulte и сар.(124,125) описали имедијатну уградњу имплантата. Са развојем имплантологије све већи број научника се бавио овом проблематиком.

Према Hammerle-у и сар.(126) постоје четири протокола за постављање имплантата у екстракциону алвеолу:

1. уградња имплантата у алвеолу непосредно након екстракције зуба (имедијатна уградња)
2. уградња имплантата након покривања екстракционе алвеоле меким ткивом (у типичном случају у периоду од 4-8 недеља након екстракције)
3. уградња имплантата у екстракциону алвеолу након њене значајне попуне коштаном ткивом, што се одиграва обично после 12-16 недеља од екстракције зуба
4. уградња имплантата у екстракциону алвеолу након потпуног зарастања како меког тако и коштаног ткива, што се обично дешава након 16 недеља од екстракције.

Са клиничког становишта први поступак је у несумњивој предности у односу на било коју другу методу због чињенице да се током исте интервенције врши екстракција зуба и, непосредно након тога, уграђује имплантат.(29) То значајно смањује број хируршких захвата и укупно трајање терапије безубости.(127, 128)

Такође, указано је да имедијатна уградња имплантата може допринети:

- приближавању циљу идеалне оријентације имплантата(129,130)
- очувању масе кости на месту уградње(131-133)
- оптималном естетском изгледу меког ткива(129).

Saneva и сар.(134) су испитивали употребу колагене мембране постављене преко букалног зјапа имедијатно постављених имплантата. Њихови резултати доказују да је алвеоларни гребен био боље обликован на местима где је постављена мембрана него на местима без ње, чак и када је букални зјап био релативно мали.

2.2.2.3 Презервација алвеоле неминерализованим графтовима

Serino и сар. су испитали могућност презервирања постекстракционе алвеоле применом биоресорптивног сунђера од полилактид – полигликолид киселине.

Материјал је постављан у постекстракционе алвеоле без примарног ушивања ране. Хистопатолошки резултати добијени након 6 месеци су показали стварање зреле коштане формације у алвеоларној кости у обе испитиване групе (са и без графта). Клиничка мерења величине кости су фаворизовала графтовану групу.(135)

Заменици за кост са већим степеном ресорпције дозвољавају потпуну ремоделацију алвеоларне кости, без остатака графта у алвеоли, до тренутка уградње имплантата. Међутим, њихова способност очувања волумена алвеоларне кости је под знаком питања.(5)

2.2.2.4 Презервација алвеоле ткивним инжењерингом

Да би се превазишао ограничавајући учинак научно прихваћених биоматеријала (алографова, ксенографтова и алопластичних материјала) који се користе у сврху презервације алвеоле, у смислу предвидивости и квалитета новостворене кости те очуваности контура алвеоларног гребена у дужем временском периоду, терапија ткивним инжењерингом се све више изучава у научним круговима. Овај нови приступ ткивној регенерацији подразумева употребу фактора раста инкорпорисаних у различите врсте носилаца, стимулацију селективне продукције фактора раста генском терапијом и употребу различитих целуларних продуката.(5)

Типичан представник фактора раста је коштани морфогенетски протеин (ВМР) који је основни прекурсор коштаног зарастања. Он има способност да индукује диференцијацију стем ћелија домаћина у ћелије које стварају коштану ткиво унутар процеса који се назива осеоиндукција.(136)

Howell и сар.(137) су за попуну постекстракционих алвеола користили rhBMP-2 пласиран уз помоћ носиоца – колагеног сунђера. Добили су одличне резултате - алвеоларна кост је у потпуности коштаном зарасла, показујући тенденцију за повећањем волумена.

2005. Fiorellini и сар. су спровели клиничко испитивање у коме су тестирали регенеративни потенцијал рекомбинантног BMP-2 у две концентрације са колагеним сунђером као носиоцем и самостално постављеним сунђером. Студија је обухватила

постекстракционе алвеоле горњих предњих зуба код којих је био приметан недостатак лабијалне коштане ламеле већи од 50%. Сигнификантно већи степен аугментације је постигнут на местима третираним rhBMP више концентрације. У односу на самостално постављен колагени сунђер, обе групе са rhBMP-ом показале су статистички значајно обимније стварање нове кости.(138)

3 Хипотеза

Постављањем колагених ресорптивних мембрана у два слоја, у оквиру процедура презервације алвеоле, постиже се већи степен коштане регенерације у односу на примену мембрана постављених у једном слоју. У исто време, смањује се постекстракциона ресорпција алвеоларног гребена.

4 Циљеви истраживања

1. Испитати баријерни ефекат колагене ресорптивне мембране свињског порекла (Bio-gide, Geistlich, Switzerland), као и баријерни ефекат када се мембрана постави у два слоја (патохистолошки)
2. Испитати баријерни ефекат колагене ресорптивне мембране коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy), као и баријерни ефекат када се мембрана постави у два слоја (патохистолошки)
3. Испитати баријерни ефекат перикардне ресорптивне мембране коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy), као и баријерни ефекат када се мембрана постави у два слоја (патохистолошки)
4. Компарирати баријерне ефекте биоресорптивних мембрана у зависности од слојева и порекла (патохистолошки)
5. Испитати да ли ресорпција алвеоларног гребена која настаје након екстракције зуба може бити спречена или смањена применом биоресорптивних мембрана и заменика за кост

5 Материјал и методе

Ова експериментална студија је спроведена у Институту за медицинска истраживања Војномедицинске академије у Београду на шест одраслих паса расе немачки овчар просечне старости 5,6 година и тежине 24,6 kg. Протокол ове студије је одобрен од стране Етичког комитета Медицинског факултета у Приштини – Косовска Митровица и Етичког комитета ВМА.

Свим хируршким процедурама претходила је премедикација, а сам хируршки третман извођен је у дисоцијативној анестезији.

5.1 Премедикација

Као премедикација коришћен је ацепромазин (Combelen) интравенски у дози од 0,03 ml/kg и атропин субкутано у дози од 0,01 mg/kg телесне масе. Петнаест минута после премедикације, интрамускуларно је администриран кетамин хлорид 5%, у дози од 0,3 ml/kg телесне масе.

5.2 Интравенска анестезија

За све хируршке интервенције у току експерименталног рада примењена је дисоцијативна анестезија. Дисоцијативни анестетици су хемијска једињења која изазивају стање анестезије при коме је животиња привидно одвојена од своје средине (дисоцијативна раздвајања). Дисоцијативни анестетици својом активношћу у различитим деловима мозга доводе до имобилизације, аналгезије и депресије ЦНС

код животиња. Ови ефекти се остварују прекидањем веза између таламуса и лимбичког система.

Дисоцијативна анестезија се карактерише кеталептоидним стањем у коме су очи животиње отворене са израженим нистагмусом. Кетамин хлорид и тилетамин хидрохлорид су дисоцијативни анестетици и често се користе у анестезији животиња. Употребљавају се као општи анестетици или као седативи. Као премедикација изазивају суперфицијалну аналгезију и очувану кардиоваскуларну функцију док је респираторна функција изражено депримирана након интравенске апликације.

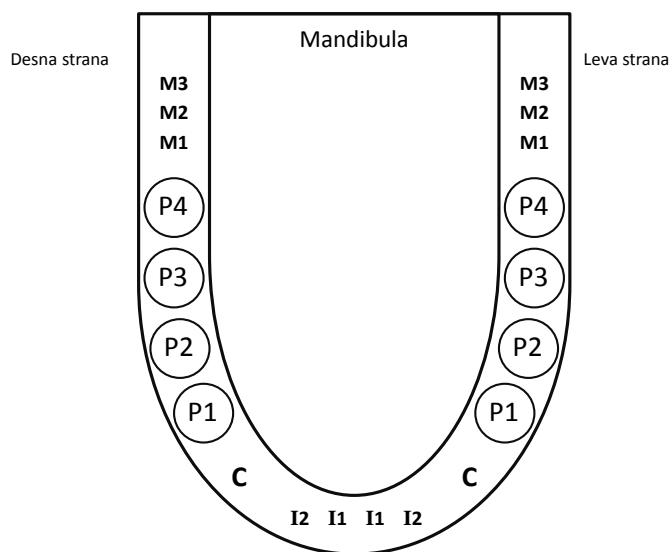
Анестезију само кетамином или тилетамином карактерише обилна саливација (што захтева употребу антихолинергика – атропина) са очуваним корнеалним, палпебралним, фарингеланим рефлексом и дилатираном пупилом. Без ове анестезије, релаксација мишића веома је слаба.

Приликом увода у анестезију присутно је дрхтање мишића које се дешава и приликом опоравка од анестезије и буђења. Да би се ови недостаци избегли користи се кетамин у комбинацији са ксилазимом (Combelen) чиме се добија релативно сигурна општа анестезија са добром висцералном аналгезијом и миорелаксацијом уз добар опоравак од анестезије.

Кетамин и тилетамин изазивају значајно повећање артеријског крвног притиска и тахикардију што може имати негативне последице код животиња са срчаним слабостима нарочито ако су оне недијагностиковане (може настати фатални едем и акутна срчана слабост). Изазивајући повећање артеријског крвног притиска повећавају и притисак цереброспиналне течности, те се зато не користе за анестезију животиња са повредом главе и крварењем у мозгу. Кетамин и тилетамин не смеју да се користе за анестезију животиња са оштећеним бубрезима и јетром услед продужене елиминације преко јетре и бубрега.

5.3 Прва фаза експеримента

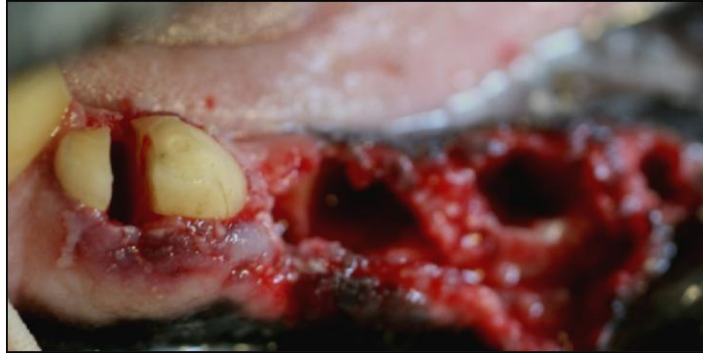
У првој, хируршкој фази експеримента извршена је екстракција сва четири премолара (P1, P2, P3 и P4) обострано у доњој вилици. После сулкусне инцизије и одизања букалног и лингвалног мукоприосталног режња, зуби су сепарирани у циљу постизања атрауматске екстракције. (Шема 1; Сlike 4-7)



Шема 1. Преекстракциони статус доње вилице пса



Слика 4. Интраоперативни налаз – подигнут мукопериостални режањ



Слика 5. Сепарација зуба у току вађења

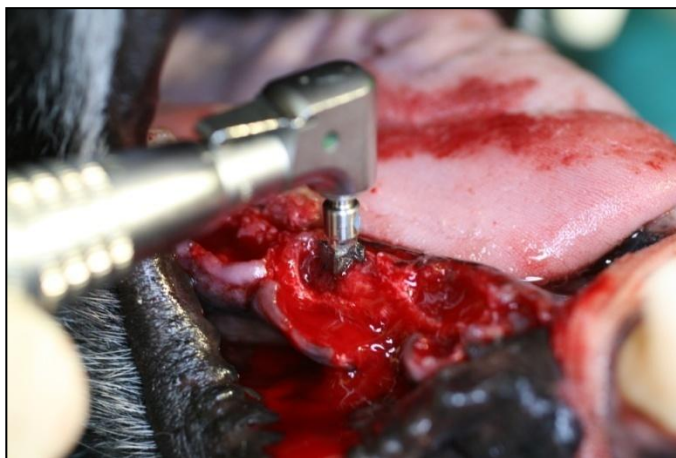


Слика 6. Постекстракционе алвеоле доњих премолара



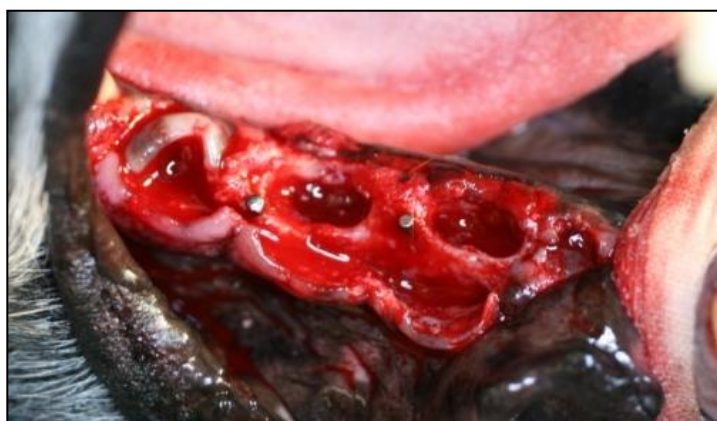
Слика 7. Екстрахирани доњи премолари

Након екстракције, алвеоле другог, трећег и четвртог премолара (P2, P3 и P4) су стандардизоване фрезом за кост величине 5x13mm (Nobel biocare AB, Sweden).(Слика 8) Постекстракционе алвеоле првих премолара (P1) су изузете из истраживања због интимног односа са кореном очњака. Екстракција првих премолара је омогућила лакши хируршки приступ и рад те директно сугурирање.

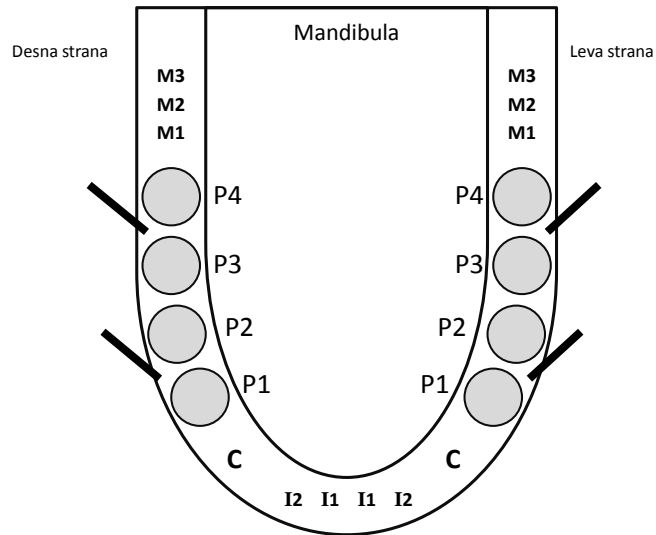


Слика 8. Стандардизовање постекстракционих алвеола

У интеррадикуларне септуме између постекстракционих алвеола П2-П3 и П3-П4 уграђени су игличасти имплантати који су проминирали изван кости приближно 2mm.(Слика 9; Шема 2)



Слика 9. Уграђени игличасти имплантати у интеррадикуларне септуме



Шема 2. Уграђени игличасти имплантати

Уз помоћ металне пречке величине 50x2x5mm, која је постављена на имплантате, и инструмента за мерење дубине (Astra Tech, Malmo, Sweden) измерена је висина у референтним тачкама (букомезијално, на средини букалне ламеле и букодистално). (Слика 10)



Слика 10. Мерење висине у референтним тачкама

Шест стандардизованих постекстракционих алвеола (P2, P3 и P4) попуњено је коштаном замеником коњског порекла у облику гранула величине 0,5 mm (OSP-OX32, Osteoxenon, Bioteck, Italy).(Слика 11)



Слика 11. Постекстракционе алвеоле попуњене коштаном замеником

Потом су екстракционе алвеоле прекриване биоресорптивним мембранама следећим распоредом (Слике 12 и 13; Шема 3):

Лева страна:

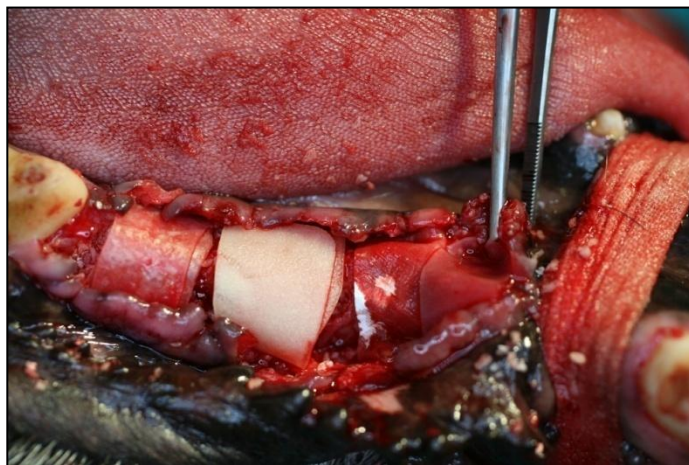
1. P2 - колагена ресорптивна мембрана свињског порекла Bio-gide (Geistlich, Switzerland)
2. P3 - колагена ресорптивна мембрана коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy)
3. P4 - перикардна мембрана коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy) (Слика 12)



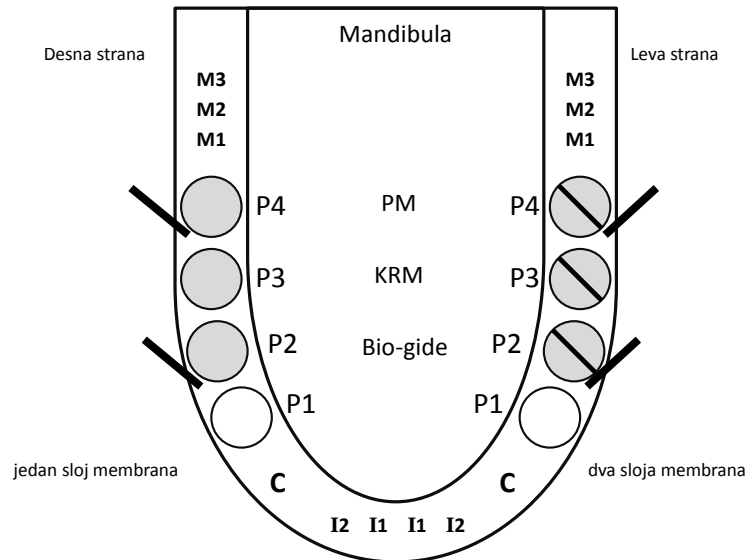
Слика 12. Мембране постављене у једном слоју

Десна страна:

1. P2 - дупла колагена ресорптивна мембрана свињског порекла Bio-gide (Geistlich, Switzerland)
2. P3 - дупла колагена ресорптивна мембрана коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy)
3. P4 - дупла перикардна мембрана коњског порекла (Osteoxenon, Bioteck, Italy)
(Слика 13; Шема 3)



Слика 13. Мембране постављене у два слоја



Шема 3. Експерименталне регије прекривене мембраном постављеним у једном и два слоја

Свака мембрана је обликована тако да у потпуности прекрива дефект и простире се најмање 2–3mm од ивица дефекта. Екстракционе ране су ушиване појединачним хируршким шавовима ресорптивним концем (Dexon 3,0 Davis & Gack) (Слика 14).



Слика 14. Примарна сатура режња

Постоперативна антибиотска терапија састојала се у интравенској апликацији 1.600.000 IU кристалног пеницилина, у трајању од два дана. Контрола здравља експерименталних животиња вршена је свакодневно. Пси су чувани у засебним боксевима и храњени кашастом храном.

5.4 Друга фаза експеримента

Два месеца после хируршке интервенције жртвована су прва два пса, четири месеца након интервенције друга два, а шест месеци након интервенције и последња два пса. Жртвовање (еутаназија) је изведено интравенским давањем *Barbiturat rhoiorental-Na sol.* и то 1g интравенозно на 30kg телесне масе у дубокој анестезији. После жртвовања животиња, узимани се исечци мандибуле са места дефекта у виду блокова и стављани у 4%-тни пуферисани раствор формалина у бочице са широким грлом у којима је однос формалина и ткива био 2:1. На бочици је римским бројевима означен број експерименталне животиње и време узимања материјала. Тако припремљени узорци су слати на Институт за патологију Ветеринарског факултета у Београду. Патолог је, помоћу специјалне тестере, примљени материјал секао на мање исечке који су захватили дефект кости вилице.(Слике 15 - 17)



Слика 15. Припрема препарата



Слика 16. Исечци мандибуле пса



Слика 17. Исечак мандибуле пса

У склопу друге фазе експеримента извршена су мерења нивоа ресорпције букалне ламеле свих презервираних постекстракционих алвеола применом металне пречке и инструмента за мерење дубине (Astra Tech, Malmö, Sweden).

5.5 Трећа фаза експеримента

Трећа фаза експеримента се састојала од хистопатолошке анализе узорака која је извршена на Факултету ветринарске медицине, одељење за патологију. Исечени делови експерименталних регија су декалцификовани у декалцинату са хлороводоничном и мрављом киселином док нису омекшали. Након испирања у води, декалцификовани узорци су процесовани у аутоматском ткивном процесору LEICA TP1020, где су дехидрирани у алкохолима растуће концентрације, да би затим били просветљени у ксилолу и укалупљени у парафинске калупе. Парафински блокови су сечени помоћу микротоме LEICA RM 2235 на ткивне исечке дебљине 3 - 5 μm . Након бојења са неколико метода - хематоксилин и еозин (HE), Weigert van Gieson, van Kossa, Goldner trichrom, Masson trichrom, Толуидин плаво, препарати су анализирани светлосном микроскопијом.

Дигиталне фотографије су направљене помоћу оптичког микроскопа Olympus BX51 са дигиталном камером Olympus Color View III.

Микроскопском анализом су посматрани следећи хистолошки параметри:

- однос између мекоткивних елемената и новонастале кости, односно да ли је граница између мекоткивних елемената и новонастале кости јасна и постоји ли или не,
- урастање мекоткивних елемената у новостворену кост и да ли постоје остаци мембране,
- степен новонасталих крвних судова,
- изглед новоствореног коштаног ткива,
- степен попуњености алвеоле замеником за кост,
- степен остеобластичне реакције и стварања остеоида,
- стварање примарних остеоона,
- зрелост новонасталог везивног ткива и

- формирање коштаног ткива у зависности од времена протеклог након хируршке интервенције.

Извршена је статистичка анализа патохистолошких налаза и резултата мерења нивоа ресорпције алвеоларног гребена добијених два месеца, четири и шест месеци након хируршке интервенције.

6 Резултати

6.1 Резултати патохистолошког испитивања

Анализирани су патохистолошки препарати направљени од материјала узетог са експерименталних регија 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције. Укупно је патохистолошки анализирано 144 препарата са 18 експерименталних регија.

6.1.1 Резултати патохистолошког испитивања узорака 2 месеца након хируршког захвата

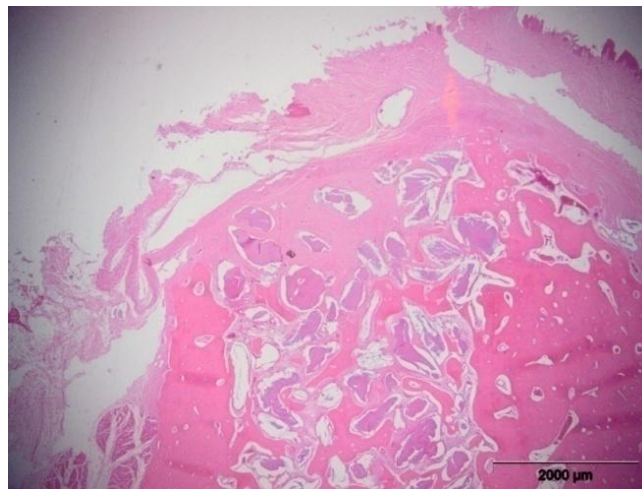
Извршена је патохистолошка анализа материјала узетог са експерименталних регија код паса који су жртвовани 2 месеца након хируршке интервенције. Патохистолошка анализа је показала следеће резултате.

