

UNIVERZITET U BEOGRADU

STOMATOLOŠKI FAKULTET

Ana V. Đinić

**KLINIČKO ISPITIVANJE PERIIMPLANTNOG  
ZARASTANJA IMPLANATA SA HIDROFILNOM I  
HIDROFOBNOJ POVRŠINOM KOD PACIJENATA  
NA ORALNOJ ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI**

Doktorska disertacija

Beograd, 2017.

UNIVERSITY OF BELGRADE  
SCHOOL OF DENTAL MEDICINE

Ana V. Đinić

**CLINICAL STUDY OF THE PERIIMPLANT HEALING  
TO HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC IMPLANT  
SURFACES IN PATIENTS RECEIVING  
ANTICOAGULANTS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2017

**Mentor:**

**Prof. dr Aleksa Marković**

Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet

Klinika za oralnu hirurgiju

**Članovi komisije:**

**Prof. dr Snježana Čolić**, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Klinika za oralnu hirurgiju

**Prof. dr Bojan Gačić**, Univerzitet u Beogradu, Stomatološki fakultet, Klinika za oralnu hirurgiju

**Prof. dr Siniša Mirković**, Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Katedra za stomatologiju

Datum odbrane:

*U novom obliku, a staro i dobro poznato osećanje zahvalnosti upućeno svima koji su bili uz mene tokom istraživanja i pisanja doktorske disertacije.*

*Veliku zahvalnost dugujem svom mentoru profesoru Aleksu Markoviću na savetima i dragocenim smernicama u izradi doktorske teze, kao i u ukupnom naučnom radu i svemu što sam naučila tokom doktorskih studija.*

*Zahvalna sam članovima Komisije, profesorki Snježani Čolić, profesoru Bojanu Gačiću i profesoru Siniši Mirkoviću što su prihvatili da budu u Komisiji za odbranu teze i uložili vreme i trud za njeno korigovanje.*

*Zahvaljujem se i svim profesorima, saradnicima i doktorandima Klinike za oralnu hirurgiju na pomoći i saradnji tokom sprovođenja kliničkog istraživanja za potrebe doktorata.*

*Hvala mojoj porodici koja je uvek uz mene, hvala na sigurnom utočištu, na snazi i podršci da istrajem u svim iskušenjima na putu do cilja.*

*U Beogradu, marta 2017.*

*Ana Đinić*

# KLINIČKO ISPITIVANJE PERIIMPLANTNOG ZARASTANJA IMPLANATA SA HIDROFILNOM I HIDROFOBNOG POVRŠINOM KOD PACIJENATA NA ORALNOJ ANTIKOAGULANTNOJ TERAPIJI

## Sažetak

**Uvod:** Naučna literatura je pokazala da ugradnja implantata pacijentima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAT) nije kontraindikovana. Antikoagulantna terapija utiče na spoljašnji i /ili unutrašnji put koagulacije krvi, stoga bi mogla da ima uticaj i na adsorpciju plazma proteina na površinu implantata, kao i na posledičnu adheziju i aktivaciju trombocita, što bi moglo imati posledice po periimplantantno zarastanje. Hemijski modifikovana, umereno hrapava, hidrofilna SLActive površina u odnosu na umereno hrapavu, hidrofobnu SLA površinu, utiče na bolju osteogenezu, angiogenezu i histomorfometrijske karakteristike u ranom periodu oseintegracije implantata ugrađenih zdravim pacijentima. Brojne studije su pokazale da nova legura titanijum-cirkonijum (TiZr) poseduje slična ili čak bolja mehanička svojstva, kao i unapređenu biokompatibilnost u odnosu na čisti titanijum (Ti). Kod zdravih pacijenata TiZr legura sa SLA ili SLActive površinom je pogodna za izradu implantata malog dijametra.

U stručnoj literaturi prisutni su različiti stavovi po pitanju treba li uoči planirane hirurške intervencije prekinuti antikoagulantnu terapiju i premostiti je niskomolekularnim heparinom ili primeniti princip kontinuirane antikoagulantne terapije.