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна Bio-gide мембрана после 2 месеца

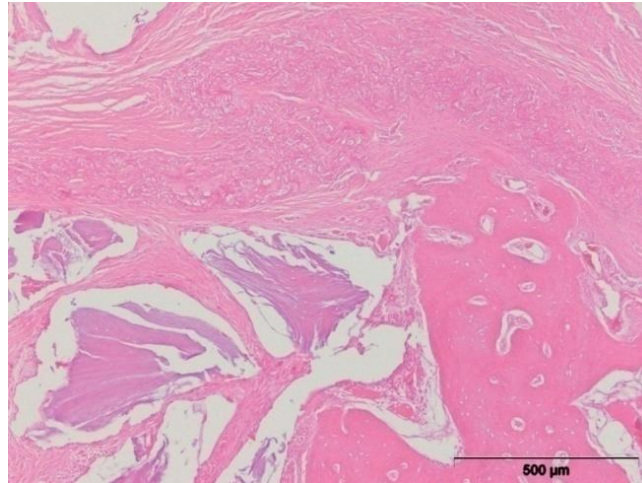
На позицији P2 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла. Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

Јасно је уочљиво место интереса – постекстракциона алвеола. На површини се налази плочастослојевити епител оралне мукозе – гингива. Испод епитела налази се појас везивног ткива, деломично хијалинисалог. У доњем делу везивног

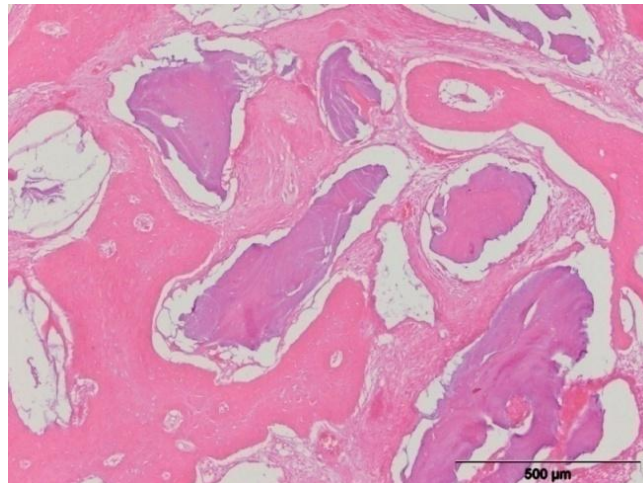
субмукозног ткива јасно се види колагена мембрана, на неким местима деломично ресорбована. Она одваја, али не јасно, везивноткивни субмукозни слој од дела експерименталне регије који се налази испод мембране, а који је са леве и десне стране ограничен ширим појасима алвеоларне кости, ламеларне грађе, са Хаверсовим каналима у центру остеона и остеоцитима у лакунама. У средишњем делу, а испод везивног ткива, уочавају се остаци коштаног заменика, различитих облика и величина. Сваки фрагмент је оивичен младим везивним ткивом које је добро васкуларизовано, богато фибробластима и фиброцитима. Између фрагмената коштаног заменика уочавају се тање и дебље, делом појединачне, а делом мрежасто распоређене, новостворене коштане гредице, трабекуларне грађе, са остеоцитима у лакунама и новоствореним крвним судовима испуњеним крвним елементима. (Слике 18, 19, 20)



Слика 18. Јасно уочљива експериментална регија, присутна колагена мембрана испод које се налазе остаци заменика за кост и новостворене коштане гредице (HEx20)



Слика 19. Колагена мембрана прекрива постекстракциону алвеолу попуњену замеником за кост и новоствореним коштаном гредицама, види се лимбус алвеоларне кости (HEx100)

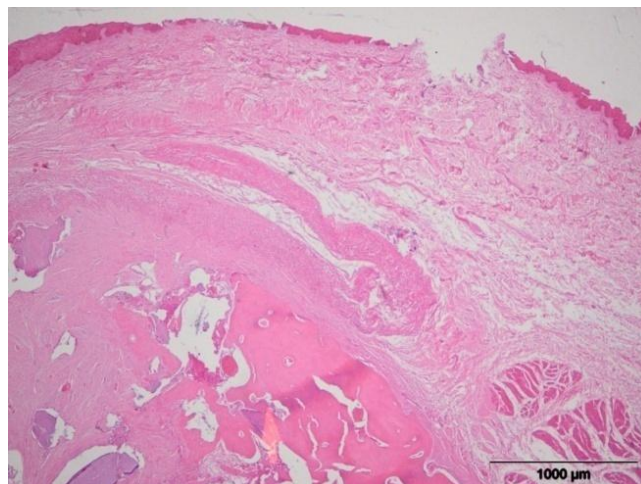


Слика 20. Фрагменти заменика за кост оивичени младим везивним ткивом и мрежасто распоређене новостворене коштане гредице (HEx100)

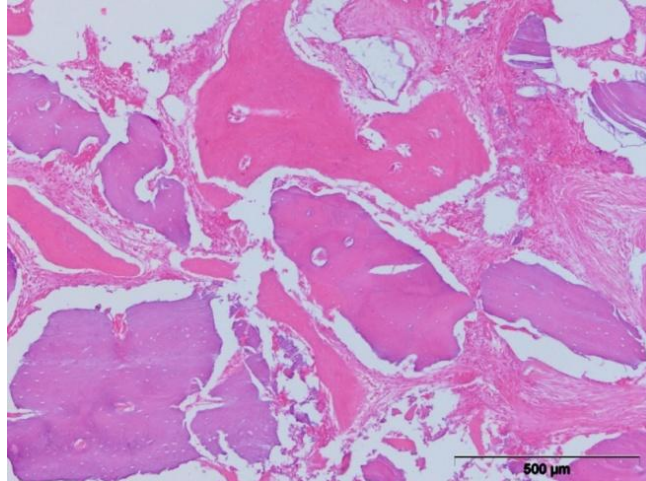
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна колагена мембрана коњског порекла после 2 месеца

На позицији Р3 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

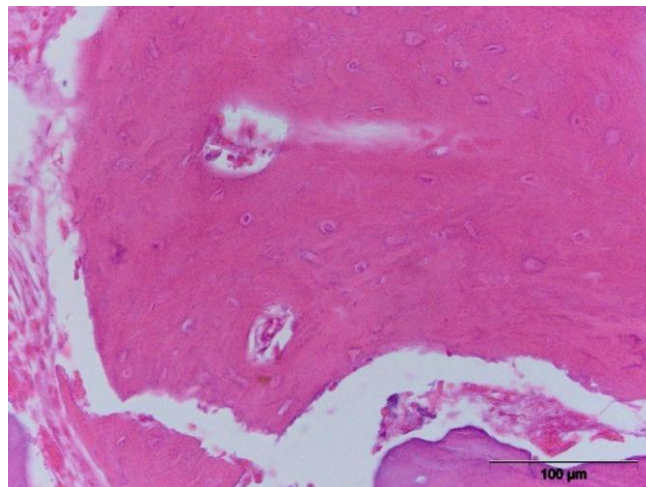
Експериментална регија, постекстракциона алвеола, је јасно уочљива. На површини се налази плочастослојевити гингивални епител, а испод њега растресито везивно ткиво. У дубљим слојевима везивног ткива, на граници са постекстракционом алвеолом, уочавају се више или мање очувани делови колагене мембране. Идући према центру приметни су, већи и мањи, фрагменти коштаног заменика, различитих облика и величине, оивичени младим везивним ткивом у коме се налазе новостворени крвни судови. Између фрагмената коштаног заменика уочавају се појединачне новостворене коштане гредице, трабекуларне грађе, које у себи садрже новостворене крвне судове испуњене крвним елементима. Ова новостворена кост је нешто мање формирана у односу на претходни препарат, са више екстрацелуларног матрикса, али се ипак виде и новостворени крвни судови и остеоцити у лакунама. Граница између везивног субмукозног ткива и новостворене кости је нејасна са пролиферацијом везивног ткива између заменика за кост. (Слике 21, 22, 23)



Слика 21. Плочастослојевити гингивални епител и субмукозно везивно ткиво у коме се налазе остаци колагене мембране. Очувани део алвеоларне кости из кога прорастају коштане гредице у постекстракциону алвеолу (НEx40)



Слика 22. Фрагменти заменика за кост оивичени младим, добро васкуларизованим везивним ткивом са фибробластима и фиброцитима. Појединачне новостворене коштане гредице попуњавају простор експерименталне регије (HEx100)

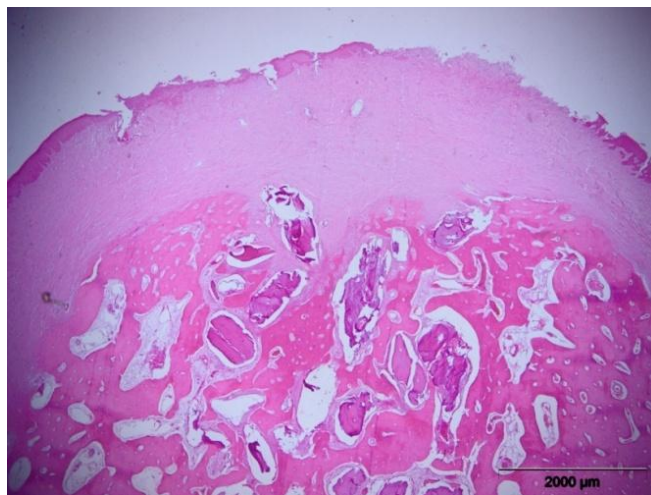


Слика 23. Новостворено коштано ткиво са крвним судовима испуњеним крвним елементима и остеоцитима у лакунама (HEx400)

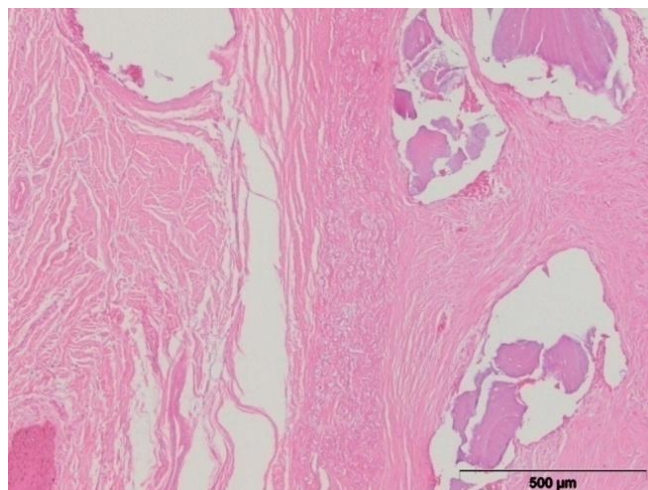
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна перикардна коњска мембрана после 2 месеца

На позицији P4 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

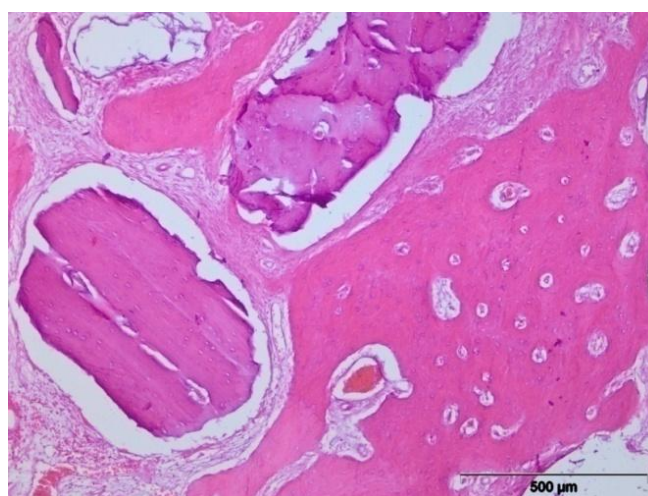
Јасно је уочљива експериментална регија, односно постекстракциона алвеола. На површини се налази плочастослојевити епител гингиве, а испод њега субмукозно везивно ткиво, делимично хијалинисано. Колагена мембрана је слабо уочљива и присутни су само њени фрагменти. Граница према новоствореној кости је прилично нејасна. У самој алвеоли су присутни остаци коштаног заменика, различитог облика и величине. Између фрагмената коштаног заменика види се младо везивно ткиво са фибробластима и фиброцитима, добро васкуларизовано, са новоствореним крвним судовима. Са бочних страна алвеоле, из очуване алвеоларне кости приметно је прорастање новостворених коштаних гредица, ламеларне грађе, мрежасто распоређених. У новоствореним коштаним гредицама присутни су новостворени крвни судови, испуњени крвљу те остеоцити у лакунама. (Слике 24, 25, 26)



Слика 24. Експериментална регија, постекстракциона алвеола, испуњена фрагментима заменика за кост и мрежасто распоређеним новоствореним коштаним гредицама (НEx20)



Слика 25. Остаци перикардне биоресорптивне мембране (HEx100)



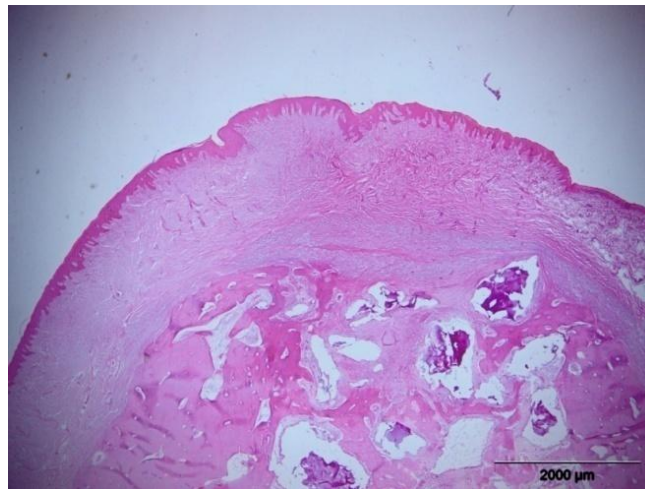
Слика 26. Фрагменти заменика за кост окружени младим, добро васкуларизованим везивним ткивом. Новостворено коштано ткиво, делимично ламеларне грађе са младим крвним судовима (HEx100)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла Bio-gide мембрана после 2 месеца

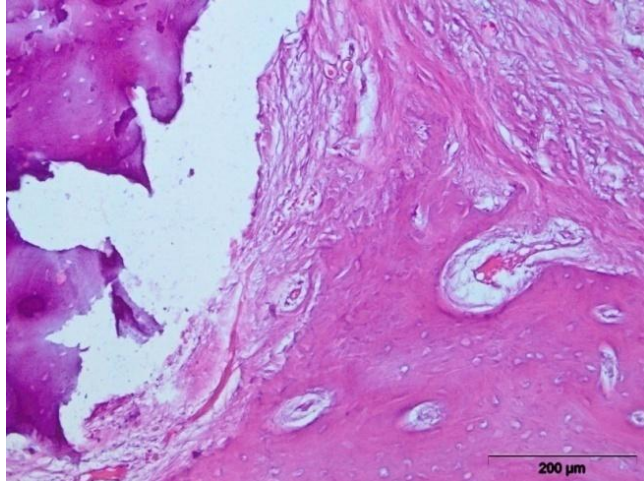
На позицији P2 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла постављена у два

слоја. Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

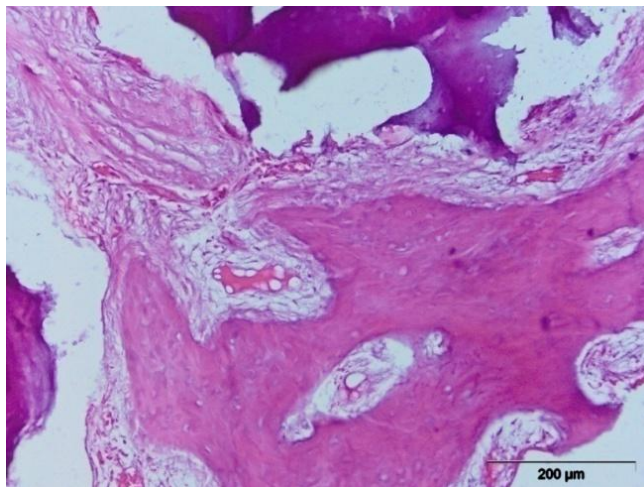
Уочљива је експериментална регија, постекстракциона алвеола у доњој вилици обострано бочно ограничена алвеоларном кости. На површини се налази плочастослојевити гингивални епител, а испод њега добро развијен, дебљи слој везивног ткива, деломично хијалинисаног. На граници према постекстракционој алвеоли, која је прилично јасна, примећује се колагена мембрана и то њена два слоја, јасно уочљива. У самој алвеоли се налазе малобројни остаци заменика за кост, различитог облика и величине. Фрагменти су уоквирени умноженим младим везивним ткивом, богатим фибробластима, фиброцитима и новоствореним крвним судовима, испуњеним крвљу. Из бочних делова очуване алвеоларне кости, идући према центру, пружају се дебље и тање новостворене коштане гредице, делом трабекуларне грађе, а делом мрежасто распоређене са остеоцитима у лакунама и новоствореним крвним судовима испуњеним крвним елементима.(Слике 27, 28, 29)



Слика 27. Два слоја колагене мембране одвајају субмукозно везивно ткиво од постекстракционе алвеоле у којој се налазе остаци заменика за кост и новостворене коштане гредице (HEx20)



Слика 28. Новостворено коштано ткиво окружено младим везивним ткивом и фрагмент коштаног заменика (HEx200)



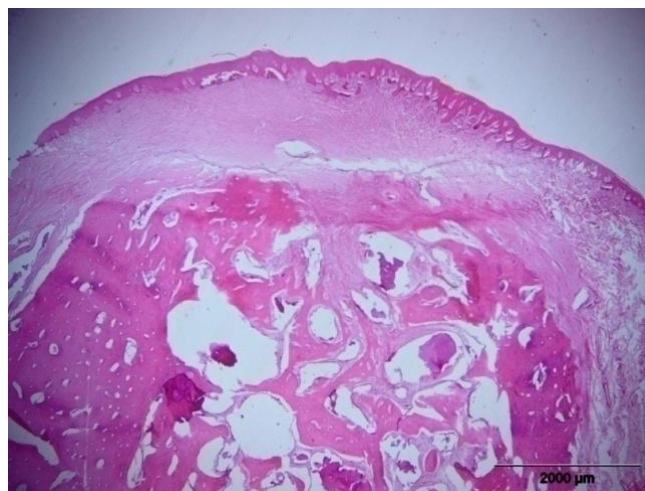
Слика 29. Младо везивно ткиво са новоствореним крвним судовима у интимном односу са замеником за кост и новоствореним коштаном ткивом унутар алвеоле (HEx200)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла колагена мембрана коњског порекла после 2 месеца

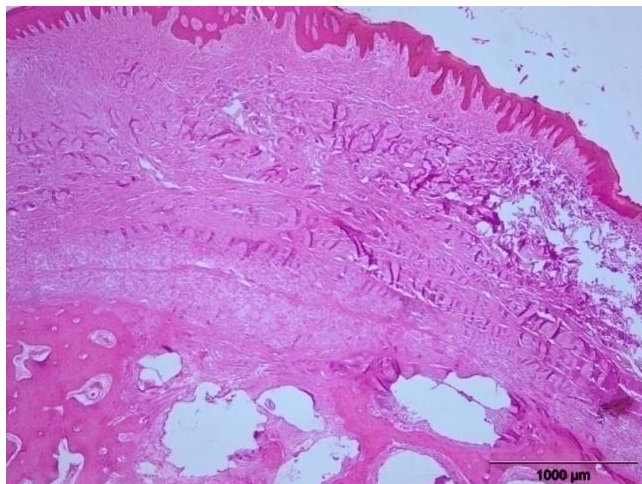
На позицији Р3 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана коњског порекла постављена у два слоја.

Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хирушког захвата показала је следеће резултате.

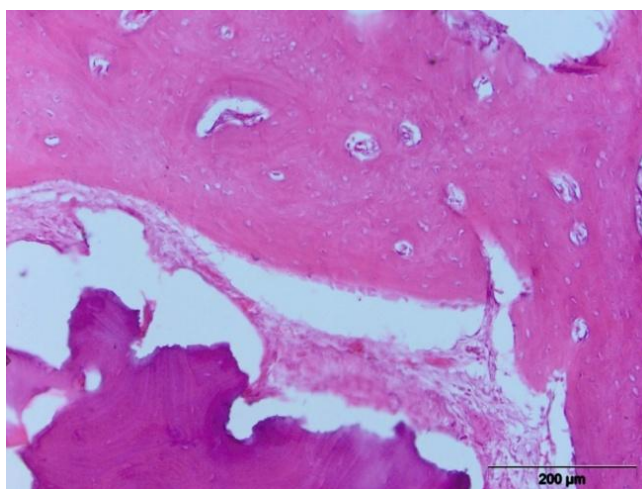
Експериментална регија је јасно уочљива. На површини се налази плочастослојевити гингивални епител који прекрива шири слој везивног ткива, добро васкуларизованог. У дубљем делу везивног ткива, према алвеоли, виде се остаци колагене мембране, и то њена јасно уочљива два слоја. Граница према алвеоли је у бочним деловима јасна, док је у средишњем делу препарата приметно урастање везивног ткива према централном делу препарата. У постекстракционој алвеоли су, у нешто мањем броју, уочљиви остаци коштаног заменика, фрагменти различите величине и облика. У интимном односу са овим фрагментима налази се новостворено младо везивно ткиво са младим крвним судовима, испуњеним крвљу богато фибробластима и фиброцитима. Из бочних очуваних делова алвеоларне кости према центру дефекта пружају се новостворене коштане гредице, мрежасто распоређене, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама. Новостворено коштаног ткиво је добро васкуларизовано новоствореним крвним судовима испуњеним крвним елементима. (Слике 30, 31, 32)



Слика 30. Постекстракциона алвеола испуњена фрагментима коштаног заменика и новоствореним коштаног мрежастог распореда (HEx20)



Слика 31. Дупла колагена мембрана раздваја субмукозно везивно ткиво и постекстракциону алвеолу (HEx40)

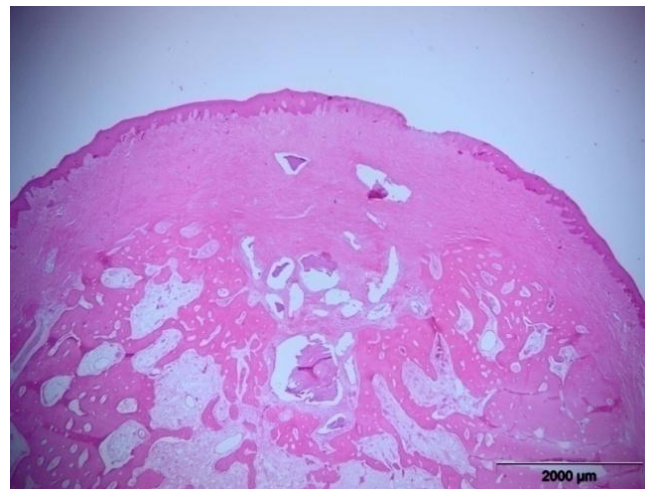


Слика 32. Заменик за кост оивичен младим везивним ткивом у интимном односу са новоствореном кости богатом крвним судовима (HEx200)

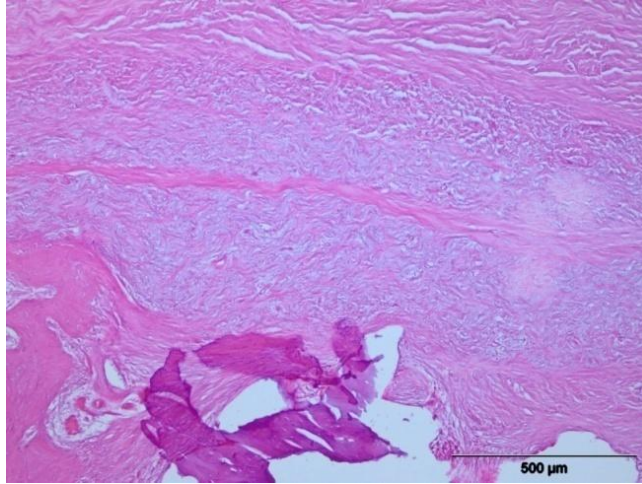
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла перикардна коњска мембрана после 2 месеца

На позицији P4 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла, постављена у два слоја. Патохистолошка анализа препарата 2 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

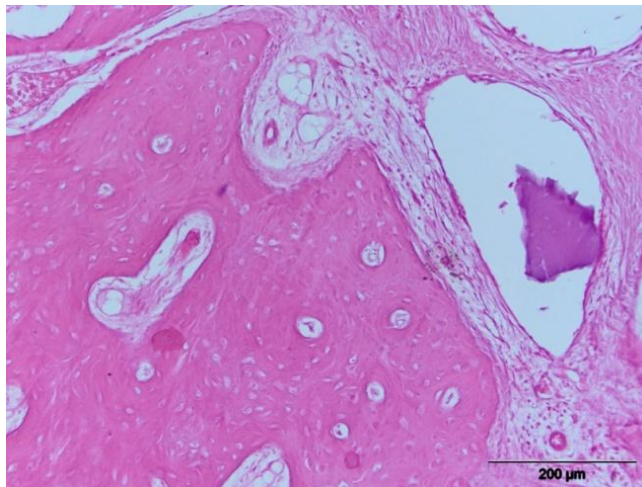
Експериментална регија, постекстракциона алвеола је јасно уочљива. На површини се налази гингивални плочастослојевити епител који облаже шири појас подслузокожног везивног ткива, добро васкуларизованог. У граничном појасу везивног ткива према алвеоли налазе се слабије уочљиви остаци мембране, али су приметна њена два слоја. Граница према новоствореном коштаном ткиву је прилично нејасна, са урастањем везивноткивних елемената у лумен алвеоле. Испод везивног ткива, између очуваних алвеоларних ламела, уочљив је мањи број фрагмената коштаног заменика, различитог облика и величине између кога се налази младо везивно ткиво, са новоствореним крвним судовима и фибробластима и фиброцитима. У везивном ткиву се у мањем броју уочавају и адипоцити. Приметно је формирање нових коштаних гредица, ламеларне грађе, мрежасто, нешто ређе распоређених у унутрашњости алвеоле са остеоцитима у лакунама и новоствореним крвним судовима.(Слике 33, 34, 35)



Слика 33. Постекстракциона алвеола у којој се налазе остаци заменика за кост, мрежасто распоређене новостворене коштане гредице и младо везивно ткиво богато крвним судовима (HEx20)



Слика 34. Два слоја перикардне мембране у субмукозном везивном ткиву на граници са постекстракционим алвеолом (HEx100)



Слика 35. Новостворено коштано ткиво, добро васкуларизовано, делимично ламеларне грађе са стварањем остеоида. Остаци заменика за кост окружени младим везивним ткивом у коме се на неким местима налази мањи број адипоцита (HEx200)

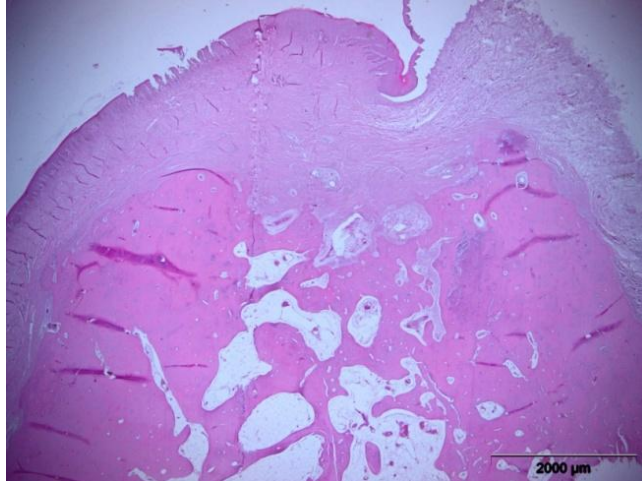
6.1.2 Резултати патохистолошког испитивања узорака 4 месеца након хируршког захвата

Извршена је патохистолошка анализа материјала узетог са експерименталних регија код паса који су жртвовани 4 месеца након хируршке интервенције. Патохистолошка анализа је показала следеће резултате.

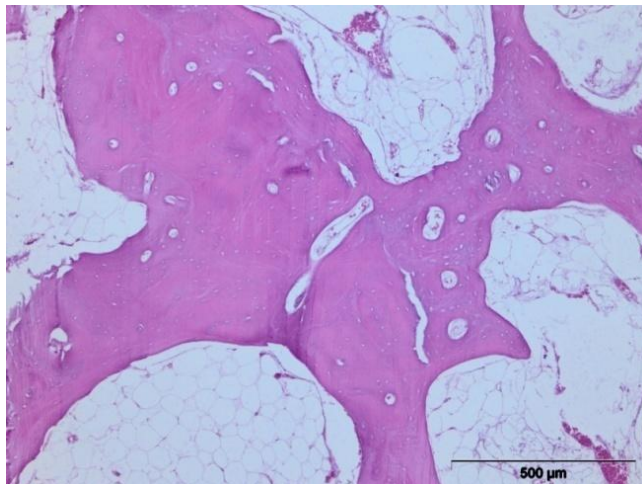
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна Bio-gide мембрана после 4 месеца

На позицији P2 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

На препаратима је и даље могуће препознати експерименталну регију, али су сада обриси постекстракционе алвеоле мање видљиви. Идући од периферије према центру, на површини се налази плочастослојевити епител, а испод њега појас везивног ткива. У везивном ткиву нема остатака колагене мембране. Испод везивног ткива, између врхова очуваних бочних алвеоларних коштаних ламела, уочава се стварање коштаног моста, грађеног од новостворене кости трабекуларне грађе са новоствореним крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Граница између субмукозног везивног ткива и коштаног моста је релативно нејасна, и постоји урастање везивноткивних елемената у новостворену кост. Испод коштаног моста, идући према центру, пружају се новостворене коштане гредице, ламеларне грађе, са остеоцитима у лакунама, мрежасто распоређене. Нема остатака коштаног заменика. Коштано ткиво је, уопштено, добро развијено. Између коштаних гредица налази се масно ткиво са адипоцитима и крвним судовима испуњеним крвним елементима.(Слике 36, 37)



Слика 36. Стварање коштаног моста између лимбуса алвеоларне кости. Постоји урастање мекоткивних елемената у новостворену коштану формацију (HEx200)

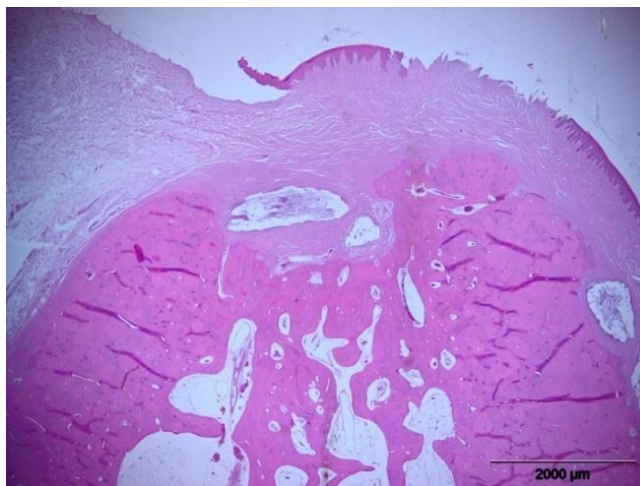


Слика 37. Мрежасто распоређене коштане гредице, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и новоствореним крвним судовима. Између коштаних гредица се налази добро васкуларизовано масно ткиво (HEx100)

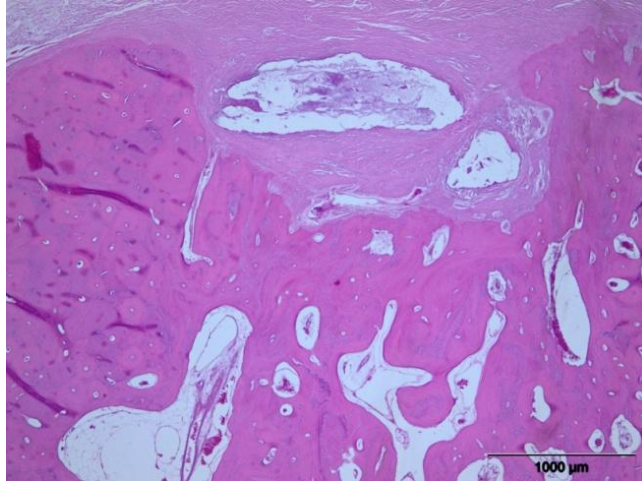
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна колагена мембрана коњског порекла после 4 месеца

На позицији P3 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

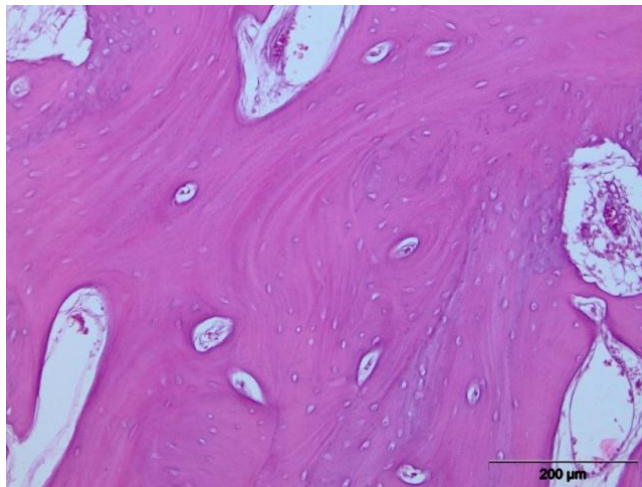
Екпериментална регија – постекстракциона алвеола је уочљива. На површини се налази плочастослојевити епител гингиве, а испод њега појас субмукозног везивног ткива. Не примећују се остаци колагене мембране. Испод везивног ткива уочава се, такође, стварање коштаног моста који ограничава централни део алвеоле. Коштани мост је боље уочљив, грађен од новостворених коштаних гредица, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и новоформираним крвним судовима. Граница између везивног ткива гингиве и коштаног моста је релативно јасна. Из коштаног моста и бочних очуваних алвеоларних ламела, према центру се пружају новостворене коштане гредице, ламеларне грађе, делом појединачне, а делом мрежасто распоређене са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Нема остатака коштаног заменика. Између новостворених коштаних гредица налази се умножено масно ткиво, са новоствореним крвним судовима, добро васкуларизовано. (Слике 38, 39, 40)



Слика 38. Стварање коштаног моста између врхова очуване алвеоларне кости. У дубину се пружају мрежасто распоређене коштане гредице, ламеларне грађе између којих се налази умножено, добро васкуларизовано масно ткиво (HEx20)



Слика 39. Детаљ коштаног моста. Кост је ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама (НЕх40)

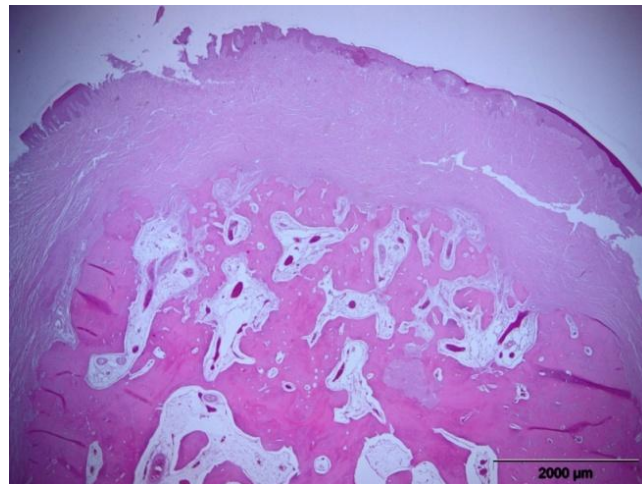


Слика 40. Коштана структура ламеларне грађе са крвним судовима испуњеним крвним елементима и остеоцитима у лакунама (НЕх200)

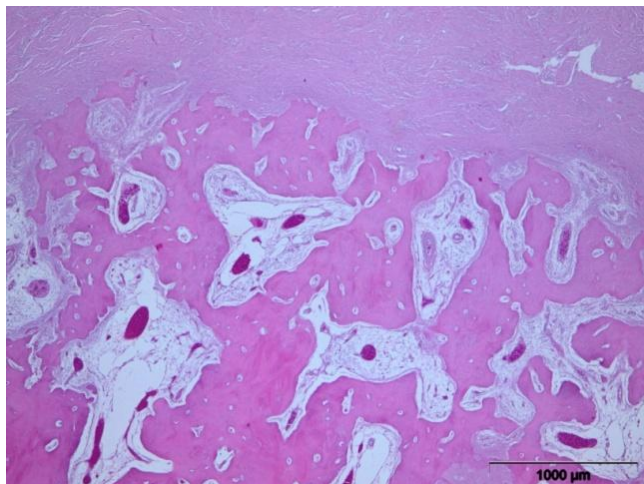
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна перикардна коњска мембрана после 4 месеца

На позицији Р4 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

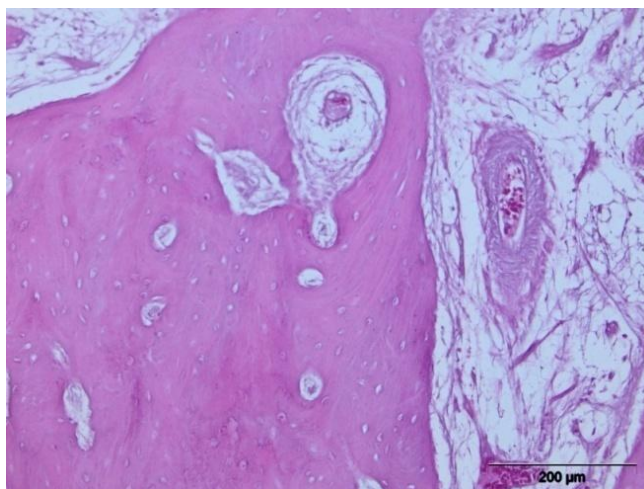
На препаратима је уочљива експериментална регија. На површини се налази плочастослјевити епител гингиве. Испод гингиве је уочљив појас субмукозног везивног ткива у коме се не примећују остаци перикардне мембране. Испод везивног ткива се налази новоформирани коштани мост грађен од новостворених коштаних гредица, мрежасто распоређених, ламеларне грађе. Коштани мост је нешто шири и развијенији него на претходним препаратима. Граница између субмукозног везивног ткива и коштаног моста је релативно јасна, али на неким местима се уочава прорастање везивног ткива у кост. Између коштаних трабекула се налази умножено масно ткиво, добро васкуларизовано са хиперемичним крвним судовима. Према центру алвеоле се пружају новостворене коштане гредице, ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Коштане гредице су у дубини нешто ређе распоређене. Између њих се налази богато развијено масно ткиво са новоствореним крвним судовима, дилатираног лумена, испуњеним крвљу. Примећује се и слабије развијено везивно ткиво. Нема остатака коштаног заменика.(Слике 40, 41, 42)



Слика 41. Нешто шири коштани мост повезује лимбусе алвеоле. Постоји урастање везивног ткива из субмукозе у новоформирану кост. Идући у дубину коштане гредице су ређе распоређене (НЕх20)



Слика 42. Детаљ коштаног моста грађеног од мрежасто распоређених коштаних гредица, нешто мање густине, између којих се налази везивно и масно ткиво са хиперемичним крвним судовима (НЕх40)

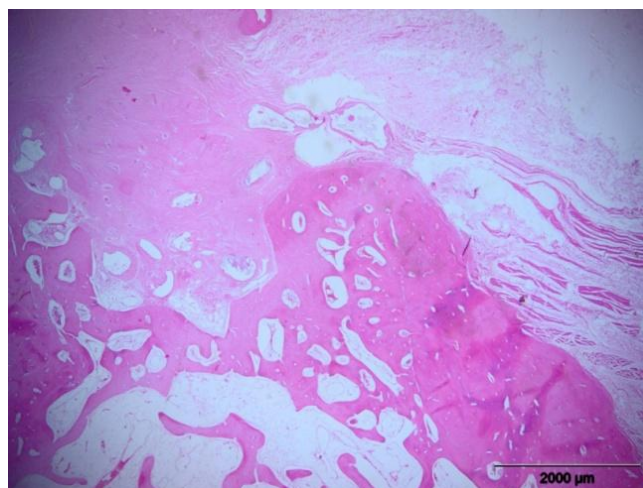


Слика 43. Новостворено коштано ткиво ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Између коштаних гредица налази се везивно ткиво, добро васкуларизовано (НЕх200)

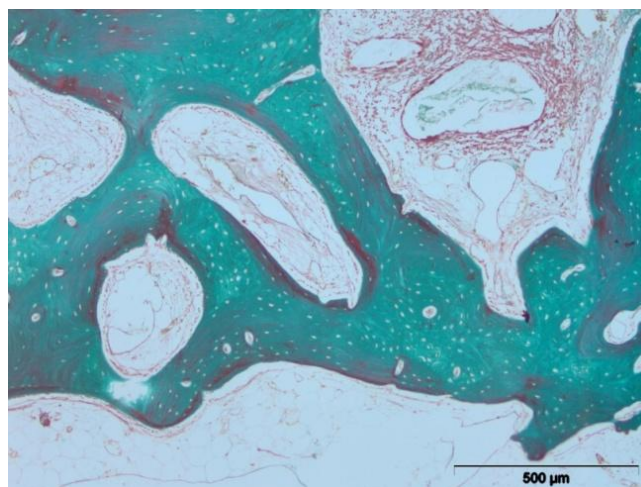
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла Био-гиде мембрана бовиног порекла после 4 месеца

На позицији P2 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла постављена у два слоја. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

Постекстракциона алвеола, експериментална регија, је јасно уочљива. На површини се налази плочастослојевити епител гингиве. Испод епитела, приметан је дебљи слој везивног ткива који се при дну, релативно јасно, граничи са новоствореним коштаном мостом. Нема остатака колагене мембране. Мост је представљен релативно узаним појасом новоствореног коштаног ткива, са гредицама ламеларне грађе, мрежасто распоређеним, остеоцитима у лакунама и са новоствореним крвним судовима. Местимично се налазе масне ћелије – адипоцити. Идући према централном делу алвеоле, приметне су новостворене коштане гредице, трабекуларне грађе, а између њих умножено масно ткиво, добро васкуларизовано новоствореним крвним судовима, лумена испуњеног крвним елементима. Нема остатака коштаног заменика. (Слике 44, 45)



Слика 44. Коштани мост мање дебљине са инвагинацијом везивноткивних елемената из субмукозе у коштаном ткиву (HEx20)



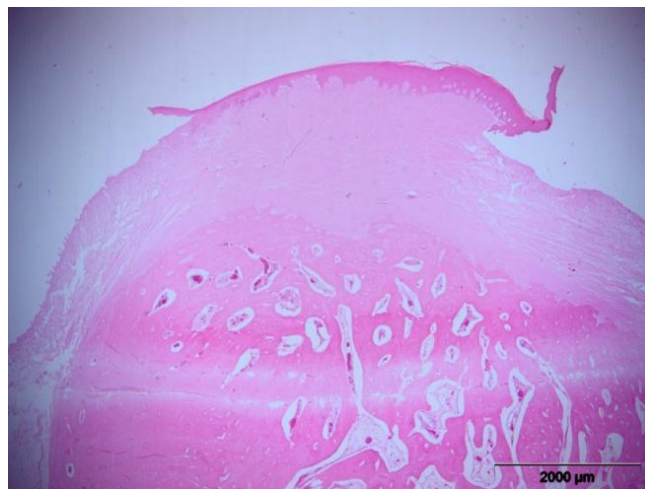
Слика 45. Новостворене коштане гредице ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Простор између коштаних гредица у дубини постекстракционе алвеоле испуњавају ћелије масног ткива (Masson-Trichrom x 100)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла колагена мембрана коњског порекла после 4 месеца

На позицији РЗ са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана коњског порекла постављена у два слоја. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

Постекстракциона алвеола је мање уочљива у односу на претходне препарате. На површини се налази плочастослојевити епител гингиве, а испод њега дебљи слој, добро развијеног везивног ткива. Нема остатака колагене мембране. Коштани мост који спаја лимбусе алвеоле је пуно шири и боље развијен. Састоји се од мрежасто распоређених, новостворених коштаних гредица, ламеларне грађе, густог распореда, са остеоцитима у лакунама и новоствореним крвним судовима. Простор између коштаних гредица испуњен је масним ткивом, добро васкуларизованим. Граница између субмукозног везивног ткива и новостворене кости је прилично јасна. Идући према центру, од коштаног моста и бочних коштаних ламела очуване алвеоларне

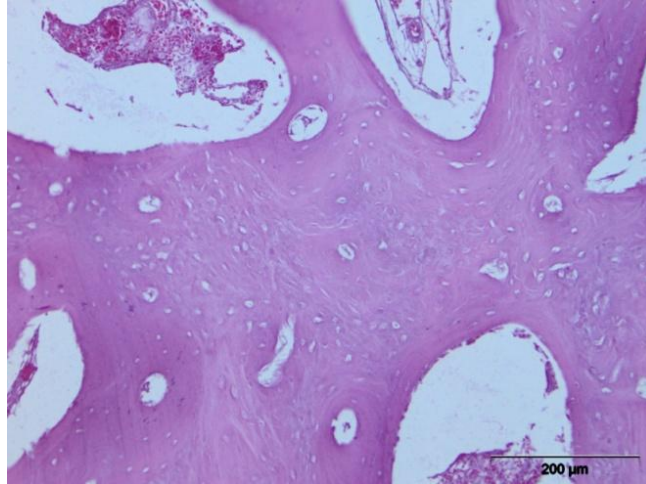
кости, пружају се новостворене коштане гредице, трабекуларне грађе, између којих се налази добро развијено, васкуларизовано масно ткиво. Нема остатака заменика за кост.(Слике 46, 47, 48)



Слика 46. Коштани мост веће ширине, са гушће распоређеним коштаним гредицама ламеларне грађе и прилично јасном границом према субмукозном везивном ткиву (HEx20)



Слика 47. Густо распоређене коштане гредице моста са добро васкуларизованим масним ткивом између њих (HEx40)

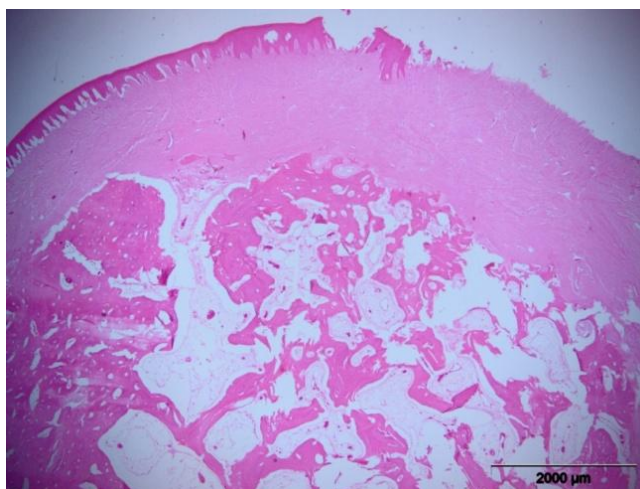


Слика 48. Коштано ткиво ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и крвним судовима испуњеним крвљу (НЕх200)

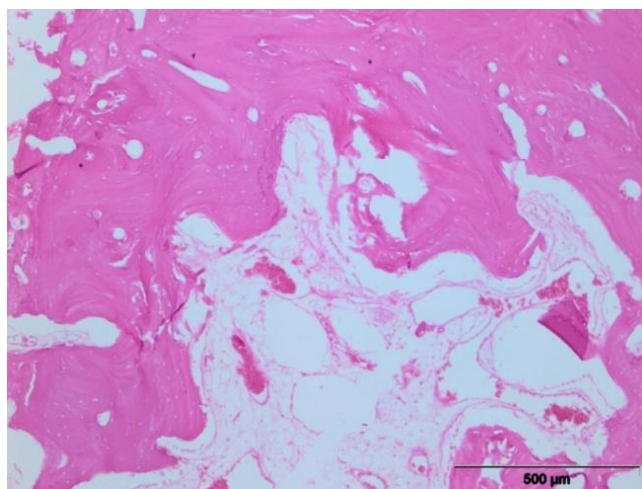
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла перикардна коњска мембрана после 4 месеца

На позицији Р4 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла, постављена у два слоја. Патохистолошка анализа препарата 4 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

Јасно се уочава постекстракциона алвеола, експериментална регија. На површини се налази плочастослојевити гингивални епител, а испод њега везивно ткиво у коме се не налазе остаци мембране. Граница према коштаном интраалвеоларном коштаном ткиву је прилично јасна, али постоји урастање везивноткивних елемената у кост. Испод везивниг ткива гингиве налази се коштани мост кога чине новостворене коштане гредице ламеларне грађе, мрежасто распоређене, између којих се налази масно ткиво и крвни судови испуњени крвним елементима. У централном делу постекстракционе алвеоле, налази се слабије развијено коштано ткиво у виду коштаних гредица, самосталних и мрежасто распоређених. Између коштаних гредица види се умножено масно ткиво са бројним крвним судовима испуњеним крвљу. Нема остатака заменика за кост.(Слике 49, 50)



Слика 49. Експериментална регија са ређе распоређеним коштаним гредицама, делимично ламеларне грађе између којих се налази добро васкуларизовано масно и везивно ткиво. Субмукозно везивно ткиво дубоко ураста у новостворену кост (HEx20)



Слика 50. Коштано ткиво са крвним судовима и остеоцитима у лакунама те масно, добро васкуларизовано ткиво између гредица кости (HEx100)

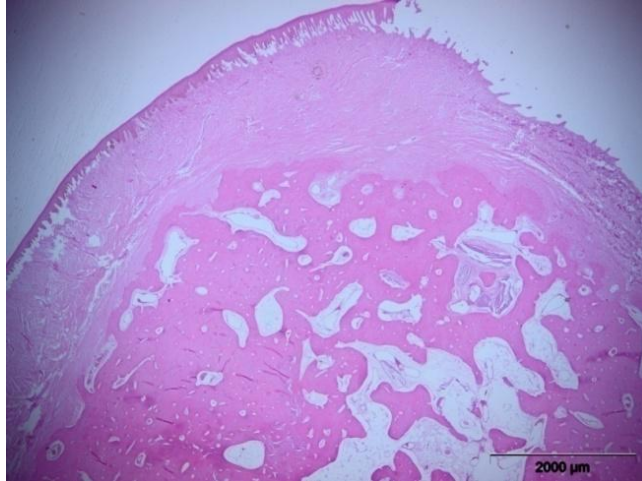
6.1.3 Резултати патохистолошког испитивања узорака 6 месеци након хируршког захвата

Извршена је патохистолошка анализа материјала узетог са експерименталних регија код паса који су жртвовани 6 месеца након хируршке интервенције. Патохистолошка анализа је показала следеће резултате.