**Cilj:** Poređenje koštanog i mekotkivnog zarastanja TiZr implantata sa hidrofilnom SLActive i hidrofobnom SLA površinom kod pacijenata na OAT, praćenje postoperativnih komplikacija, uticaja preoperativne pripreme pacijenta na visinu INR i nastanak postoperativnih komplikacija, kao i utvrđivanje stope opstanka i uspešnosti implantacije.

**Materijal i metode:** Ukupno 84 TiZr implantata malog dijametra sa SLActive i SLA površinom ugrađeni su kod 20 pacijenata na OAT po *split-mouth* dizajnu studije. Implantati su opservirani tokom godinu dana i praćeni su podaci o opstanku implantata, uspešnosti implantacije, primarnoj i sekundarnoj stabilnosti implantata, modifikovanom

plak indeksu, modifikovanom indeksu krvarenja, dubini periimplantantnog sondiranja. Deset pacijenata je uoči ugradnje implantata bilo na kontinuiranoj antikoagulantnoj terapiji, dok je kod 10 ona prekinuta i premošćena heparinom. INR je po visini svrstan u jednu od tri kategorije: kategorija I (INR 1,2-1,6), kategorija II (INR 1,6-2,0) i kategorija III (INR 2,0-2,5). Pojava postoperativnih krvarenja i hematoma praćena je u prvoj nedelji po ugradnji implantata.

**Rezultati:** Zabeležena je 100 % stopa opstanka i uspešnosti implantacije godinu dana nakon ugradnje. Nisu dobijene statistički značajne razlike stabilnosti implantata sa SLActive i SLA površinom. Uočeno je zadovoljavajuće stanje mekih periimplantatnih tkiva, bez znakova inflamacije. Parametri mekog tkiva se nisu značajno statistički razlikovali između implantata sa SLActive i SLA površinom. Prvog dana nakon operacije zabeleženo je blago krvarenje u tri slučaja . Kod dva pacijenta sa INR vrednostima višim od 2,0, a koji su po jedan svrstani u obe grupe po tipu preoperativne pripreme, zapaženo je izraženije i dugotrajnije krvarenje. Protokol preoperativne pripreme nije imao značajnog uticaja na visinu INR i javljanje postoperativnih komplikacija.

**Zaključak:** Primenom TiZr implantata malog dijametra sa SLActive i SLA površinom moguće je na predvidljiv način postići i održavati koštano i mekotkivnu integraciju kod pacijenata na OAT. Preoperativna priprema pacijenata nije imala uticaja na javljanje pojedinih postoperativnih komplikacija. Međutim, preoperativni INR viši od 2,0 može povećati mogućnost nastanka postoperativnih krvarenja. OAT utiče na koštano periimplantantno zarastanje, što ishoduje nižim ISQ vrednostima nakon tri meseca zarastanja u odnosu na početne vrednosti, iako bez ugrožavanja stabilnosti implantata.

**Ključne reči:** zubni implantat, TiZr, oralna antikoagulantna terapija, implantati malog dijametra

**Naučna oblast:** Medicinske nauke-stomatologija

**Uža naučna oblast:** Bazične i kliničke stomatološke nauke

**UDK broj:** 616.314-089.843:615.273(043.3)

# CLINICAL STUDY OF THE PERIIMPLANT HEALING TO HYDROPHILIC AND HYDROPHOBIC IMPLANT SURFACES IN PATIENTS RECEIVING ANTICOAGULANTS

## Abstract

**Background:** The scientific literature data have shown that dental implant placement is not contraindicated in patients on oral anticoagulant therapy (OAT). Anticoagulation therapy alters extrinsic and/or intrinsic coagulation pathways and therefore could affect plasma protein adsorption at implant surface and subsequent platelet adhesion and activation that may influence subsequent bone healing events in the peri-implant healing compartment. In healthy patients, the superior osteogenesis, angiogenesis and histomorphometric characteristics of the chemically modified moderately rough, hydrophilic (SLActive) surface compared with moderately rough, hydrophobic (SLA) implant surface during the critical early period of osseointegration have been demonstrated. Numerous studies have shown the comparable or better mechanical strength and improved biocompatibility of a new dental implant alloy, titanium–zirconium (TiZr) in comparison to existing titanium (Ti) alloys. In healthy patients, TiZr together with SLA or SLActive surface, is a suitable material for small-diameter implants.