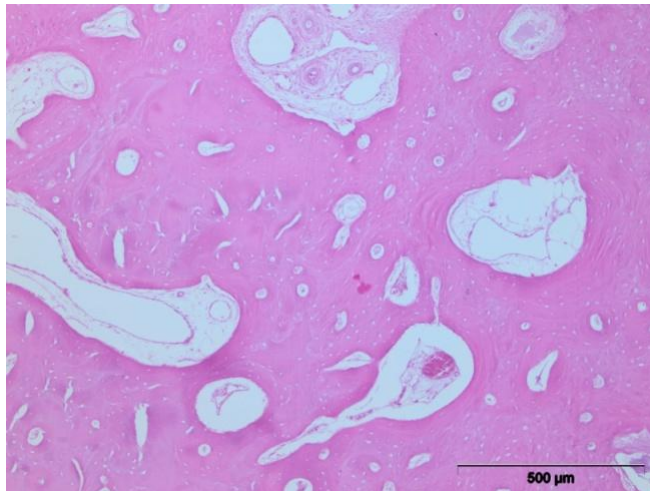
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна Bio-gide мембрана после 6 месеци

На позицији P2 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла. Патохистолошка анализа препарата 6 месеци након хируршког захвата показала је следеће резултате.

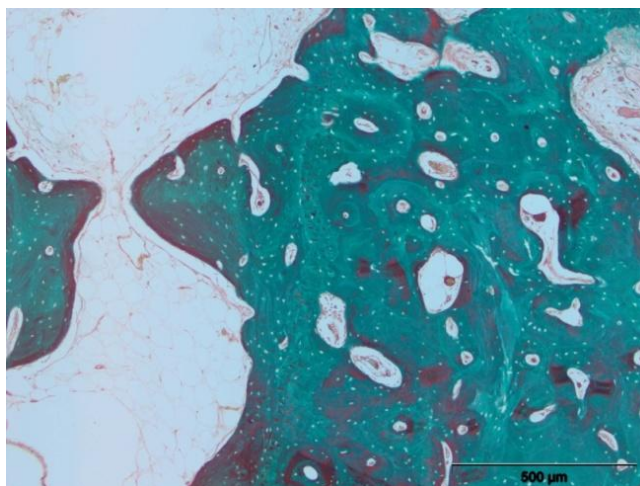
Облик постекстракционе алвеоле се само наслуђује. На површини се налази гингивални плочастослојевити епител, а испод њега добро развијено везивно ткиво. Нема остатака колагене мембране. Испод везивног субмукозног ткива налази се слој новоствореног коштаног ткива у виду моста компактније грађе, који спаја бочне алвеоларне ламеле на које се наставља без јасне границе. Мост је грађен од потпуно формираних коштаных гредица, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и крвним судовима испуњеним крвним елементима. У централном делу се налазе коштане гредице, ламеларне грађе, мрежасто распоређене, а између њих масно ткиво са крвним судовима. Масно ткиво се налази у мањем обиму у односу узорке узете 2 и 4 месеца након хируршке интервенције. Нема остатака заменика за кост. (Слике 50, 51, 52)



Слика 50. Коштани мост грађен од потпуно формираних коштаних гредица, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и крвним судовима испуњеним крвним елементима (НЕх20)



Слика 51. Зрела коштана структура моста (НЕх100)



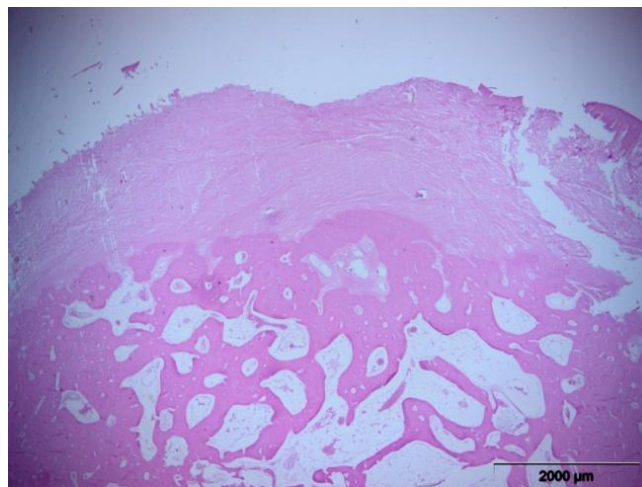
Слика 52. Коштано ткиво у дубини алвеоле, ламеларне грађе са крвним судовома и остеоцитима у лакунама. Мања количина масног ткива испуњава простор између коштаних гредица (Masson-Trichrom x 100)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна колагена мембрана коњског порекла после 6 месеци

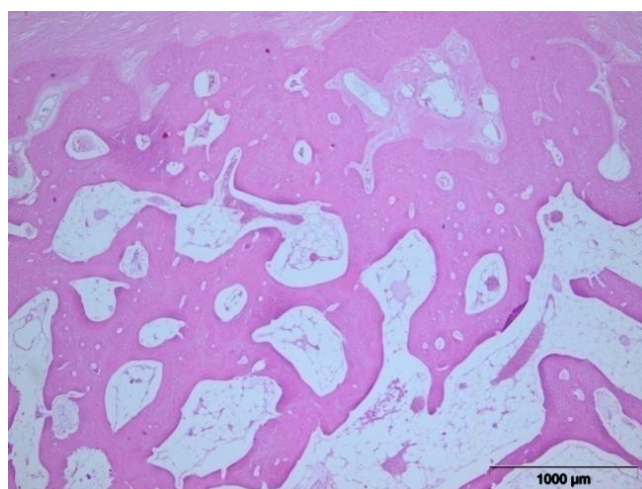
На позицији Р3 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 6 месеци након хируршког захвата показала је следеће резултате.

Експериментална регија – постекстракциона алвеола је само делимично препознатљива. Испод површински постављеног плочастослојевитог епитела налази се појас везивног ткива који се граничи са новоствореним коштаном мостом. Нема знакова присуства мембране. Граница између везивног и новоствореног коштаног ткива је прилично јасна иако везивоткивни елементи на појединим местима пролиферишу у коштаном ткиву. Коштани мост је јасно дефинисан, а граде га коштане гредице мрежастог распореда, ламеларне грађе, између којих се налази масно ткиво, добро васкуларизовано. Идући према центру приметне су новостворене коштане гредице, нешто ређе мрежасто распоређене, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и крвним судовима. Између коштаних гредица налази се

умножено, добро васкуларизовано масно ткиво. Нема остатака коштаног заменика.(Слике 53, 54)



Слика 53. Јасно дефинисан коштани мост грађен од гушће распоређених коштаних гредица мрежастог распореда, ламеларне грађе. Граница између субмукозног везивног ткива и коштаног моста је прилично јасна (НЕх20)

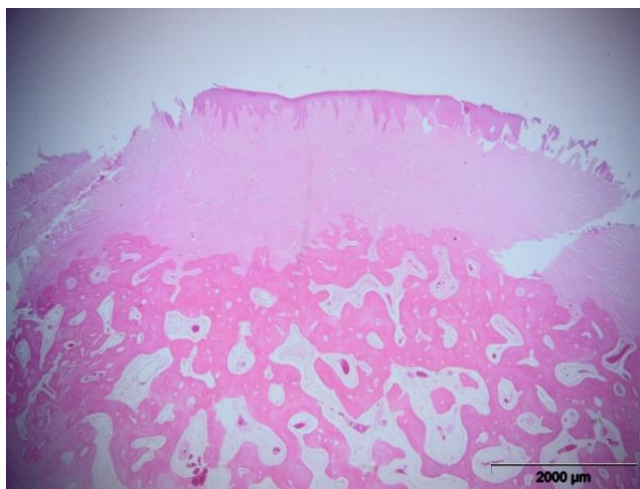


Слика 54. Зрело коштано ткиво у виду мрежасто распоређених коштаних гредица ламеларне грађе између којих се налази умножено, добро васкуларизовано масно ткиво (НЕх40)

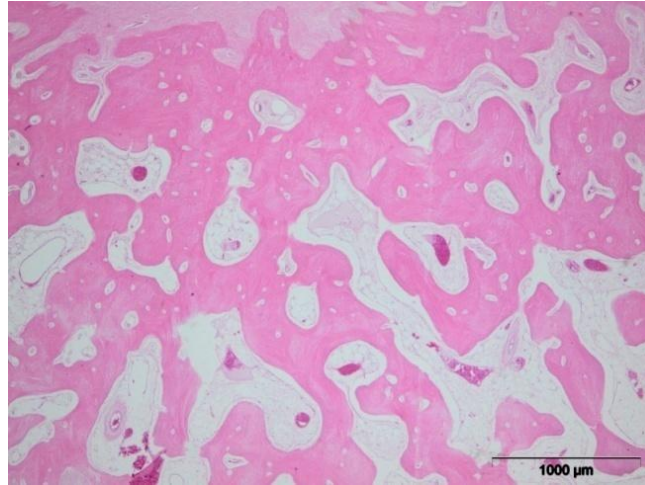
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и једнослојна коњска перикардна мембрана после 6 месеци

На позицији P4 са леве стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла. Патохистолошка анализа препарата 6 месеци након хируршког захвата показала је следеће резултате.

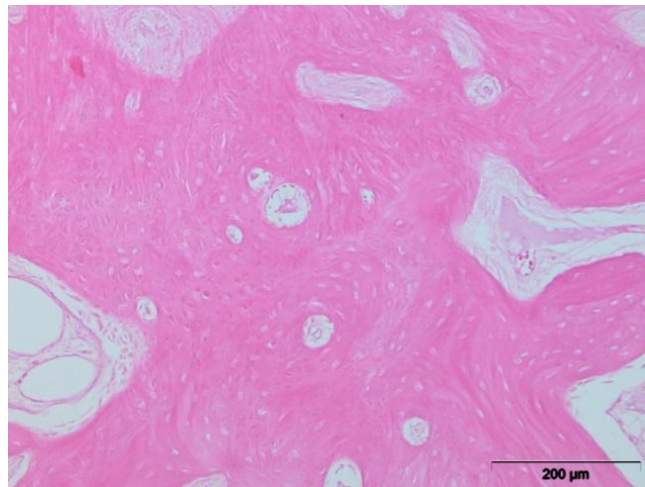
Границе постекстракционе алвеоле, експерименталну регију, у односу на очуване коштане ламеле тешко је одредити. На површини се налази плочастослојевити гингивални епител. Испод епитела, настављајући се на коштани мост, налази се везивноткивни појас у коме нема остатака баријерне мембране. Граница између везивног ткива и кости је уочљива, али се опажа и местимично урастање везивноткивних елемената у новостворено коштаном ткиву. Коштани мост је добро развијен, грађен од мрежасто распоређених коштаных гредица, ламеларне грађе, са остеоцитима у лакунама. Из коштаног моста се према дубини настављају коштане гредице ламеларне грађе, које дају утисак потпуно формиране коштане структуре. Простор између гредица попуњава добро васкуларизовано умножено масно ткиво. Нема остатака заменика за кост.(Слике 55, 56, 57)



Слика 55. Експериментална регија са потпуно формираним коштаним мостом од кога се у дубину пружају новостворене коштане гредице. Граница према субмукозном везивном ткиву је прилично јасна (HEx20)



Слика 56. Мрежасто распоређене коштане гредице са добро васкуларизованим масним ткивом између њих (HEx40)

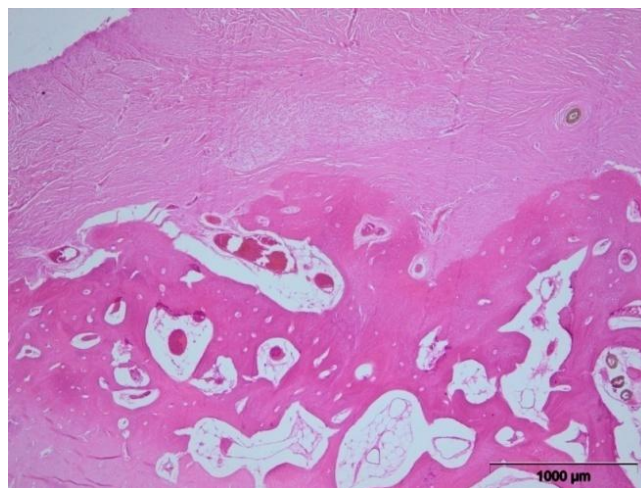


Слика 57. Новостворено коштано ткиво унутар постекстракционе алвеоле, јасно ламеларне грађе са крвним судовима испуњеним крвним елементима и остеоцитима у лакунама (HEx200)

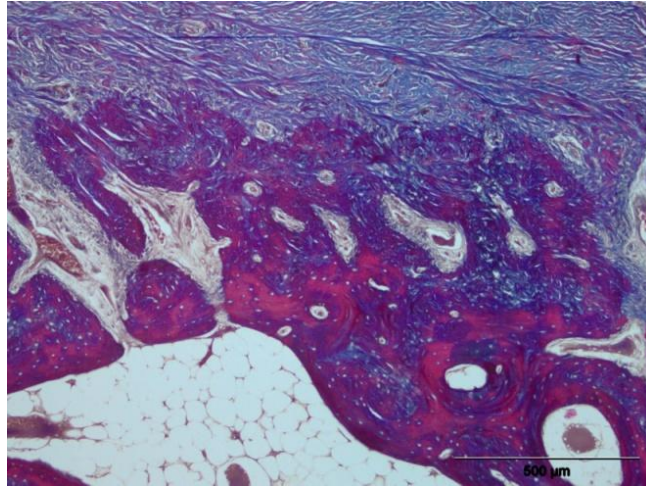
Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла Bio-gide мембрана после 6 месеци

На позицији P2 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и Bio-gide колагена мембрана, свињског порекла постављена у два слоја. Патохистолошка анализа препарата 6 месеца након хируршког захвата показала је следеће резултате.

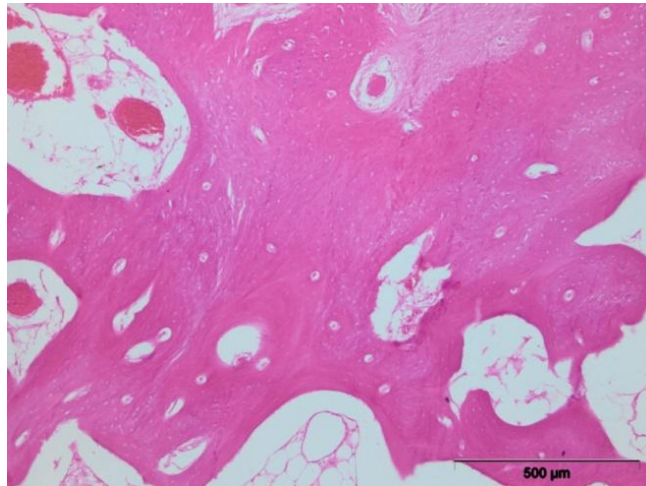
Експерименталну регију, постекстракциону алвеолу, тешко је ограничити од очуване алвеоларне кости. На површини се налази плочастослојевити епител гингиве, а испод њега шири појас добро развијеног везивног ткива. Граница према новоствореном коштаном мосту који спаја лимбусе бочно постављених алвеоларних ламела је јасна. На неким местима везивно ткиво ураста у кост. Нема остатака колагене мембране. Коштани мост је добро развијен и показује слику зреле, потпуно формиране ламеларне кости. Идући у дубину, налазе се коштане гредице, густо мрежасто распоређене, ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Између новостворених коштаных гредица налази се умножено, добро васкуларизовано, масно ткиво са крвним судовима испуњеним крвним елементима. Нема остатака заменика за кост. Цела експериментална регија одаје утисак зрело формиране коштане структуре.(Слике 58, 59, 60)



Слика 58. Граница између коштаног ткива моста и субмукозног везива је јасна иако на појединим местима везивно ткиво минимално инвагинира у кост (НEx40)



Слика 59. Делимично урастање везивног субмукозног ткива у коштаном ткиву моста (Masson-Trichrom x 100)



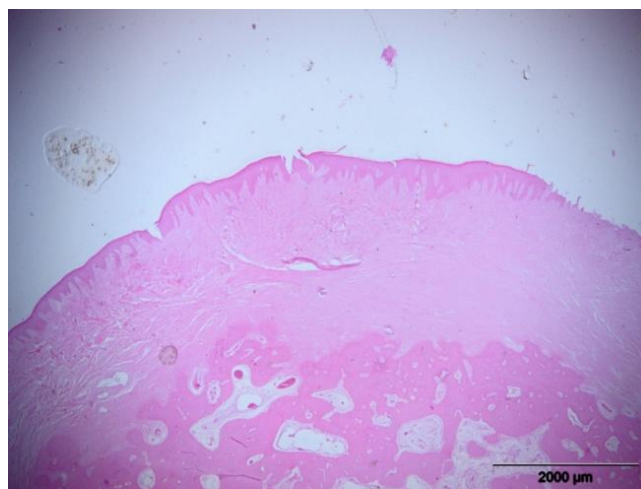
Слика 60. Зрела коштана структура у дубини алвеоле са масним ткивом између коштаних гредица (HEx100)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла колагена мембрана коњског порекла после 6 месеци

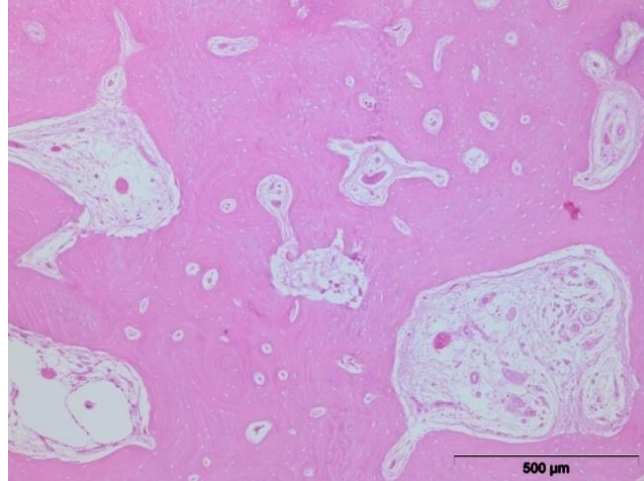
На позицији Р3 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и колагена мембрана коњског порекла постављена у два слоја.

Патохистолошка анализа препарата 6 месеци након хирушког захвата показала је следеће резултате.

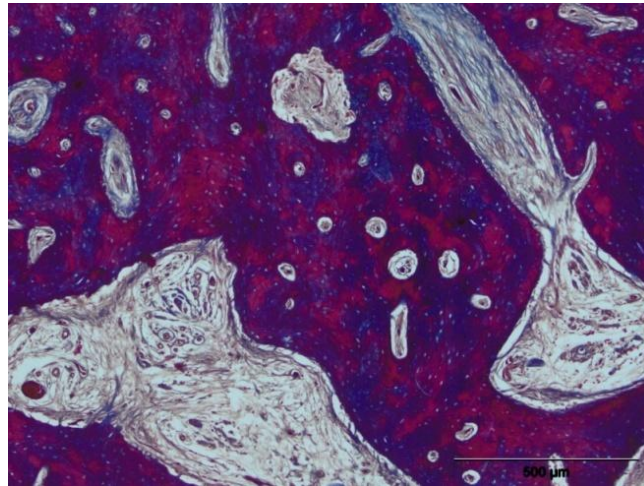
Постекстракциону алвеолу је тешко ограничити од околне алвеоларне кости. На површини се налази плочастослојевити епител, а испод њега добро развијен слој везивног ткива. Не препознају се остаци колагене мембране. Идући у дубину, граница према коштаном ткиву на површини алвеоле је углавном јасна иако је на неким местима препознатљиво урастање везивног ткива у кост. Новоформирани коштани мост је развијен, ламеларне грађе са крвним судовима и остеоцитима у лакунама. Од њега се у дубину пружају коштане гредице, трабекуларне грађе између којих се налази умножени масно ткиво са формираним крвним судовима, лумена испуњеног крвљу. Нема остатака коштаног заменика. Цела експериментална регија је представљена зрелом коштаном структуром, на површини веће густине, а у центру средње густине кости.(Слике 61, 62, 63)



Слика 61. Зрела коштана структура моста са јасном границом према субмукозном везивном ткиву. Експериментална регија се само наслућује (HEX20)



Слика 62. Зрело коштано ткиво са крвним судовима, остеоцитима у лакунама, ламеларне грађе (HEx100)



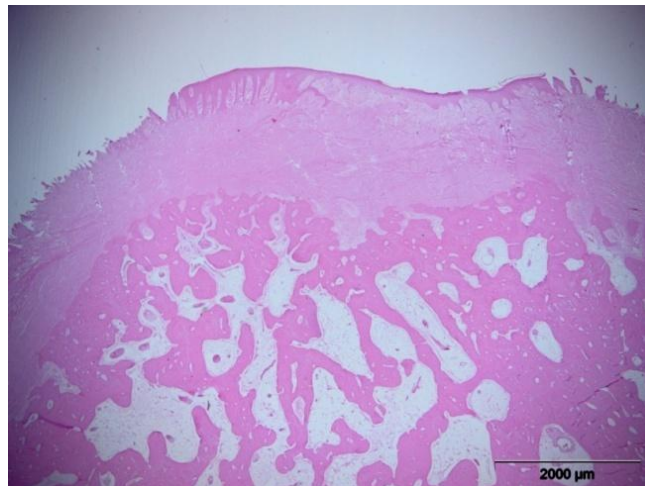
Слика 63. Зрело коштано ткиво са крвним судовима, остеоцитима у лакунама, ламеларне грађе (Masson-Trichrom x 100)

Патохистолошки налаз материјала узетог од паса којима је уграђен заменик за кост и дупла перикардна коњска мембрана после 6 месеца

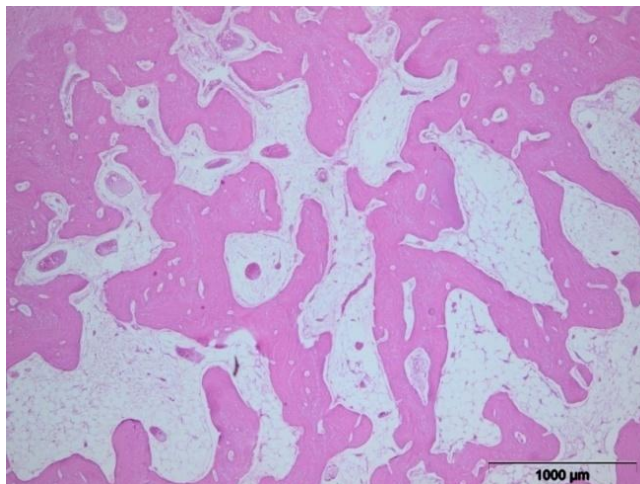
На позицији Р4 са десне стране, у постекстракциону алвеолу паса је уграђен заменик за кост и перикардна мембрана, коњског порекла, постављена у два слоја.

Патохистолошка анализа препарата 6 месеци након хирушког захвата показала је следеће резултате.

Тешко је препознати постекстракциони дефект у односу на околну очувану кост. Испод површно постављеног гингивалног плочастослојевитог епитела налази се субмукозно везивно ткиво, добро развијено у коме се не евидентирају остаци мембране. Појас везивног ткива се јасно граничи са коштаном мостом, али се на неким местима види урастање фиброзног ткива у коштану. Коштани мост је трабекуларне, ламеларне грађе са остеоцитима у лакунама и крвним судовима. Од коштаног моста у дубину се без јасне границе настављају коштане гредице, мрежасто распоређене, ламеларне грађе. Цела постекстракциона алвеола је испуњена оваквом зрелом коштаном формацијом. Између коштанних гредица налази се умножено, добро васкуларизовано масно ткиво. Нема остатака заменика за кост.(Слике 64, 65)



Слика 64. Делимично развијен коштани мост раздваја постекстракциону алвеолу од субмукозног везивног ткива. Граница према везивном ткиву је јасна са минималним урастањем везивног ткива у коштану (НEx20)



Слика 65. Ређе распоређене коштане гредице, ламеларне грађе, са умноженим, добро васкуларизованим масним ткивом између њих, испуњавају целу експерименталну регију (HEx400)

6.2 Статистичка анализа резултата патохистолошког испитивања

Издвојене су следеће хистолошке карактеристике које су анализирани у смислу објективне процене успешности вођене ткивне регенерације и презервације постекстракционе алвеоле у зависности од примењене методе:

1. Граница између мекоткивних елемената и новостворене кости
2. Зрелост новоствореног коштаног ткива
3. Присуство новостворених крвних судова
4. Присуство остеоцита у лакунама
5. Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом
6. Присуство заменика за кост у алвеоли
7. Формираност коштаног моста.

Наведене хистолошке карактеристике су оцењиване дескрипцијом хистолошких узорака односно препарата оценама 0, 1 и 2 према критеријумима датим у следећој табели.

Хистолошка карактеристика	Оцена		
	0	1	2
Граница између мекоткивних елемената и новостворене кости	Неизражена	Умерено изражена	Изражена
Зрелост новоствореног коштаног ткива	Младо, незрело	Делимично зрело	Зрело
Присуство новостворених крвних судова	Неизражено	Умерено изражено	Изражено
Присуство остеоцита у лакунама	Неизражено	Умерено изражено	Изражено
Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом	Око 1/3	1/3 – 2/3	Преко 2/3
Присуство заменика за кост у алвеоли	Изражено	Умерено изражено	Неизражено
Формираност коштаног моста	Неизражена	Умерено изражена	Изражена

Табела 1. Критеријуми за оцењивање хистолошких карактеристика

За анализу примарних података примењене су дескриптивне статистичке методе и методе за тестирање статистичких хипотеза. Од дескриптивних статистичких метода коришћене су мере централне тенденције (аритметичка средина, медијана), мере варијабилитета (стандардна девијација) и релативне бројеве (показатељи структуре). Од метода за тестирање статистичких хипотеза коришћени су: једнофакторска ANOVA, Friedman-ов тест, Wilcoxon-ов тест. Статистичке хипотезе су тестиране на нивоу статистичке значајности од 0,05.

6.2.1 Статистичка анализа скорона оцена хистолошких карактеристика по методама у зависности од времена протеклог од хируршке интервенције

Извршена је статистичка анализа скорона добијених сабирањем оцена одређених хистолошких карактеристика између група препарата који су узети са експерименталних регија код којих су баријерне мембране постављане у једном слоју у односу на препарате код којих су мембране постављане у два слоја.

Аналогно су сви подаци сврстани у две групе – једнослојна и двослојна. Анализирани су подаци добијени 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције.

Скор оцена хистолошких карактеристика		Med	Min	Max
2 месеца	Једнослојна	3,0	3,0	4,0
	Двослојна	4,5	4,0	7,0
4 месеца	Једнослојна	9,0	8,0	10,0
	Двослојна	10,0	9,0	12,0
6 месеци	Једнослојна	12,5	11,0	14,0
	Двослојна	14,0	13,0	14,0

Табела 2. Средња вредност скова оцена хистолошких карактеристика мембрана постављених у једном и у два слоја

Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана укупног скова хистолошких карактеристика код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног повећања медијана укупног скова. Статистички значајна разлика у медијанама укупног скова постоји током 6. месеца у односу на 2. ($p=0,026$) и 4. месец ($p=0,026$) од постављања мембрана, као и током 4. месеца у односу на 2. месец ($p=0,024$).

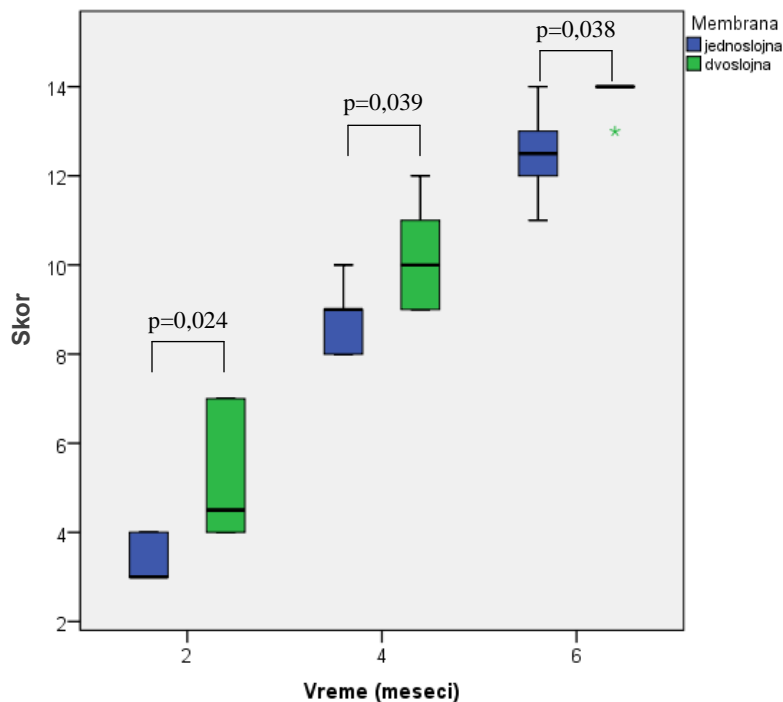
Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана укупног скова хистолошких карактеристика код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног повећања медијана укупног скова. Статистички значајна разлика у медијанама укупног скова постоји током 6. месеца у односу на 2. ($p=0,026$) и 4. месец ($p=0,027$) од постављања мембрана, као и током 4. месеца у односу на 2. месец ($p=0,027$).

Разлике између група

Вредност медијане укупног скорa у 2. месецу код једнослојних мембрана износи 3,0 (опсег: 3,0-4,0), док код двослојних мембрана износи 4,5 (опсег: 4,0-7,0). Постоји статистички значајна разлика у медијанама укупног скорa између испитиваних група ($Z=-2,264$; $p=0,024$).

Вредност медијане укупног скорa у 4 месецу код једнослојних мембрана износи 2,2 mm (опсег: 2,0-2,3), док код двослојних мембрана износи 9,0 (опсег: 8,0-10,0). Постоји статистички значајна разлика у медијанама укупног скорa између испитиваних група ($Z=-2,060$; $p=0,039$).

Вредност медијане укупног скорa у 6 месецу код једнослојних мембрана износи 2,8 mm (опсег: 2,7-3,0), док код двослојних мембрана износи 12,5 (опсег: 11,0-14,0). Постоји статистички значајна разлика у медијанама укупног скорa између испитиваних група ($Z=-2,070$; $p=0,038$). (Табела 2; Графикон 1)



Графикон 1. Упоредни приказ скорова оцена хистолошких карактеристика мембрана постављених у једном и у два слоја

6.2.2 Резултати статистичке анализе у зависности од хистолошке карактеристике и примењене методе у времену

Извршено је статистичко поређење хистолошких карактеристика, одређених методологијом студије, препарата код којих су мембране постављане у једном слоју у односу на препарате код којих су мембране постављане у два слоја. Аналогно су сви подаци груписани у две групе – једнослојна и двослојна. Сва поређења су рађена по групама хистолошких оцена препарата узетих са експерименталних регија 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције и пласирања заменика за кост и мембрана.

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Граница између мекоткивних елемената и новостворене кости

Граница између мекоткивних елемената и кости	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна
нејасна	6	3	1	1	0	0
делимично јасна	0	3	5	3	2	0
јасна	0	0	0	2	4	6
P	0,083		0,414		0,157	

Табела 3. Груписаност оцена хистолошке анализе границе између мекоткивних елемената и кости код мембрана постављених у једном и у два слоја

Разлике у времену

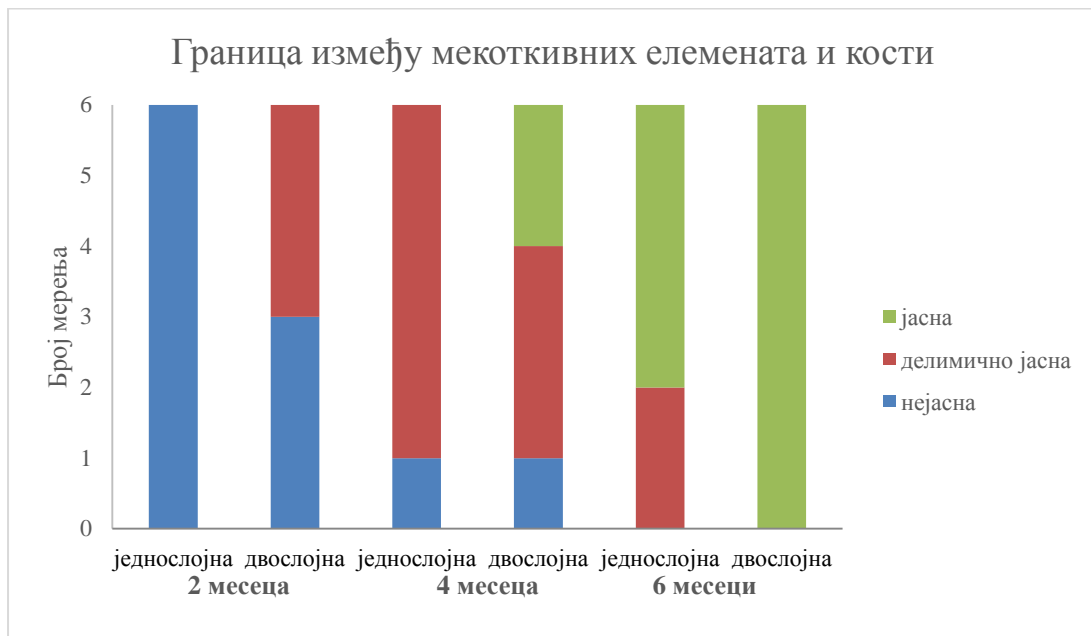
Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Граница између мекоткивних елемената и кости код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=10,571$; $p=0,005$). Дошло је до значајног повећања степена јасноће границе. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у

односу на 4. ($p=0,025$) и 6. месец ($p=0,023$) од постављања мембрана, док током 4. месеца у односу на 6. месец не постоји статистички значајна разлика ($p=0,059$).

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=10,000$; $p=0,007$). Дошло је до значајног повећања степена јасноће границе. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,046$) и 6. месец ($p=0,024$) од постављања мембрана док током 4. месеца у односу на 6. месец не постоји статистички значајна разлика ($p=0,059$).

Разлике између група

Не постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Граница између мекоткивних елемената и кости између једнослојних и двослојних мембрана након 2 месеца ($p=0,083$), 4 месеца ($p=0,414$), као ни након 6 месеци ($p=0,157$) од постављања мембрана. (Табела 3; Графикон 2)



Графикон 2. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Граница између мекоткивних елемената и кости код мембрана постављених у једном и у два слоја

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Зрелост новоствореног коштаног ткива

Зрелост новоствореног коштаног ткива	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна
младо незрело	6	6	1	0	0	0
делимично зрело	0	0	5	6	1	0
зрело	0	0	0	0	5	6
p	1,000		0,317		0,317	

Табела 4. Груписаност оцена хистолошке анализе зрелости новоствореног коштаног ткива код мембрана постављених у једном и у два слоја

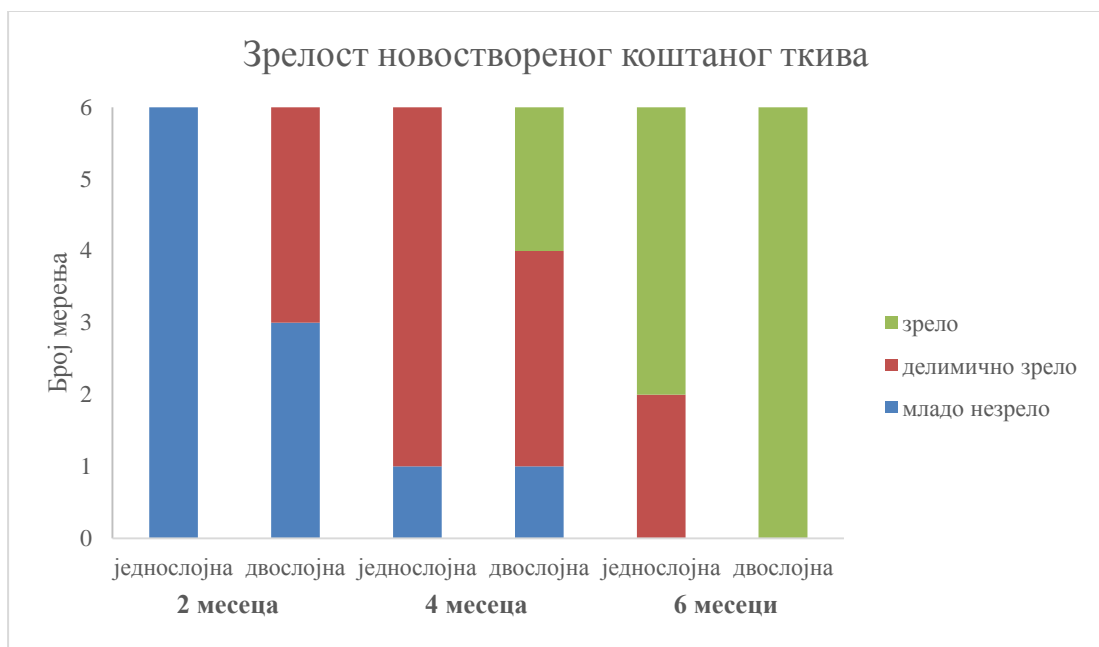
Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Зрелост новоствореног коштаног ткива код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=11,565$ $p=0,003$). Дошло је до значајног повећања степена зрелости. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,025$) и 6. месец ($p=0,020$) од постављања мембрана као и током 4. месеца у односу на 6. месец ($p=0,014$).

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног повећања степена зрелости. Статистички значајна разлика у нивоу категорија зрелости постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,014$) и 6. месец ($p=0,014$) од постављања мембрана као и током 4. месеца у односу на 6. месец ($p=0,014$).

Разлике између група

Не постоје статистички значајне разлике у нивоу категорије између једнослојних и двослојних мембрана након 2 месеца ($p=1,000$), 4 месеца ($p=0,317$), као ни након 6 месеци ($p=0,317$) од постављања мембрана. (Табела 4; Графикон 3)



Графикон 3. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Зрелост новоствореног коштаног ткива код мембрана постављених у једном и у два слоја

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Присуство новостворених крвних судова

Присуство новостворених крвних судова	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна
неизражено	0	0	0	0	0	0
умерено изражено	0	0	0	0	0	0
изражено	6	6	6	6	6	6
p	1,000		1,000		1,000	

Табела 5. Груписаност оцена хистолошке анализе присуства новостворених крвних судова код мембрана постављених у једном и у два слоја

Сви подаци добијени хистолошком анализом препарата са експерименталних регија били су апсолутно истоветни, присуство новостворених крвних судова је на свим препаратима било изражено, па није било потребе за статистичком анализом.(Табела 5)

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Присуство остеоцита у лакунама

Присуство остеоцита у лакунама	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	Двослојна
неизражено	0	0	0	0	0	0
умерено изражено	5	4	2	2	0	0
изражено	1	2	4	4	6	6
p	0,564		1,000		1,000	

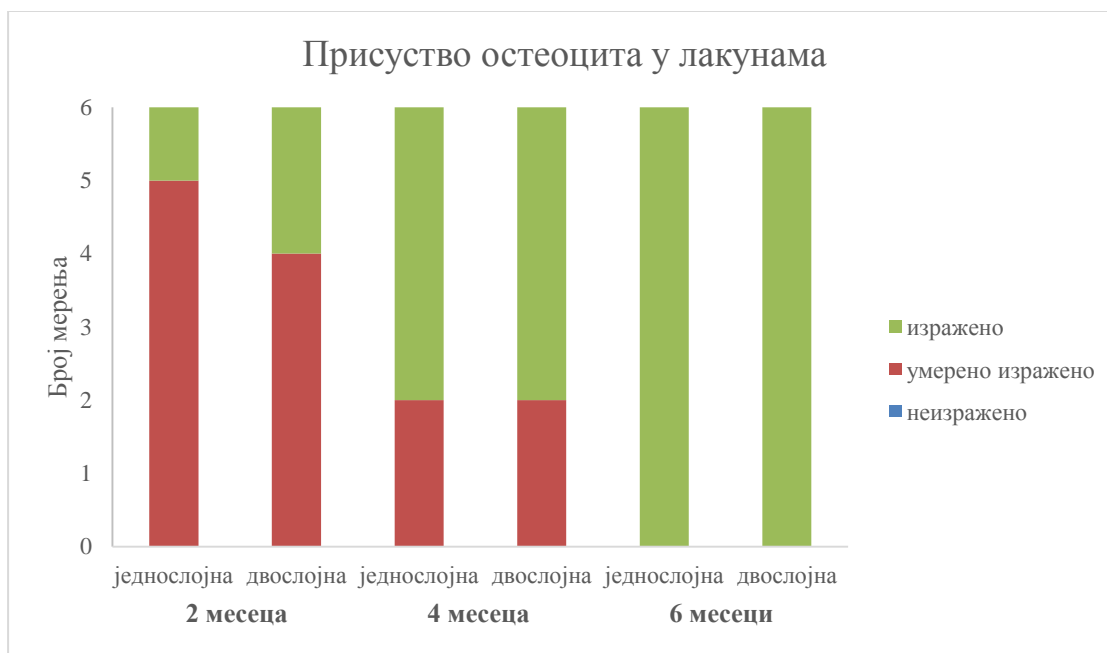
Табела 6. Груписаност оцена хистолошке анализе присуства остеоцита у лакунама код мембрана постављених у једном и у два слоја

Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Присуство остеоцита у лакунама код једнослојних мембране током испитиваног периода ($\chi^2=6,333$; $p=0,042$). Дошло је до значајног повећања присуства остеоцита у лакунама. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 6. ($p=0,025$) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 4. месеца у односу на 2. ($p=0,180$) и 6. месец ($p=0,157$). Не постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојне мембране током испитиваног периода ($\chi^2=4,800$; $p=0,091$).

Разлике између група

Не постоје статистички значајне разлике у нивоу категорије између једнослојних и двослојних мембрана након 2. месеца ($p=0,564$), 4. месеца ($p=1,000$), као ни након 6 месеци ($p=1,000$) од постављања мембрана.(Табела 6; Графикон 4)



Графикон 4. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Присуство остеоцита у лакунама код мембрана постављених у једном и у два слоја

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом

Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	Двослојна
до 1/3	5	4	3	1	0	0
1/3 – 2/3	1	2	3	5	2	1
преко 2/3	0	0	0	0	4	5
p	0,317		0,157		0,317	

Табела 7. Груписаност оцена хистолошке анализе попуњености алвеоле новоствореним коштаном ткивом код мембрана постављених у једном и у два слоја

Разлике у времену

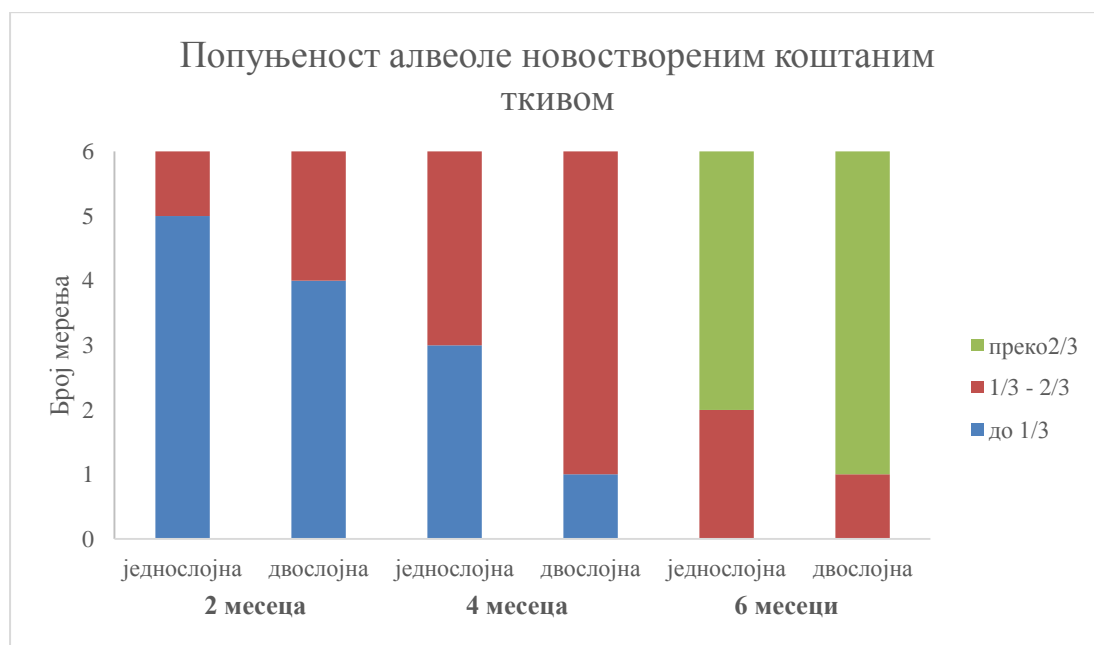
Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=11,200$; $p=0,004$). Дошло је до значајног повећања степена

попуњености. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 6. месеца у односу на 2. (p=0,024) и 4. месец (p=0,020) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 2. месеца у односу на 4. месец (p=0,157).

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојне мембране током испитиваног периода ($\chi^2=11,143$; p=0,004). Дошло је до значајног повећања степена попуњености. Статистички значајна разлика у нивоу категорија попуњености постоји током 6. месеца у односу на 2. (p=0,024) и 4. месец (p=0,014) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 2. месеца у односу на 4. месец (p=0,083).

Разлике између група

Не постоје статистички значајне разлике у нивоу категорије између једнослојних и двослојних мембране након 2 месеца (p=0,317), 4 месеца (p=0,157), као ни након 6 месеци (p=0,317) од постављања мембрана. (Табела 7; Графикон 5)



Графикон 5. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом код мембрана постављених у једном и у два слоја

Резултати анализе хистолошке карактеристике: Присуство заменика за кост у алвеоли

Присуство заменика за кост у алвеоли	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	Двослојна
изражено	6	0	0	0	0	0
умерено	0	6	0	0	0	0
неизражено	0	0	6	6	6	6
<i>p</i>	0,014		1,000		1,000	

Табела 8. Груписаност оцена хистолошке анализе присуства заменика за кост у алвеоли код мембрана постављених у једном и у два слоја

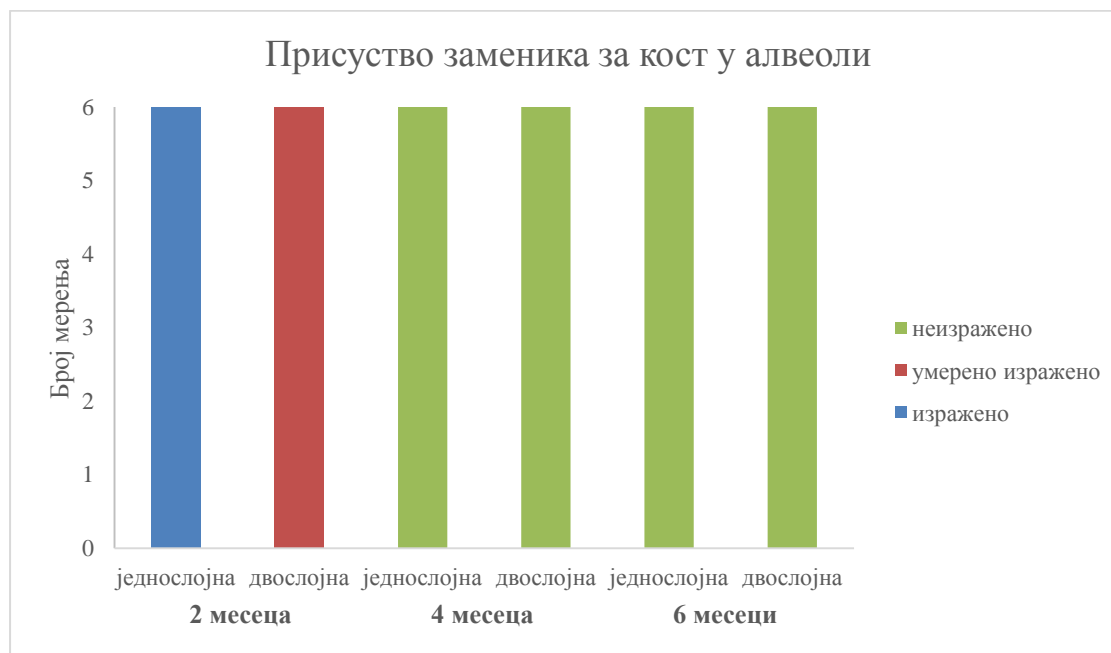
Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Присуство заменика за кост у алвеоли код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног смањења степена присуства коштаног заменика. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,014$) и 6. месец ($p=0,014$) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 4. месеца у односу на 6. месец ($p=1,000$).