The scientific data offer opposite opinions regarding whether oral anticoagulation therapy should be uninterrupted prior to surgical procedures, or bridging with low-molecular heparin should be applied.

**Aim:** To compare the periimplant bone healing and soft tissue healing between TiZr implants with hydrophilic SLActive and hydrophobic SLA implant surface in patients

receiving anticoagulants, evaluate the postoperative complications, influence of preoperative medications on INR and postoperative complications, as well as to assess implant survival and success rate.

**Material and methods:** A total of 84 small-diameter tissue level TiZr implants with SLActive and SLA surfaces were placed in 20 anticoagulated patients, following the „split-mouth“ study design. Implants were observed for one year using with regard to: implant success, primary and secondary stability, modified plaque index, modified bleeding index and periimplant probing depth. In 10 patients anticoagulation therapy was continued, while in another 10 patients it was interrupted and bridging with heparin was performed. INR values were classified in one of three categories: category I (INR 1,2 - 1,6), category II (INR 1,6 - 2,0) and category III (INR 2,0 - 2,5). Incidence of postoperative bleeding and haematoma were monitored during the first week post insertion.

**Results:** The results of this research shown that after one year, 100 % implant survival and success rate was observed. No significant differences in ISQ values between SLActive and SLA implants were noted. Satisfactory soft tissue condition was observed, without clinical signs of peri-implant inflammation. Soft tissue parameters did not significantly differ between implants with SLA and SLActive surfaces. On the first postoperative day, mild bleeding occurred in three cases. In two patients, one with interrupted OAT and another on continuous OAT, and both with preoperative INR higher than 2,0, more pronounced and prolonged bleeding events occurred. Preoperative medications did not significantly affect INR values and incidence of postoperative complications.



**Conclusion:** TiZr small-diameter implants with SLActive and SLA surface predictably achieve and maintain adequate bone and soft tissue integration in patients receiving anticoagulants. Preoperative medications did not influence the incidence of certain postoperative complications. Nevertheless, preoperative INR value higher than 2,0 might increase the risk of postoperative bleeding complications. OAT appears to influence the bone healing events resulting in lower ISQ in the end of three-month period in comparison to baseline values, although without compromising implant stability.

**Keywords:** dental implant, TiZr, oral anticoagulation therapy, small-diameter implants

**Scientific field:** Medical sciences-dentistry

**Scientific field specialized:** Basic and clinical dental sciences

**UDK number:** 616.314-089.843:615.273(043.3)

# Sadržaj

<b>1. Uvod.....</b>	<b>1</b>
<b>1. 1. Hemostaza i koagulacija krvi.....</b>	<b>2</b>
<b>1. 2. Antikoagulantna terapija.....</b>	<b>7</b>
<b>1. 2. 1. Heparin.....</b>	<b>7</b>
<b>1. 2. 2. Antagonisti vitamina K-varfarin.....</b>	<b>9</b>
<b>1. 2. 3. Novi antikoagulantni lekovi.....</b>	<b>13</b>
<b>1. 3. Internacionalni normalizovani odnos</b> <b>(International Normalized Ratio - INR).....</b>	<b>15</b>
<b>1. 4. Antikoagulantna terapija i ugradnja dentalnih implantata.....</b>	<b>17</b>
<b>1. 5. Antikoagulantna terapija i koštano tkivo.....</b>	<b>20</b>
<b>1. 6. Periimplantantno koštano zarastanje.....</b>	<b>22</b>
<b>1. 7. Uticaj fizičkih i hemijskih osobina implantata</b> <b>na periimplantantno zarastanje.....</b>	<b>24</b>
<b>1. 8. Stabinost implantata - procena periimplantantnog</b> <b>koštanog zarastanja.....</b>	<b>29</b>
<b>1. 9. Mekotivni indeksi - procena stanja</b> <b>periimplantantnog mekog tkiva.....</b>	<b>32</b>
<b>1. 10. Implantati malog dijametra.....</b>	<b>35</b>
<b>1. 11. Titanijum-cirkonijum legura.....</b>	<b>37</b>