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног смањења степена присуства коштаног заменика у алвеоли. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,014$) и 6. месец ($p=0,014$) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 4. месеца у односу на .6 месец ($p=1,000$).

Разлике између група

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије између једнослојних и двослојних мембрана након 2 месеца ($p=0,014$), а не постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије након 4 месеца ($p=1,000$), као ни након 6 месеци ($p=1,000$) од постављања мембрана. (Табела 8; Графикон 6)



Графикон 6. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Присуство заменика за кост у алвеоли код мембрана постављених у једном и у два слоја

Резултати анализе хистолошке карактеристике: *Формираност коштаног моста*

Формираност коштаног моста	2 месеца		4 месеца		6 месеци	
	једнослојна	двослојна	једнослојна	двослојна	једнослојна	Двослојна
неизражена	6	6	0	0	0	0
умерено изражена	0	0	6	3	4	0
изражена	0	0	0	3	2	6
p	1,000		0,083		0,046	

Табела 9. Груписаност оцена хистолошке анализе формираности коштаног моста код мембрана постављених у једном и у два слоја

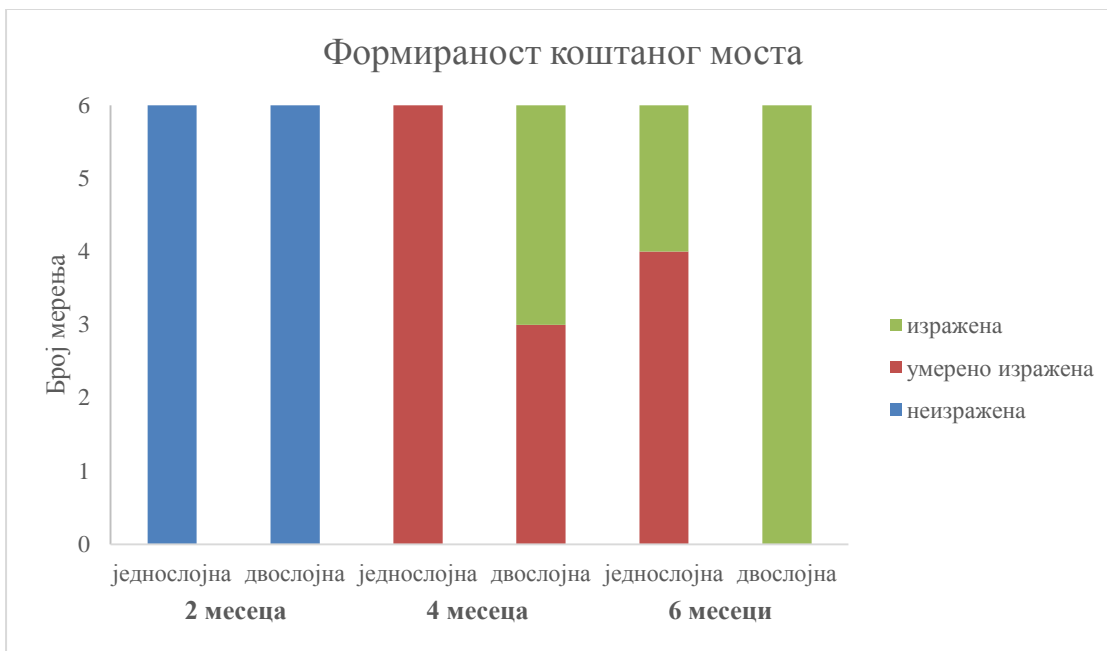
Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије Формираност коштаног моста код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=11,200$; $p=0,004$). Дошло је до значајног повећања степена формираности коштаног моста. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,014$) и 6. месец ($p=0,023$) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 4. месеца у односу на 6. месец ($p=0,157$).

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=11,143$; $p=0,004$). Дошло је до значајног повећања степена формираности коштаног моста. Статистички значајна разлика у нивоу категорије постоји током 2. месеца у односу на 4. ($p=0,024$) и 6. месец ($p=0,014$) од постављања мембрана, док не постоји статистички значајна разлика током 4. месеца у односу на 6. месец ($p=0,083$).

Разлике између група

Постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије између једнослојних и двослојних мембрана након 6 месеци ($p=0,014$), а не постоји статистички значајна разлика у нивоу категорије након 2 месеца ($p=1,000$) као ни након 4 месеца ($p=0,083$) од постављања мембрана. (Табела 9; Графикон 7)



Графикон 7. Упоредни приказ оцена хистолошке карактеристике Формираност коштаног моста код мембрана постављених у једном и у два слоја

6.3 Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле у зависности од примењене методе

Извршена је статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне алвеоларне коштане ламеле. Вредност ресорпције је добијена једначином:

$$\text{Ресорпција} = \text{висина 2} - \text{висина 1}$$

при чему је:

- Висина 1 - удаљеност од металне пречке постављене на уграђене игличасте имплантате до букалне коштане ламеле приликом хируршке интервенције
- Висина 2 - удаљеност од металне пречке постављене на уграђене игличасте имплантате до букалне коштане ламеле након жртвовања паса. (Поглавље 5.3)

Мерења ресорпције су рађена на три места (букомезијално, на средини букалне ламеле и букодистално), а потом су добијени подаци статистички обрађени.

6.3.1 Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у једном и у два слоја

Подаци добијени са свих експерименталних регија распоређени су у две групе у зависности од тога да ли су мембране постављене у једном или два слоја. Статистичка обрада резултата ресорпције букалне ламеле 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције показала је следеће.

Ресорпција		Med	Min	Max
2 месеца	једнослојна	1,7	1,5	1,8
	двослојна	1,0	0,8	1,2
4 месеца	једнослојна	2,2	2,0	2,3
	двослојна	1,3	1,2	1,5
6 месеци	једнослојна	2,8	2,7	3,0
	двослојна	2,0	1,8	2,2

Табела 10. Вредности ресорпције букалне ламеле код мембрана постављених у једном и у два слоја

Разлике у времену

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана ресорпције код једнослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2=12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног повећања ресорпције. Статистички значајна разлика у медијанама ресорпције постоји током 6. месеца у односу на 2. ($p=0,027$) и 4. месец ($p=0,027$) од постављања мембрана, као и током 4. месеца у односу на 2. месец ($p=0,024$).

Постоји статистички значајна разлика у вредностима медијана ресорпције код двослојних мембрана током испитиваног периода ($\chi^2 =12,000$; $p=0,002$). Дошло је до значајног повећања ресорпције. Статистички значајна разлика у медијанама

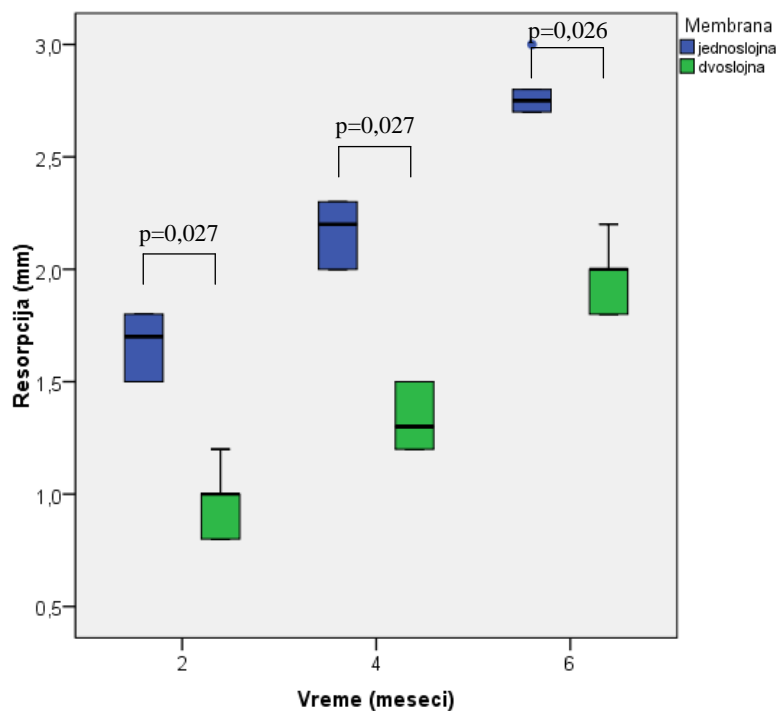
ресорпције постоји током 6. месеца у односу на 2. ($p=0,024$) и 4. месец ($p=0,026$) од постављања мембрана, као и током 4. месеца у односу на 2. месец ($p=0,026$).

Разлике између група

Вредност медијане ресорпције у 2. месецу код једнослојних мембрана износи 1,7mm (опсег: 1,5-1,8), док код двослојних износи 1,0 mm (опсег: 0,8-1,2). Постоји статистички значајна разлика у медијанама ресорпције између испитиваних група ($Z=-2,214$; $p=0,027$).

Вредност медијане ресорпције у 4. месецу код једнослојних мембрана износи 2,2 mm (опсег: 2,0-2,3), док код двослојних износи 1,3 mm (опсег: 1,2-1,5). Постоји статистички значајна разлика у медијанама ресорпције између испитиваних група ($Z=-2,214$; $p=0,027$).

Вредност медијане ресорпције у 6. месецу код једнослојних мембрана износи 2,8 mm (опсег: 2,7-3,0), док код двослојних износи 2,0 mm (опсег: 1,8-2,2). Постоји статистички значајна разлика у медијанама ресорпције између испитиваних група ($Z=-2,232$; $p=0,026$). (Табела 10; Графикон 8)



Графикон 8. Упоредни приказ ресорпције букалне ламеле у зависности од слојева мембрана

6.3.2 Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у једном и два слоја у зависности од типа мембране

Извршена је поређење вредности ресорпције букалне алвеоларне ламеле у зависности од типа постављене мембране и времена протеклог од хируршке интервенције. Статистичка анализа добијених резултата показала је следеће.

Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у једном слоју у зависности од типа мембране

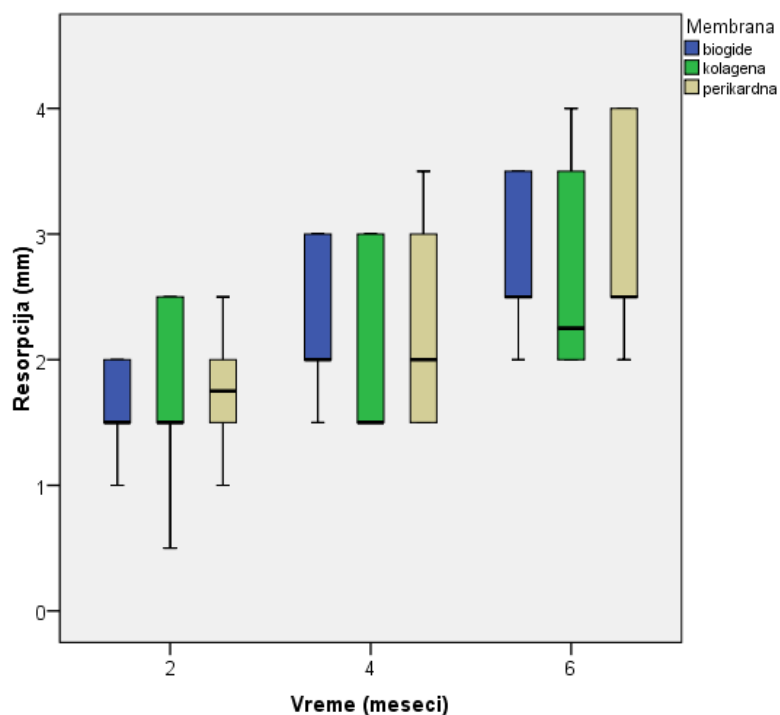
Ресорпција букалне ламеле – један слој мембрана		\bar{x}	Sd	Med	Min	Max
2 месеца	Bio-gide	1,6	0,4	1,5	1,0	2,0
	колагена	1,7	0,8	1,5	0,5	2,5
	перикардна	1,8	0,5	1,8	1,0	2,5
4 месеца	Bio-gide	2,3	0,6	2,0	1,5	3,0
	колагена	2,0	0,8	1,5	1,5	3,0
	перикардна	2,3	0,8	2,0	1,5	3,5
6 месеци	Bio-gide	2,8	0,6	2,5	2,0	3,5
	колагена	2,7	0,9	2,3	2,0	4,0
	перикардна	2,9	0,9	2,5	2,0	4,0

Табела 11. Вредности ресорпције букалне ламеле у времену у односу на тип мембране постављене у једном слоју

Просечна вредност ресорпције након 2. месеца код једнослојних мембрана типа Bio-gide износи $1,6 \pm 0,4 \text{ mm}$, код колагене мембране износи $1,7 \pm 0,8 \text{ mm}$, а код перикардне $1,8 \pm 0,5 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код једнослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,127$; $DF=2,15$; $p=0,882$).

Просечна вредност ресорпције након 4 месеца код једнослојних мембрана типа Bio-gide износи $2,3 \pm 0,6 \text{ mm}$, код колагене мембране износи $2,0 \pm 0,8 \text{ mm}$, а код перикардне $2,3 \pm 0,8 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код једнослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,227$; $DF=2,15$; $p=0,799$).

Просечна вредност ресорпције након 6 месеци код једнослојних мембрана типа Bio-gide износи $2,8 \pm 0,6 \text{ mm}$, код колагене мембране износи $2,7 \pm 0,9 \text{ mm}$, а код перикардне $2,9 \pm 0,9 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код једнослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,155$; $DF=2,15$; $p=0,858$). (Табела 11; Графикон 9)



Графикон 9. Вредности ресорпције букалне ламеле у односу на тип мембране постављене у једном слоју

Статистичка анализа резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле приликом примене биоресорптивних мембрана постављених у два слоја у зависности од типа мембране

Ресорпција букалне ламеле – два слоја мембрана		\bar{x}	Sd	Med	Min	Max
2 месеца	Bio-gide	1,0	0,4	1,0	0,5	1,5
	колагена	0,8	0,5	0,5	0,5	1,5
	перикардна	1,1	0,5	1,3	0,5	1,5
4 месеца	Bio-gide	1,3	0,6	1,3	0,5	2,0
	колагена	1,3	0,6	1,0	0,5	2,0
	перикардна	1,4	0,7	1,0	1,0	2,5
6 месеци	Bio-gide	1,9	0,5	1,8	1,5	2,5
	колагена	1,9	0,7	1,8	1,0	3,0
	перикардна	2,1	0,7	1,8	1,5	3,0

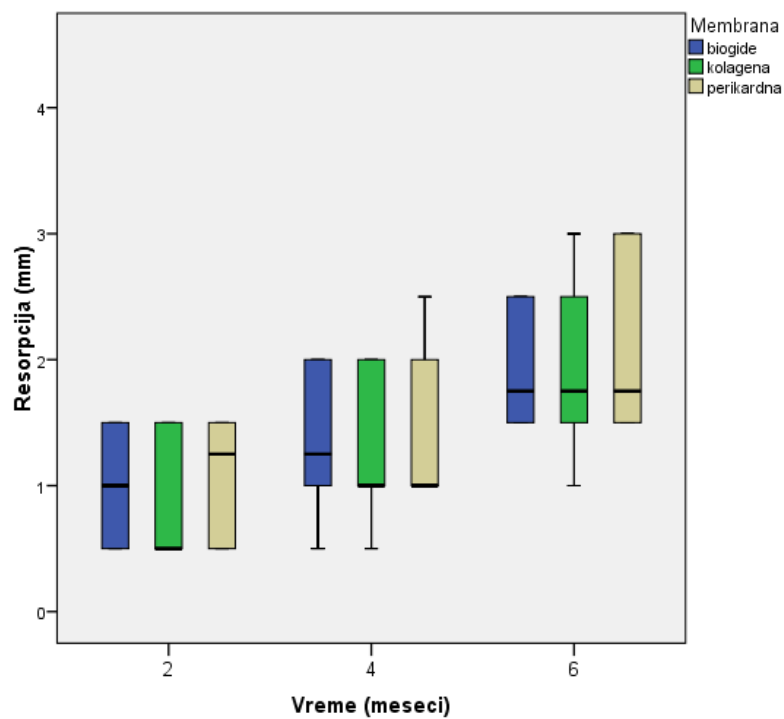
Табела 12. Вредности ресорпције букалне ламеле у времену у односу на тип мембране постављене у два слоја

Просечна вредност ресорпције након 2 месеца код двослојних мембране типа Bio-gide износи $1,0 \pm 0,4 \text{ mm}$, код колагене мембране износи $0,8 \pm 0,5 \text{ mm}$, а код перикардне $1,1 \pm 0,5 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код двослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,412$; $DF=2,15$; $p=0,670$).

Просечна вредност ресорпције након 4 месеца код двослојних мембране типа Bio-gide износи $1,3 \pm 0,6 \text{ mm}$, код колагене износи $1,3 \pm 0,68 \text{ mm}$, а код перикардне $1,4 \pm 0,7 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код двослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,106$; $DF=2,15$; $p=0,900$).

Просечна вредност ресорпције након 6 месеци код двослојних мембране типа Bio-gide износи $1,9 \pm 0,5 \text{ mm}$, код колагене мембране износи $1,9 \pm 0,7 \text{ mm}$, а код

перикардне $2,1 \pm 0,7 \text{ mm}$. Не постоји статистички значајна разлика у средњој вредности ресорпције код двослојних мембрана у односу на тип мембране ($F=0,126$; $DF=2,15$; $p=0,883$). (Табела 12; Графикон 10)



Графикон 10. Вредности ресорпције букалне ламеле у односу на тип мембране постављене у два слоја

7 Дискусија

Зарастање ране настале вађењем зуба представља физиолошки процес репарације и регенерације коштаног ткива који се разликује од процеса зарастања на другим местима у организму. Разлог за то требало би потражити у чињеници да се зарастање одвија у специфичним условима који са једне стране ометају, али са друге стране и потпомажу сам процес зарастања. Након екстракције зуба, на месту екстракционе ране, моментално започињу процеси зарастања у смислу крварења из крвних судова алвеоларне кости и стварања крвног коагулума у алвеоларној чашици. Овај створени коагулум штити повређену и огољену алвеоларну кост, представља баријеру штетним ноксама спољашње средине и, у каснијим фазама зарастања, служи као потка за урастање младих крвних судова које је праћено стварањем гранулационог ткива. Организам ово новостворено гранулационо ткиво препознаје као везивно и због тога из околних меких структура гингиве започиње стварање епителног покривача који у потпуности прекрива предео алвеоларне чашице. Након тога се гранулационо ткиво постепено замењује везивним, а потом и коштаном ткивом што представља завршну фазу зарастања постекстракционе ране.

Међутим, ако из било ког разлога дође до поремећаја у некој од фаза зарастања, новостворено коштаном ткиво не мора да буде истог квалитета као у другим деловима алвеоларне кости и процес регенерације може да буде отежан. Други проблем који се неминовно јавља јесте и ресорпција алвеоларног гребена која је условљена губитком основне, потпорне улоге алвеоларне кости на месту екстракције. Наиме, изостанком преноса притиска у функцији мастикације, неминовно долази до ресорпције алвеоларне кости, у мањем или већем обиму. Аутори се слажу да ова ресорпција може да достигне вредности и до 50% првобитне величине у току прве године након екстракције зуба, а у следећим годинама овај се проценат и повећава.

Све ово доводи до смањења расположиве количине кости за евентуалну уградњу денталних имплантата на месту екстракције, али и отежава конвенционално протетско збрињавање пацијента. Многи научници су се бавили овом проблематиком и покушавали на различите начине и применом разних терапијских процедура да прекину процес ресорпције или да је барем смање. На жалост, и поред бројних покушаја, до сада није пронађен начин на који би се ова ресорпција спречила. У новије време је у научним круговима, у сврху очувања алвеоларног гребена након вађења зуба, предложена терапијска процедура презервације постекстракционе алвеоле која подразумева попуњавање постекстракционе алвеоле различитим заменицима за кост и њихово прекривање ресорптивним баријерним мембранама. Заменици за кост би требало да омогуће стварање квалитетније кости на месту екстракције и да обезбеде потпору мембранама како би и баријерна функција мембрана, у смислу демаркације везивно-епителних елемената, дошла у потпуности до изражаја.

7.1 Дискусија патохистолошких резултата

Од стране различитих аутора је описани метод вођене коштане регенерације предложен за усмерено зарастање коштаних дефеката у алвеоларним дефектима виличних костију. 1994. Schenk и сар.(140) су у својој патохистолошкој студији испитали вођену коштану регенерацију у мандибуларним дефектима код паса. У ту сврху су испитане баријерне способности два типа нересорптивних мембрана грађених од еPTFE-а. Хистолошка испитивања су показала да је коштана регенерација, једампут покренута, програмиран, прогресиван процес који пролази кроз низ матурационих корака. Надаље, аутори наводе да су експерименталне регије код којих је употребљена баријерна мембрана показале већи степен коштане регенерације у односу на регије без мембрана. Постављањем баријерних мембрана подстиче се остеопрогениторна активност ћелија из околине и на тај начин промовише регенерација кости у коштаном дефектима. Места која су остављена да

спонтано зарасту показивала су некомплетну коштану регенерацију са присуством мекоткивних елемената у новоствореној кости.

Мали је број научника испитивао улогу дебљине колагених мембрана у осификацији коштаних дефеката како у процедурама презервације алвеоле тако и у вођеној коштаној регенерацији уопште. У свом раду из 2012. Vubalo и сар.(139) су испитивали утицај колагених мембрана различите дебљине на регенерацију дефеката начињених у мандибули паса. Патохистолошки су анализирали квалитет новостворене кости на местима где су вештачки направљени дефекти прекривани ресорптивним мембранама хуманог порекла веће и мање дебљине. Њихови резултати, што је и очекивано, доказују да је на местима где је примењена вођена коштана регенерација баријерним мембранама дошло до стварања квалитетнијег коштаног ткива у односу на регије које су остављане спонтано да зацеле. Анализом препарата узетих са експерименталних регија код којих су постављане мембране различите дебљине аутори су закључили да дебљина мембране има утицаја на коштану зарастање дефеката. Наиме, њихови резултати показују да се применом истоветних мембрана веће дебљине постиже брже стварање зрелог коштаног ткива у односу на примену мембрана мање дебљине.

У нашој експерименталној студији је испитан утицај три врсте биоресорптивних мембрана (колагена мембрана свињског порекла - Bio-gide, Geistlich, Switzerland; колагена мембрана коњског порекла - OX[®], Osteoxenon, Bioactiva, Italy; перикардна коњска мембрана – HEART, Osteoxenon, Bioactiva, Italy) у комбинацији са замеником за кост коњског порекла (OSP-OX32, OsteOxenon, Bioactiva Italy) на регенерацију коштаних дефеката насталих вађењем зуба. Мембране су постављане у једном и у два слоја да би се испитала хипотетички постављена теза која претпоставља да се применом колагених мембрана постављених у два слоја постиже већи степен коштане регенерације у односу на мембране постављене у једном слоју, а у оквиру процедура вођене коштане регенерације.

На свим експерименталним регијама, постекстракциона алвеола је прекривена плочастослојевитим епителом гингиве испод кога се налази ужи или шири појас субмукозног везивног ткива.

На препаратима са експерименталних регија 2 месеца након хируршке интервенције у доњем слоју субмукозног везивног ткива налазе се, више или мање ресорбовани, јасно уочљиви делови мембрана. Код регија код којих је мембрана постављена у два слоја, оба слоја су јасно видљива. Перикардна мембрана, било у једном или у два слоја постављена, на препаратима је слабије уочљива – чини се да је ресорпција ове врсте мембране након периода од два месеца била интензивнија у односу на друге две врсте мембрана. Мембране одвајају, али нејасно, везивно ткиво од дела експерименталне регије испод мембране. Код појединих препарата код којих су мембране постављане у два слоја ова граница је хистолошки оцењена као делимично јасна. Испод субмукозног везивног ткива јасно је уочљива експериментална регија – постекстракциона алвеола стандардизоване величине. Обострано бочно налазе се шири појаси очуване алвеоларне кости, јасно препознатљиве коштане структуре, ламеларне грађе, са Хаверсовим каналима у центру остеона и остеоцитима у лакунама. У средишњем делу, између очуваних алвеоларних ламела, на свим препаратима уочљиви су више или мање ресорбовани фрагменти коштаног заменика, који делимично попуњавају простор алвеоле. Код мембрана постављених у два слоја било је евидентно мање коштаног заменика – ресорпција заменика је била интензивнија. Сваки фрагмент коштаног заменика је интимно окружен младим, добро васкуларизованим везивним ткивом, богатим фибробластима и фиброцитима. Местимично је видљива остеобластична реакција са стварањем остеоида. Између фрагмената коштаног заменика уочавају се тање и дебље, делом појединачне, а делом мрежасто распоређене, новостворене коштане гредице, делимично ламеларне грађе, са остеоцитима у лакунама и младим крвним судовима испуњеним крвним елементима. Код колагене мембране постављене у једном слоју и перикардне мембране постављене у два слоја новостворене коштане гредице су нешто ређе распоређене.

На препаратима са експерименталних регија 4 месеца након хируршке интервенције у мање или више широком појасу субмукозног везивног ткива не евидентира се присуство мембрана као ни њихових остатака. Све мембране су највероватније биле у потпуности ресорбоване. Граница између субмукозног везивног ткива и алвеоле на свим препаратима је јаснија него код препарата 2 месеца

након хируршке интервенције. Приметно је јаснија граница код препарата код којих су мембране постављене у два слоја, поготово код колагене коњске мембране. Експериментална регија – постекстракциона алвеола је на свим препаратима уочљива, али мање јасно у односу на препарате након 2 месеца. Испод везивног субмукозног ткива евидентира се стварање нове коштане формације – коштаног моста који спаја лимбусе очуваних, бочно постављених алвеоларних ламела. Коштани мост је грађен од новостворених коштаных гредица, ламеларне грађе, мрежасто распоређених, са крвним судовима испуњеним крвним елементима и остеоцитима у лакунама. Приметно је да је на препаратима са регија код којих је уграђена колагена мембрана коњског порекла коштани мост нешто више развијен, са гушћим распоредом коштаных гредица, поготово код мембрана постављених у два слоја. Из коштаног моста и из бочних очуваних алвеоларних ламела, идући према центру, пружају се новостворене коштане гредице, делом појединачне, а делом мрежастог распореда, ламеларне грађе, са крвним судовима испуњеним крвним елементима и остеоцитима у лакунама. На појединим препаратима је местимично уочљиво и везивно ткиво. Код препарата код којих је постављена перикардна мембрана, било у једном или два слоја, коштане гредице су нешто ређе распоређене. Простор између коштаных гредица попуњава умножено, добро васуларизовано, масно ткиво. На препаратима са перикардном коњском мембраном крвни судови масног ткива су хиперемични. Нема остатака заменика за кост ни на једном препарату – дошло је до потпуне ресорпције.

На препаратима са експерименталних регија 6 месеци након хируршке интервенције нису евидентирани остаци мембрана. Испод субмукозног ткива, на неким препаратима ширег, а на неким ужег, налази се много развијенији коштани мост у односу на препарате од 4 месеца. Одаје утисак компактније грађе, веће ширине, а наставља се на бочне очуване алвеоларне ламеле без јасне границе. Коштани мост је грађен од густо мрежасто распоређених, потпуно формираных коштаных гредица, ламеларне грађе, са остеоцитима у лакунама и крвним судовима испуњеним крвним елементима. На појединим препаратима код којих је мембрана постављана у једном слоју коштани мост је нешто слабије развијен. Граница између коштаног моста је далеко јаснија у односу на препарате од 4 месеца, али на

појединим препаратима код којих су мембране постављане у једном слоју ипак постоји урастање мекоткивних елемената у кост. Облик постекстракционе алвеоле се на свим препаратима само наслућује. Цела експериментална регија одаје утисак зреле, добро развијене коштане структуре. У дубини су на свим препаратима присутне коштане гредице трабекуларне грађе, а простор између њих испуњава умножено, добро васкуларизовано масно ткиво. Код препарата код којих је постављена коњска перикардна мембрана примећује се да је густина коштаных гредица за нијансу мања. Коштане гредице су грађене од зрелог коштаног ткива, ламеларне грађе, са остеоцитима у лакунама и крвним судовима испуњеним крвним елементима. Нема присуства заменика за кост.

Патохистолошком анализом препарата узетих са експерименталних регија примећено је да постоје разлике у степену коштане регенерације између експерименталних регија код којих су мембране постављане у једном слоју и оних код којих су мембране постављане у два слоја. Из тог разлога се приступило оцењивању методолошки одређених хистолошких карактеристика које су изабране као репрезентативне у вођеној коштаног регенерацији. Дескриптивно су оцењене следеће карактеристике на свим препаратима: граница између мекоткивних елемената и новостворене кости, зрелост новоствореног коштаног ткива, присуство новостворених крвних судова, присуство остеоцита у лакунама, попуњеност алвеоле новоствореним коштаном ткивом, присуство заменика за кост у алвеоли и формираност коштаног моста. Сви подаци су груписани и статистички обрађени.

Извршена је статистичко поређење средње вредности укупног скорa хистолошких карактеристика код мембрана постављених у једном слоју у односу на мембране постављене у два слоја током 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције. Статистичка анализа је потврдила патохистолошка запажања. Постојала је статистички значајна разлика у средњим вредностима скорa хистолошких карактеристика у свим испитиваним периодима у корист мембрана постављених у два слоја. Статистички је доказано да се применом мембрана постављених у два слоја, на начин описан у овој студији, постиже већи степен коштане регенерације у односу на примену мембрана постављених на конвенционалан начин, у једном слоју. Упоређујући скорове оцена хистолошких

карактеристика у времену током испитиваног периода за сваку групу (једнослојна и двослојна) понаособ примећена је статистичка значајност података добијених након 4 месеца у односу на 2. месец, али и након 6 месеци у односу на 4. месец у смислу статистички значајног повећања скорa оцена и то у обе испитиване групе. Не може се порећи чињеница да ће се постићи повећани степен коштане регенерације коришћењем не само мембрана постављених у два слоја него и када се мембране постављају у једном слоју.

У оквиру статистичке анализе обрађени су и појединачни резултати оцењивања хистолошких препарата са експерименталних регија за сваку од наведених хистолошких карактеристика појединачно. Статистичка значајност је примећена у 2. месецу где је постојала мање изражено присуство коштаног заменика у алвеолама прекриваним двослојним мембранама и у 6. месецу код мембрана постављених у два слоја коштани мост је био више изражен. Међутим, многе карактеристике су биле близу прага значајности, увек у корист мембрана постављених у два слоја. Иако није могла да буде детектована статистичка значајност због релативно малог узорка, код појединих варијабли је очигледно да постоји тенденција бржих промена у смеру већег степена коштане регенерације код експерименталних регија код којих су мембране постављане у два слоја.

Иако произвођачи ресорптивних мембрана које су испитиване у овој студији наводе нешто дужи период ресорпције, наши резултати недвосмислено показују да се 4 месеца након постављања мембрана на патохистолошким препаратима не детектују остаци мембрана. Ресорпција је у прва 4 месеца била потпуна. Питање је да ли би се продуженим периодом ресорпције повећао степен коштане регенерације. Резултати ове студије се подударају са резултатима које су 2001. године објавили Owens и Yukna(141). Они су испитивали стопу ресорпције ресорптивних мембрана говеђег, свињског и хуманог порекла пласираних на непце паса. Након 4 месеца од постављања мембране су биле потпуно ресорбоване. Сличне резултате су 2009. године објавили Kozlovsky и сар.(99) који су у својој студији испитивали степен деградације колагене мембране говеђег порекла (Bio-gide) постављене у једном и два слоја на калварији пацова. Они су пронашли фрагменте мембране постављене у два

слоја и након 9 недеља и закључили да једнослојна мембрана не може да оствари своју функцију у дужем временском периоду.

4 месеца након хируршке интервенције у свим експерименталним регијама дошло је до стварања нове коштане формације у виду коштаног моста који спаја лимбусе очуване алвеоларне кости. Ово се подудара са резултатима Cardaropoli-a и сар.(22) који наводе да се кортикални руб након екстракције зуба код паса формира после 3 месеца. Наши резултати показују да је формираност коштаног моста била израженија на местима где су алвеоле прекриване са два слоја мембрана. Већа ширина коштаног моста сигурно ће допринети и већој примарној стабилности приликом евентуалне уградње денталних имплантата.

Посматрајући границу између субмукозног везивног ткива и површине алвеоле дошли смо до закључка да је она јаснија код експерименталних регија код којих су алвеоле прекриване мембранама постављеним у два слоја без обзира на време протекло од хируршке интервенције. Сличне резултате наводе и Vubalo и сар.(139) који су добили оштрију границу према коштаном ткиву, са мањим урастањем мекоткивних елемената у кост, на местима на којима су коштани дефекти прекривани дебљим мембранама.

За попуњавање екстракционе алвеоле у овој студији је коришћен коштани заменик коњског порекла са очуваном колагеном компонентом у себи. Можда је управо то разлог релативно брзе разградње заменика у свим експерименталним регијама. Патохистолошки резултати показују да је присуство коштаных заменика било евидентно само на препаратима узетим са експерименталних регија 2 месеца након интервенције и то код мембрана у једном слоју много већа количина, док је у алвеолама које су прекриване са два слоја мембрана већ почела ресорпција. Закључује се да су репараторми процеси и самим тим ресорпција заменика били интензивнији у алвеолама прекривеним са два слоја мембрана. Након 4 месеца у свим постекстракционим алвеолама заменика више није било. Иако произвођач наводи да се ресорпција ове врсте заменика у потпуности завршава 4 до 6 месеци након имплантације, резултати ове студије доказују нешто краћи период разградње – од 2 до 4 месеца. Познато је да су физиолошки процеси репарације и регенерације бржи код паса него код људи па је можда то разлог оваквих резултата.

Описујући хистолошке карактеристике зрелости новоствореног коштаног ткива и степена попуњености алвеола коштаном ткивом примећене су, иако статистички без значаја, разлике између експерименталних регија. Код примене мембрана у два слоја у односу на примену мембрана у једном слоју, у свим испитиваним периодима коштане регенерације, новостворене коштане гредице су нешто гушће распоређене, зрелије ламеларне структуре.

Иако статистички није било могуће доказати тврдњу, перикардна мембрана је показала нешто мањи степен промоције коштане регенерације. Новостворене коштане гредице су биле ређе распоређене, мање густине и зрелости. Коштани мост је био нешто слабије изражен, а граница између субмукозних везивноткивних елемената и кости нејаснија. Ови налази су примећени било да је перикардна мембрана постављана у једном или два слоја и током свих посматраних временских периода.

7.2 Дискусија резултата мерења ресорпције букалне коштане ламеле у зависности од примењене методе

Анализом литературно доступних података, могуће је закључити да се постекстракциона ресорпција алвеоларног гребена не може избећи. Ниједан метод предложен у научним светским круговима не може у потпуности прекинути овај физиолошки феномен који се јавља након вађења зуба. Разлоге настајања ресорпције треба тражити у губитку функције коштаног ткива и процесима репарације и регенерације. Многи научници су се бавили овом проблематиком па је у сврху очувања алвеоларног гребена предложен већи број могућих оралнохируршких превентивних захвата: примена баријерних мембрана и заменика за кост, имедијатна имплантација, постављање неминерализованих графтова, ткивни инжењеринг. Ниједна од ових метода неће у потпуности прекинути процес ресорпције, али ће све ресорпцију ипак смањити, неке у већем, а неке у мањем обиму.

Идеја о очувању алвеоларног гребена уз помоћ баријерних мембрана са или без заменика за кост се интензивно развија и испитује у протекле две деценије. Још 1997. Leković и сар.(14) објављују резултате студије у којој је испитивана способност

нересорптивне мембране да смањи ресорпцију алвеоларног гребена након вађења зуба. Годину дана након тога, исти аутор са сарадницима испитује утицај колагене ресорптивне мембране на смањење постекстракционе ресорпције коштаног алвеоларног ткива.(15) Обе студије су показале да се применом мембрана у оквиру процедура презервације алвеоле постиже смањење ресорпције у односу на спонтано зарастање постекстракционе ране.

2008. године Varone и сар.(116) су у својој студији испитивали могућност презервације алвеоле применом ксенографта свињског порекла и колагене ресорптивне мембране. Забележена је статистички значајна разлика у редукцији алвеоларног гребена у односу на контролну групу код које постекстракционе алвеоле нису третиране ни на који начин. Сви показатељи су били у корист испитиване групе.

Утицај мембрана постављених у два слоја у комбинацији са замеником за кост на смањење постекстракционе ресорпције алвеоларног гребена веома је оскудно истраживан. Једна од новијих студија која је објављена 2012. од стране Al-Hezaimi-а и сар.(103) испитује могућност смањења постекстракционе ресорпције применом комбинације ресорптивне и нересорптивне мембране. Резултати који су добијени фаворизују употребу две мембране постављене једне преко друге у смислу смањења ресорпције.

Осим патохистолошких истраживања у овој студији је испитивана могућност смањења постекстракционе ресорпције алвеоларног гребена применом наведене три врсте колагених мембрана постављених у једном и у два слоја и заменика за кост. Уз помоћ металне пречке, уграђених игличастих имплантата и инструмента за мерење дубине, а на начин описан у методологији студије, израчунате су вредности ресорпције букалне коштане ламеле 2, 4 и 6 месеци након хируршке интервенције. Мерења су рађена на свим експерименталним регијама. Статистичка анализа добијених резултата показала је следеће.

Све експерименталне регије су показале одређени степен ресорпције 2, 4 и 6 месеци након хируршког вађења зуба и имплантације заменика за кост и мембрана. Ови резултати се, у принципу, подударују са резултатима већине аутора који су се бавили овом проблематиком.

2 месеца након интервенције постојала је статистички значајна разлика у нивоу ресорпције код мембрана постављених у два слоја у односу на мембране постављене у једном слоју. Вредност медијана ресорпције букалне алвеоларне ламеле експерименталних регија које су биле прекриване са два слоја мембрана износила је 1,0mm, док је код експерименталних регија код којих су алвеоле прекриване са једним слојем мембрана она износила 1,7mm. Применом мембрана постављених у два слоја постигла се мања вредност ресорпције букалне ламеле у односу на примену мембрана постављених у једном слоју.

4 месеца након интервенције постојала је статистички значајна разлика у нивоу ресорпције код мембрана постављених у два слоја у односу на мембране постављене у једном слоју. Вредност медијана ресорпције букалне алвеоларне ламеле експерименталних регија које су биле прекриване са два слоја мембрана износила је 1,3mm, док је код експерименталних регија код којих су алвеоле прекриване са једним слојем мембрана она износила 2,2mm. Применом мембрана постављених у два слоја постигла се мања вредност ресорпције букалне ламеле у односу на примену мембрана постављених у једном слоју.

6 месеци након интервенције постојала је статистички значајна разлика у нивоу ресорпције код мембрана постављених у два слоја у односу на мембране постављене у једном слоју. Вредност медијана ресорпције букалне алвеоларне ламеле експерименталних регија које су биле прекриване са два слоја мембрана износила је 2,0mm, док је код експерименталних регија код којих су алвеоле прекриване са једним слојем мембрана она износила 2,8mm. Применом мембрана постављених у два слоја постигла се мања вредност ресорпције букалне ламеле у односу на примену мембрана постављених у једном слоју.

Желећи да међусобно упоредимо утицај три врсте ресорптивних мембрана испитиваних у овој студији на смањење постекстракционе ресорпције алвеоларног гребена извршено је статистичко поређење вредности ресорпције приликом примене сваке од мембрана у једном и у два слоја.

Када се мембране поставе у једном слоју није примећена статистички значајна разлика у вредностима ресорпције између мембрана 2 (Bio-gide: 1,6mm; колагена коњска: 1,7mm; перикардна коњска: 1,8mm), 4 (Bio-gide: 2,3mm; колагена

коњска: 2,0mm; перикардна коњска: 2,3mm) и 6 (Bio-gide: 2,8mm; колагена коњска: 2,7mm; перикардна коњска: 2,9mm) месеци након имплантације.

Ни када се мембране поставе у два слоја, такође није примећена статистички значајна разлика у вредностима ресорпције између мембрана 2 (Bio-gide: 1,0mm; колагена коњска: 0,8mm; перикардна коњска: 1,1mm), 4 (Bio-gide: 1,3mm; колагена коњска: 1,3mm; перикардна коњска: 1,4mm) и 6 (Bio-gide: 1,9mm; колагена коњска: 1,9mm; перикардна коњска: 2,1mm) месеци након имплантације.

Сумирајући наведене резултате може се закључити да ниједна од испитиваних метода неће у потпуности спречити постекстракциону ресорпцију букалне алвеоларне ламеле. Евидентно је да се постављањем мембрана у два слоја постижу мање вредности ресорпције у свим испитиваним периодима, па се може закључити да је примена мембрана постављених у два слоја, на начин описан у овој студији, сврсисходна и оправдана. Добијени резултати потврђују хипотетички постављену студијску тврдњу.

Дизајном студије није предвиђена контролна група код које би постекстракционе ране биле остављене да спонтано зарастају, али ако поредимо резултате добијене од стране других аутора који су испитивали ресорпцију након вађења зуба код паса са резултатима добијеним у овој студији приметимо очигледну разлику у вредностима ресорпције. Shi и сар.(142) у својој студији из 2007. године наводе ресорпцију од чак 2,77mm код постекстракционих алвеола контролне групе паса код које су алвеоле остављене да спонтано зарастају 2 месеца након екстракције. Fickl и сар.(143, 144) у својим студијама из 2008. године добијају средњу вредност букалне ресорпције од 3,2mm 4 месеца након вађења зуба код паса, такође у контролној групи без третмана. Може се закључити да ће се применом све три врсте мембрана, било да су постављене у једном или два слоја, у комбинацији са коштаним замеником пласираним у постекстракциону алвеолу, на начин описан у овој студији, постићи смањење ресорпције букалне ламеле у односу на спонтано постекстракционо зарастање.

Резултати ове студије говоре у прилог чињеници да све три испитиване врсте мембрана, уколико се примене са коштаним замеником, позитивно утичу на процесе коштане регенерације у постекстракционим алвеолама. Колагена и

перикардна мембрана коњског порекла, које су се у новије време појавиле на тржишту, показују подједнако добре ефекте као и Bio-gide мембрана свињског порекла која је постављена као стандард у светским научним круговима и чија је улога у вођеној ткивној и коштаног регенерацији неоспорна. Иако би се на први поглед дало приметити да перикардна коњска мембрана даје нешто слабије резултате у смислу мањег нивоа коштане регенерације и већег нивоа ресорпције букалне ламеле, статистичка анализа добијених патохистолошких резултата и резултата мерења нивоа ресорпције није потврдила ова примарна запажања.

8 Закључак

На основу добијених резултата овог истраживања изведени су следећи закључци:

1. Прекривањем постекстракционих алвеола, попуњених замеником за кост, ресорптивним мембранама постављеним у два слоја постиже се већи степен коштане регенерације у односу на примену ресорптивних мембрана постављених у јеном слоју
2. Нема значајне разлике у степену промоције коштане регенерације у оквиру процедура презервације алвеоле између колагене мембране свињског порекла те колагене и перикардне мембране коњског порекла
3. Ресорпција алвеоларног гребена након вађења зуба може бити смањена применом коштаног заменика и ресорптивних мембрана
4. Применом ресорптивних мембрана постављених у два слоја постиже се значајније смањење постекстракционе ресорпције алвеоларне кости у односу на примену мембрана постављених у једном слоју
5. Будућа истраживања би требало усмерити ка изналажењу детаљнијих разлога позитивног утицаја вишеслојних мембрана на промоцију коштане регенерације

9 Литература

1. *Dubovina D.* Primena hijaluronske i aminokaprnske kiseline u terapiji alveolita. Magistarski rad, 2011.
2. *Todorovic LJ, Petrovic V, Jurisic M, Kafedziska-Vracar V.* Oralna hirurgija. Nauka 2007.
3. *Amler MH.* The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology 1969;27:3:309–318
4. *Mangos JG.* The healing of extraction wounds: a microscopic and radiographic investigation. New Zealand Dental Journal 1941;37:4–23
5. *Pagni G, Pellegrini G, Giannobile WV and Rasperini G.* Postextraction alveolar ridge preservation: biological basis and treatments. International Journal of Dentistry 2012; Article ID 151030
6. *Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B and Lindhe J.* Modeling and remodeling of human extraction sockets. Journal of Clinical Periodontology 2008;35:7:630–639
7. *Atwood DA.* A cephalometric study of the clinical rest position of the mandible. Part II. The variability in the rate of bone loss following the removal of occlusal contacts. Journal of Prosthetic Dentistry 1957;7:544-552
8. *Hedegard B.* Some observations on tissue changes with immediate maxillary dentures. Dental Practitioner 1967;13:70-78
9. *Verhoven JW, Cune MS, de Putter C* Reliability of some clinical parameters of evaluation in implant dentistry. Journal of Oral Rehabilitation 2000;27:211-216
10. *Carlsson GE, Bergman B, Hedegard B.* Changes in contour of the maxillary alveolar process under immediate dentures. A longitudinal clinical and x-ray cephalometric study covering 5 years. Acta Odontol Scand 1967;251:45–75

11. *Johnson K.* A study of the dimensional changes occurring in the maxilla after tooth extraction. Part I. Normal healing. *Australian Dental Journal* 1963;8:428-433
12. *Johnson K.* A study of the dimensional changes occurring in the maxilla following tooth extraction. *Australian Dental Journal*, 1969;14:241-244
13. *Pietrokovski J, Massler M.* Alveolar ridge resorption following tooth extraction. *Journal of Prosthetic Dentistry* 1967;17:21-27
14. *Lekovic V, Kenney EB, Weinlaender M, et al.* A bone regenerative approach to alveolar ridge maintenance following tooth extraction. Report of 10 cases. *J Periodontol* 1997;68:563-570
15. *Lekovic V, Camargo PM, Klokkevold PR.* Preservation of alveolar bone in extraction sockets using bioabsorbable membranes. *J Periodontol* 1998;69(9):1044-1049
16. *Camargo PM, Lekovic V, Weinlaender M, Klokkevold PR, Kenny EB, Dimitrijevic B, Nedic M, Jancovic S, Orsini M.* Influence of bioactive glass on the change in alveolar process dimensions after exodontia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 2000;90:581-586
17. *Schropp L, Kostopoulos L, Wenzel A.* Bone healing following immediate versus delayed placement of titanium implants into extraction sockets: A prospective clinical study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2003;18:189-199
18. *Boyne PJ.* Osseous repair of the postextraction alveolus in man. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics* 1966;21:805-813
19. *Amler MH.* The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *Oral Surgery, Oral Medicine, and Oral Pathology* 1969;27:309-318
20. *Evian CI, Rosenberg ES, Cosslet JG, Corn H.* The osteogenic activity of bone removed from healing extraction sockets in human. *Journal of Periodontology* 1982;53:81-85
21. *Huebsch RF, Hansen LS.* A histopathologic study of extraction wound in dogs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology* 1969;28:187-196
22. *Cardaropoli G, Araujo M, Lindhe J.* Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* 2003;30:809-818