**2. Hipoteza i ciljevi istraživanja.....42**

*2. 1. Radna hipoteza i ciljevi istraživanja..... 43*

**3. Materijal i metode.....45**

*3. 1. Izbor pacijenata i randomizacija.....46*

*3. 2. Hirurški protokol.....49*

*3. 3. Praćenje opstanka implantata i uspešnosti implantantne terapije.....52*

*3. 4. Merenje stabilnosti implantata.....53*

*3. 5. Klinička evaluacija zarastanja periimplantantnog mekog tkiva.....55*

*3. 5. 1. Krvarenje na provokaciju.....55*

*3. 5. 2. Modifikovani plak indeks.....56*

*3. 5. 3. Dubina periimplantantnog sondiranja.....57*

*3. 6. Praćenje postoperativnog krvarenja.....58*

*3. 7. Statistička analiza.....59*

**4. Rezultati.....60**

*4. 1. Podaci o pacijentima i ugrađenim implantatima .....61*

*4. 2. INR .....62*

*4. 3. Postoperativne komplikacije.....66*

<i>4. 4. Opstanak implantata i uspeh implantacije.....</i>	<i>76</i>
<i>4. 5. Stabilnost implantata.....</i>	<i>76</i>
<i>4. 6. Dubina periimplantantnog sondiranja.....</i>	<i>81</i>
<i>4. 7. Krvarenje na provokaciju.....</i>	<i>85</i>
<i>4.8. Modifikovani plak indeks.....</i>	<i>90</i>
<i>5. Diskusija.....</i>	<i>95</i>
<i>6. Zaključci.....</i>	<i>110</i>
<i>7. Literatura.....</i>	<i>113</i>

# ***1. Uvod***

## ***1. 1. Hemostaza i koagulacija krvi***

Hemostaza je prestanak krvarenja iz oštećenih krvnih sudova. Oštećenje krvnog suda praćeno je vazospazmom, a potom adhezijom i aktivacijom trombocita, kao i stvaranjem krvnog ugruška usled koagulacije krvi. Koagulacija krvi je složen kaskadni proces proteolitičkih reakcija čiji je krajnji ishod stvaranje nerastvorljivog fibrina (1, 2).

Trauma zida krvnog suda uslovljava njegovu konstrikciju nastalu pokretanjem nervnih refleksa i lokalnog miogenog spazma, kao i dejstvom lokalnih humoralnih faktora iz traumatizovanog tkiva i trombocita. Trombociti su najodgovorniji za vazokonstrikciju manjih krvnih sudova, lučenjem supstance tromboksan  $A_2$  (3). Značajnu ulogu trombociti u koagulaciji krvi ostvaruju zahvaljujući svojoj građi i aktivnim faktorima prisutnim u citoplazmi. Glikoproteinski omotač na površini ćelijske membrane trombocita omogućava im izbegavanje prijanjanja za normalni vaskularni endotel, ali s druge strane trombociti se prilepljuju za oštećene endotelne ćelije i izložena kolagena vlakna u zidu krvnog suda. Ćelijska membrana trombocita je bogata i fosfolipidima. U citoplazmi krvnih pločica se nalaze: 1) aktinski i miozinski molekuli, kontraktilni protein-trombostenin, koji su sposobni da izazovu kontrakciju trombocita; 2) ostaci endoplazmatskog retikuluma i Goldžijevog aparata, koji sintetišu različite enzime i skladište veliku količinu  $Ca^{2+}$  jona; 3) mitohondrije i enzimski sistemi koji sintetišu adenzin trifosfat (ATP) i adenzin difosfat (ADP); 4) enzimi koji stvaraju prostaglandine koji kao lokalni hormoni izazivaju vaskularne i druge reakcije okolnih tkiva; 5) protein faktor stabilizacije fibrina; 6) faktor rasta, višestruko značajan u procesima zarastanja rane (3).