23. *Botticelli D, Berghundh T and Lindhe J.* Hard tissue alterations following immediate implant placement in extraction sites. *Journal of Clinical Periodontology* 2004;31
24. *Araujo GM, Lindhe J.* Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2005;32:212-218
25. *Atwood DA, Coy WA.* Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. *J Prosthet Dent* 1971;26:280–295
26. *Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T.* Bone healing and soft tissue contour changes following singletooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003;23:313–323
27. *Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, et al.* Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: A clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003;74:990–999
28. *Lam RV.* Contour changes of the alveolar processes following extraction. *J Prosthet Dent* 1960;10:25–32
29. *Duka M.* Efekat lokalne primene plazme bogate trombocitima i vođene tkine regeneracije na zarastanje kosti kod rane ugradnje dentalnih implantata. Doktorska disertacija, 2008., Beograd
30. *Lang NP, Pun B, Lau IKY, Li KY and Wong MCM.* A systematic review on survival and success rates of implants placed immediately into fresh extraction sockets after at least one year. *Clinical Oral Implants Research* 2012;23(Suppl.5):39–66
31. *S. Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W and Huerzeler M.* Tissue alterations after tooth extraction with and without surgical trauma: a volumetric study in the beagle dog. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35:4:356–363
32. *Bubalo M.* Uticaj resorptivne demineralizovane membrane humanog i bovinog porekla, različite i iste debljine na osifikaciju koštanih defekata. Doktorska disertacija, 2012., K.Mitrovica
33. *Retzeppi M, Donos N.* Guided Bone Regeneration: biological principle and therapeutic applications. *Clin Oral Impl Res* 21, 2010; 567–576
34. *Bassett CA, Campbell JB, Girado JM, Rossi JP & Seymour RJ.* Application of monomolecular filter tubes in bridging gaps in peripheral nerves and for prevention

- of neuroma formation; a preliminary report. *Journal of Neurosurgery* 1956;13:635–637
35. *Murray G, Holden R & Roshlau W.* Experimental and clinical study of new growth of bone in a cavity. *American Journal of Surgery* 1957;93:385–387
 36. *Hurley LA, Stinchfield FE, Bassett AL & Lyon WH.* The role of soft tissues in osteogenesis. An experimental study of canine spine fusions. *The Journal of Bone and Joint Surgery* 1959;41-A:1243–1254
 37. *Ruedi TP & Bassett CA.* Repair and remodeling in Millipore-isolated defects in cortical bone. *Acta Anatomica* 1967;68:509–531
 38. *Kahnberg KE.* Restoration of mandibular jaw defects in the rabbit by subperiosteally implanted Teflon mantle leaf. *International Journal of Oral Surgery* 1979;8:449–456
 39. *Nyman S, Lindhe J, Karring T & Rylander H.* New attachment following surgical treatment of human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 1982;9:290–296
 40. *Gottlow J, Nyman S, Karring T & Lindhe J.* New attachment formation as the result of controlled tissue regeneration. *Journal of Clinical Periodontology* 1984;11:494–503
 41. *Dahlin C, Linde A, Gottlow J & Nyman S.* Healing of bone defects by guided tissue regeneration. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1988;81:672–676
 42. *Hammerle CHF, Schmid J, Lang NP & Olah AJ.* Temporal dynamics of healing in rabbit cranial defects using guided bone regeneration. *The International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 1995;53:167–174
 43. *Buser D, Brager U, Lang NP, Nyman S.* Regeneration and enlargement of jaw bone using guided tissue regeneration. *Clinical Oral Implants Research* 1990;1:22-32
 44. *Buser D, Dula K, Besler U, Hirt HP, Berthold H.* Localized ridge augmentation using guided bone regeneration I. Surgical procedure in the maxilla. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1993;13:29-45
 45. *Simion M, Trisi P, Piatelli.* Vertical ridge augmentation using a membrane technique associated with osseointegrated implants. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1994;14:497-511

46. *Jovanovic S, Nevins M.* Bone formation utilizing titanium-reinforced barrier membranes. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1995;15:57-69
47. *Buser D, Dula K, Besler U, Hirt HP, Berthold H.* Localized ridge augmentation using guided bone regeneration II. Surgical procedure in the mandible. *The International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1995;15:13-29
48. *Andreas Kolk A, Jörg Handschel J, Wolf Drescher W, Daniel Rothamel D, Frank Kloss F, Marco Blessmann M, Max Heiland M, Klaus-Dietrich Wolff KD, Ralf Smeets R.* Current trends and future perspectives of bone substitute materials - From space holders to innovative biomaterials. *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery* 2012;40 :706-718
49. *Kao ST, Scott DD.* A review of bone substitutes. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2007;19:513-521
50. *Laurencin C, Khan Y, El-Amin SF.* Bone graft substitutes. *Expert Rev Med Devices* 2006;3:49-57
51. *Den Boer FC, Wippermann BW, Blokhuis TJ, Patka P, Bakker FC, Haarman HJ.* Healing of segmental bone defects with granular porous hydroxyapatite augmented with recombinant human osteogenic protein-1 or autologous bone marrow. *J Orthop Res* 2003;21:521-528
52. *Habibovic P, de Groot K.* Osteoinductive biomaterials - properties and relevance in bone repair. *J Tissue Eng Regen Med* 2007;1:25-32
53. *Ewers R.* Maxilla sinus grafting with marine algae derived bone forming material: a clinical report of long-term results. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1712-1723
54. *Tadic D, Eppler M.* A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. *Biomaterials* 2004;25:987-994
55. *Tadic D, Peters F, Eppler M.* Continuous synthesis of amorphous carbonated apatites. *Biomaterials* 2002;23:2553-2559
56. *Fischer J, Kolk A, Wolfart S, Pautke C, Warnke PH, Plank C, Smeets R.* Future of local bone regeneration - Protein versus gene therapy. *J Craniomaxillofac Surg* 2011;39:54-64

57. *Vaccaro AR, Chiba K, Heller JG, Patel T, Thalgott JS, Truumees E, Fischgrund JS, Craig MR, Berta SC, Wang JC.* Bone grafting alternatives in spinal surgery. *Spine J* 2002;2:206-215
58. *Baslé MF, Lesourd M, Grizon F, Pascaretti C, Chappard D.* Type I collagen in xenogenic bone material regulates attachment and spreading of osteoblasts over the beta 1 integrin subunit. *Orthopade* 1998;27(2):136-42
59. *Sampath TK, Reddi AH.* Dissociative extraction and reconstitution of extracellular matrix components involved in local bone differentiation. *PNAS.* 1981;78(12):7599-603
60. *Paralkar VM, Nandedkar AK, Pointer RH, Kleinman HK, Reddi AH.* Interaction of osteogenin, a heparin binding bone morphogenetic protein, with type IV collagen. *J Biol Chem* 1990;265(28):17281-4
61. *Toroian D, Lim JE, Price PA.* The size exclusion characteristics of type I collagen: implications for the role of noncollagenous bone constituents in mineralization. *J Biol Chem.* 2007; 282(31): 22437-47.
62. *Green J, Schotland S, Stauber DJ, Kleeman CR, Clemens TL.* Cell-matrix interaction in bone: type I collagen modulates signal transduction in osteoblast-like cells. *Am J Physiol* 1995;268(5Pt1):C1090-103
63. *Gotlow J.* Guided tissue regeneration using bioresorbable and non bioresorbable devices: initial healing and long-term results. *J Periodontol.* 1993;64:1157-1168
64. *Caton J, Greenstein G.* Factors related to periodontal regeneration. *Periodontology* 2000 1993;1:9-17
65. *Melloning IT, Triplet RG.* Guided tissue regeneration and endosseous dental implants. *Int J Periodontol* 1990;17:243-252
66. *Bottino M, Thomas V, Schmidt G, Vohra Y, Chua TM G, Kowolik M, Janowski G.* Recent advances in the development of GTR/GBR membranes for periodontal regeneration—A materials perspective. *Dental materials* 2012;28:703–721
67. *Christgau M, Caffesse RG, Schmaltz G, DeSouza RN.* Characterisation of membrane-caused tissue reactions following GTR in canine furcations. *J Clin Periodontol* 1997;27(Suppl 1):28-41

68. *Babbush CA*, Membrane barriers for guided tissue regeneration in U: Dental implants: the art of science, Saunders Company, 2001
69. *Campbell CD, Goldfarb D, Roe RA*. A small arterial substitute: expanded microporous polytetrafluoroethylene: potency versus porosity. *Ann Surg* 1976;182:138-43
70. *Florian A, Cohn LH, Dammin GJ, Collins JJ*. Small vessel replacement with Gore-Tex. *Arch Surg* 1976;111:267-70
71. *Cortellini P, Pini Prato G, Tonetti MS*. Periodontal regeneration of human intrabony defects with titanium reinforced membranes. A control clinical trial. *J Periodontol* 1995;66:797-803
72. *Crump TB, Riviera Hidalgo F, Harrison JW, Williams FE, Guo IY*. Influence of three membrane types on healing of bone defects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 1996;82:365-74
73. *Simion M, Baldoni M, Rossi P, Zaffe D*. A comparative study of the effectiveness of e-PTFE membranes with or without early exposure during the healing period. *Int J Periodontics Restorative Dentistry* 1994;14(2):166-80
74. *Murphy KG*. Postoperative healing complications associated with Gore-Tex periodontal material. Incidence and characterization. Part 1. *International Journal of Periodontics Restorative Dentistry* 1995;15:363-375
75. *Cortellini P, Pini Prato G*. Guided tissue regeneration with rubber-dam: a five case reports. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1994;14:9-15
76. *Abitol T, Santie E, Scherer W, Palat M*. Using resin-ionomer in guided tissue regenerative procedures: technique and applications – case reports. *Periodontal Clin Investig* 1996;18:17-21
77. *Mayrand D, Grenier D*. Detection of collagenase activity in oral bacteria. *Canadian Journal of Microbiology* 1985;31:134-45
78. *Blumenthal NM*. The use of collagen membranes to guide new connective tissue attachment in dogs. *Journal of Periodontology* 1988;59:830
79. *Friedmann A, Strietzel FP, Marezki B, Pitaru S, Bernimoulin JP*. Histological assessment of augmented jaw bone utilizing a new collagen barrier membrane

- compared to standard barrier membrane to protect a granular bone substitute material. *Clin Oral Implant Res.* 2002;13(6):587
80. *Vasilic N, Henderson R, Jorgenson T, Sutherland E, Carson R.* The use of bovine porous bone material in combination with collagen membrane or autologous fibrin/fibronectin system for ridge preservation following tooth extraction. *J Okla Dent Assoc.* 2003;93(4):33-8
 81. *Nociti FH Jr, Machado MA, Stefani CM, Sallum EA, Sallum AW.* Absorbable versus nonabsorbable membranes and bone grafts in the treatment of ligature induced peri-implantitis defects in dogs. Part 1. A clinical investigation. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(2):115-20
 82. *Soo C, Rahbar G, Moy RL.* The immunogenicity of bovine collagen implants. *J Dermatol Surg Oncol* 1993;19:431-4
 83. *Pitaru S, Tal H, Soldinger M, Noff M.* Collagen membranes prevent apical migration of epithelium and support new connective tissue attachment during periodontal wound healing in dog. *J Periodontol* 1989;24:247-53
 84. *Khor E.* Methods for the treatment of collagenous tissues for bioprosthesis. *Biomaterials* 1997;18:95-105
 85. *Cortellini P, Tonetti MS.* Focus on intrabony defects: guided tissue regeneration. *Periodontology* 2000 2000;22:104-32
 86. *Zonda R, Aelenei N, Apostu MO, Neling V.* Surface tension control of cross-linked drown collagen films. *Analele Stiintifice ale Universitat „Al.I.Cuya“ Iasi Tomul III, Biofizika, Fizika medicala, Fizika mediului* 2007
 87. *Moses O, Vitrial D, Aboodi G, Sculean A, Tal H, Kozlovsky A et al.* Biodegradation of three different collagen membranes in the rat calvarium; a comparative study. *J Periodontol* 2008;79(5):905-911
 88. *Tae-Ju O, Meraw SJ, Lee EJ, Giannobile WV, Wang HL.* Comparative analyses of collagen membranes for the treatment of implant dehiscence defects. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:80-90
 89. *Chen YT, Wang HL, Lopatin De, Oneal RB, Macneil RL.* Bacterial adherence to guided tissue regeneration barrier membranes exposed to the oral enviroment. *J Periodontol* 1997;68:172-9

90. *Sela MN, Kohari D, Krausz E, Steinberg D, Rosen G.* Enzymatic degradation of collagen guided tissue regeneration membranes by periodontal bacteria. *Clin Oral Impl Res* 2003;14:263-268
91. *Friedmann A.* Observation on a new collagen membrane in 16 consecutively treated patients. Clinical and histological findings. *Journal of Periodontology* 2001;16:16-23
92. *Garrett S, Martin M, Egelberg J.* Treatment of periodontal furcation defect. Coronally positioned flaps versus dura mater membranes in class II furcation defects. *J Clin Periodontol* 1990;17:179-85
93. *Galgut PN.* Oxidized cellulose mesh used as a biodegradable barrier membrane in the technique of guided tissue regeneration. A case report. *J Periodontol* 1990;61:766-8
94. *Scott TA, Towle HJ, Assad DA, Nicoll BK.* Comparison of bioabsorbable laminar bone membrane and non resorbable ePTFE membrane in mandibular furcations. *J Periodontol* 1997;68:679-86
95. *Bergsma JE, Rosema FR, Bos RRM, Boering G, De Bruijn WC, Pennings AJ.* In vivo degradation and biocompatibility study of in vitro pre-degraded as-polymerized polylactide particles. *Biomaterials* 1995;16:267-74
96. *Hammerle CHF, Jung RE.* Bone augmentation by means of barrier membranes. *Periodontology* 2000 2003;33:36–53
97. *Hockers T, Abensur D, Valentini P, Legrand R, Hammerle CHF.* The combined use of bioresorbable membranes and xenografts or autografts in the treatment of bone defects around implants. *Clin Oral Impl Res* 1999;10:487-498
98. *Jung RE, Kokovic V, Jurisic M, Yaman D, Subramani K, Weber FE.* Guided bone regeneration with a synthetic biodegradable membrane: a comparative study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 2011;22:802-7
99. *Kozlovsky A, Aboodi G, Moses O, Tal H, Artzi Z, Weinreb M, Nemcovsky CE.* Biodegradation of a resorbable collagen membrane (Bio-gide) applied in a double-layer technique in rats. *Clin Oral Impl Res* 2009;20:1116-1123
100. *Kim S-H, Kim D-Y, Kim K-H, Ku Y, Rhyu I-C, Lee YM.* The efficacy of a double-layer collagen membrane technique for overlaying block grafts in a rabbit calvarium model. *Clin Oral Impl Res* 2009;20:1124–1132

101. *Bisenlechner D, Kantor M, Tangel S, Tepper G, Zechner W, Haas R, Watzek G.* Alveolar ridge augmentation with a prototype trilayer membrane and various bone grafts: a histomorphometric study in baboons. *Clin. Oral Impl. Res* 2005;16:220-27
102. *Von Arx T, Cochran DL, Schenk RK, Buser D.* Evaluation of prototype trilayer membrane (PTLM) for lateral ridge augmentation: an experimental study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2002;31(2):199-9
103. *Al-Hezaimi K, Rudek I, Al-Hamdan KS, Javed F, Nooh N, Wang HL.* Efficacy of using a dual layer of membrane (dPTFE placed over collagen) for ridge preservation in fresh extraction sites: A micro-computed tomographic study in dogs. *Clin Oral Impl Res* 2012;1-6
104. *Hammerle CHF and Karring T.* Guided bone regeneration at oral implant sites. *Periodontology* 2000 1998;17:1:151-175
105. *Hoffmann O, Bartee BK, Beaumont C, Kasaj A, Deli G, Zafiropoulos GG.* Alveolar bone preservation in extraction sockets using non-resorbable dPTFE membranes: a retrospective non-randomized study. *J Periodontol* 2008;79:1355-1369
106. *Luczyszyn SM, Papalexiou V, Novaes AB, Grisi MFM, Souza SLS and Taba M.* Acellular dermal matrix and hydroxyapatite in prevention of ridge deformities after tooth extraction. *Implant Dentistry* 2005;14:2:176-184
107. *Lasella JM, Greenwell H, Miller RL et al.* Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *Journal of Periodontology* 2003;74:7:990-999
108. *Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CFJ, Stein JM and Hurzeler MB.* Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35:10:906-913
109. *Nemcovsky CE. and Serfaty V.* Alveolar ridge preservation following extraction of maxillary anterior teeth. Report on 23 consecutive cases. *Journal of Periodontology* 1996;67:4:390-395
110. *Brugnamì F, Then PR, Moroi H and Leone CW.* Histologic evaluation of human extraction sockets treated with demineralized freeze-dried bone allograft (DFDBA) and cell occlusive membrane. *Journal of Periodontology* 1996;67:8:821-825

111. *Sclar AG*. Preserving alveolar ridge anatomy following tooth removal in conjunction with immediate implant placement. The Bio-Col technique. *Atlas of the Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America* 1999;7:2:39–59
112. *Wang HL and Tsao YP*. Mineralized bone allograftplug socket augmentation: rationale and technique *Implant Dentistry* 2007;16:1:33–41
113. *Iasella JM, Greenwell H, Miller RL, Hill M, Drisko C, Bohra et al*. Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen A.A. membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. *J Periodontol* 2003;74:990–999
114. *Kesmas S, Swasdison S, Yodsanga S, Sessirisombat S, Jansisyant P*. Esthetic alveolar ridge preservation with calcium phosphate and collagen membrane: Preliminary report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110:24-36
115. *Gholami GA, Najafi B, Mashhadiabbas F, Goetz W, Najafi S*. Clinical, histologic and histomorphometric evaluation of socket preservation using a syntetic nanocrystalline hydroxyapatite in comparison with a bovine xenograft: a randomize clinical trial. *Clin Oral Impl Res* 2012;23:1198-1204
116. *Barone A, Aldini NN, Fini M, Giardano R, Calvo Guirado JL, Covani U*. Xenograft versus extraction alone for ridge preservation after tooth removal: a clinicaland histomorfometric study. *Journal of Periodontology* 2008;79:1370:1377
117. *Simon BI, Von Hagen S, Deasy MJ, Faldu M and Resnansky D*. Changes in alveolar bone height and width following ridge augmentation using bone graft and membranes. *Journal of Periodontology* 2000;71:11:1774–1791
118. *Artzi Z, Tal H and Dayan D*. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets. Part 1: histomorphometric evaluations at 9 months. *Journal of Periodontology*. 2000;71:6:1015–1023
119. *Artzi Z, Tal H and Dayan D*. Porous bovine bone mineral in healing of human extraction sockets Part 2: histochemical observations at 9 months. *Journal of Periodontology* 2001;72:2:152–159

120. *Araujo M, Linder E, Wennstrom J and Lindhe J.* The influence of Bio-Oss collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 2008;28:2:123–135
121. *Araujo M, Linder E, and Lindhe J.* Effect of a xenograft on early bone formation in extraction sockets: an experimental study in dog. *Clinical Oral Implants Research* 2009;20:1:1–6
122. *Luttikhuisen DT, Harmsen MC and Van Luyn MJA.* Cellular and molecular dynamics in the foreign body reaction. *Tissue Engineering* 2006;12:7:1955–1970
123. *Wang RE, Lang NP.* New insights into ridge preservation after tooth extraction. *Clin Oral Impl Res* 2012;23(6):147-156
124. *Schulte W, Kleineikenscheidt H, Lindner K and Schareyka R.* The Tübingen immediate implant in clinical studies. *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift* 1978;33:5:348–859
125. *Schulte W, Kleineikenscheidt H, Schareyka R and Heimke G.* Concept and testing of the Tübingen immediate implant. *Deutsche zahnärztliche Zeitschrift* 1978;33:5:319–325
126. *Hämmerle CH, Lang NP.* Single-stage surgery combining transmucosal implant placement with guided bone regeneration and bioresorbable materials. *Clin Oral Implants Res* 2001;12(1):9–18.
127. *Lazzara RM.* Immediate implant placement into extraction sites: Surgical and restorative advantages. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1989;9:333–343
128. *Parel SM, Triplett RG.* Immediate fixture placement: A treatment planning alternative. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990;54:337–345
129. *Werbitt MJ, Goldberg PV.* The immediate implant: Bone preservation and bone regeneration. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;12:207–217
130. *Schultz AJ.* Guided tissue regeneration (GTR) of nonsubmerged implants in immediate extraction sites. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1993;52:59–65
131. *Watzek G, Haider R, Mensdorff-Pouilly N, Haas R.* Immediate and delayed implantation for complete restoration of the jaw following extraction of all residual teeth: A retrospective study comparing different types of serial immediate implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1995;105:561–567

132. *Shanaman RH*. The use of guided tissue regeneration to facilitate ideal prosthetic placement of implants. *Int J Periodontics Restorative Dent* 1992;124:256–265
133. *Denissen HW, Kalk W, Veldhuis HA, van Waas MA*. Anatomic consideration for preventive implantation. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1993;82:191–196
134. *Caneva M, Botticelli D, Salata LA, Scombatti Souza SL, Carvalho Cardoso L and Lang NP*. Collagen membranes at immediate implants: a histomorphometric study in dogs. *Clinical Oral Implants Research* 2010;21:9:891–897
135. *Serino G, Biancu S, Iezzi G and Piattelli A*. Ridge preservation following tooth extraction using a polylactide and polyglycolide sponge as space filler: a clinical and histological study in humans. *Clinical Oral Implants Research* 2003;14:5:651–658
136. *Lynch SE*. *Tissue Engineering: Applications in Oral and Maxillofacial Surgery and Periodontics*, 2nd edition. 2008
137. *Howell TH, Fiorellini J, Jones A et al*. A feasibility study evaluating rhBMP-2/absorbable collagen sponge device for local alveolar ridge preservation or augmentation. *International Journal of Periodontics and Restorative Dentistry* 1997;17:2:125–139
138. *Fiorellini JP, Howell TH, Cochran D et al*. Randomized study evaluating recombinant human bone morphogenetic protein-2 for extraction socket augmentation. *Journal of Periodontology* 2005;76:4:605–613
139. *Bubalo M, Lazic Z, Matic S, Tatic Z, Milovic R, Petkovic A, Djurdjevic D, Loncarevic S*. The impact of thickness of resorbable membrane of human origin on the ossification of bone defects: a pathohistologic study. *Vojnosanit Pregl* 2012;69(12):1076–1083
140. *Schenk RK, Buser D, Hardwick WR, Dahlin C*. Healing pattern of bone regeneration in membrane-protected defects: a histologic study in the canine mandible. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1994;9(1):13-29
141. *Owens K, Yukna RA*. Collagen membrane resorption in dogs: a comparative study. *Basic and Clinical Research Implant Dentistry* 2001;10(1):49-58
142. *Shi B, Zhou W, Yang YN & Cheng XR*. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: A pilot study

in a canine model. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 2007; 22:656–665

143. *Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Bolz W & Hurzeler MB.* Hard tissue alterations after socket preservation: An experimental study in the beagle dog. *Clinical Oral Implants Research* 2008;19:1111–1118

144. *Fickl S, Zuhr O, Wachtel H, Stappert CF, Stein JM & Hurzeler MB.* Dimensional changes of the alveolar ridge contour after different socket preservation techniques. *Journal of Clinical Periodontology* 2008;35:906–913

<i>I. Аутор</i>
Име и презиме: Дејан Дубовина
Датум и место рођења: 12.11.1974., Осиек, Р Хрватска
Садашње запослење: Асистент на предмету Орална хирургија, Медицински факултет у Приштини – Косовска Митровица
<i>II. Докторска дисертација</i>
Наслов: ОЧУВАЊЕ АЛВЕОЛЕ НАКОН ЕКСТРАКЦИЈЕ ЗУБА ПРИМЕНОМ МЕМБРАНА РАЗЛИЧИТЕ ДЕБЉИНЕ И ВРСТЕ И ЗАМЕНИКА ЗА КОСТ
Број страница: 135
Број слика: 65
Број библиографских података: 144
Установа и место где је рад израђен: Медицински факултет у Приштини – Косовска Митровица, Косовска Митровица
Научна област (УДК): Орална хирургија
Ментор: Проф. др Бранко Михаиловић
<i>III. Оцена и одбрана</i>
Датум пријаве теме: 07.11.2012.
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: 05-383 од 25.04.2013.
Комисија за оцену подобности теме и кандидата: <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Бранко Михаиловић – председник 2. Проф. др Зоран Лазић – члан 3. Проф. др Милош Дука – члан
Комисија за оцену докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"> 4. Проф. др Зоран Лазић – председник 5. Проф. др Бранко Михаиловић – члан 6. Проф. др Милош Дука – члан 7. Доц. др Зоран Влаховић – члан 8. Проф. др Даница Вукићевић - члан
Комисија за одбрану докторске дисертације: <ol style="list-style-type: none"> 1. Проф. др Зоран Лазић – председник 2. Проф. др Бранко Михаиловић – члан 3. Проф. др Милош Дука – члан 4. Доц. др Зоран Влаховић – члан 5. Проф. др Даница Вукићевић - члан
Датум одбране дисертације: 02.07.2014.