Nakon inicijalnog spazma traumatizovanog krvnog suda, nastupa faza formiranja trombocitnog čepa. Naime, kontakt trombocita sa oštećenim vaskularnim zidom izaziva njihovu promenu, dobijaju nepravilan oblik, mnoštvo zrakastih pseudopodija im se pruža s površine, a kontakcijom kontraktilnih proteina oslobađaju se aktivni sastojci deponovani u citoplazmatskih granulama. Površina trombocita postaje lepljiva, stoga prijanjaju za kolagena vlakna, kao i za cirkulišući protein u krvi - Von Vilebrandov faktor. Von Vilebrandov faktor je glikoprotein sintetisan u endotelnim ćelijama, a prisutan je i u

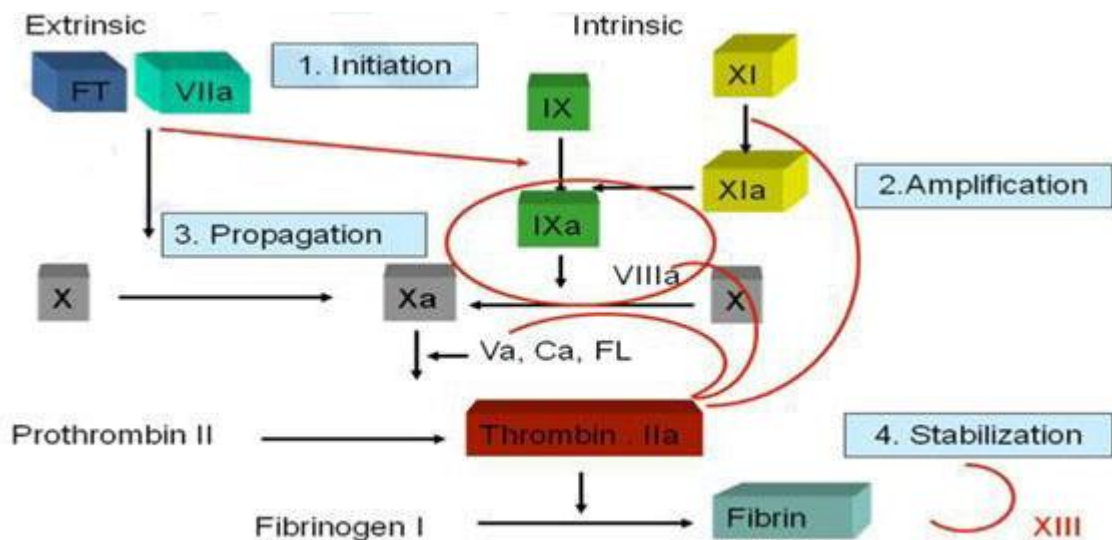
trombocitima. Stvoreni ADP i tromboksan  $A_2$  deluju na susedne trombocite aktivirajući ih, a lepljivost novih trombocita omogućava da prionu na prethodno aktivirane trombocite. Propagacijom opisanih procesa se formira trombocitni čep, u početku veoma rastresit, ali dovoljan da sam zaustavi krvarenje iz malog krvnog suda. U daljem toku kaskade koagulacije krvi, sintetišu se fibrinske niti, koje, pričvršćujući se za trombocite, obrazuju čvrst i nepropustljiv čep, sposoban da zaustavi krvarenje i iz većih krvnih sudova (1, 3).

Kompleksna koagulacijska kaskada započinje stvaranjem aktivatora protrombina, dok je glavni ishod pretvaranje rastvorljivog fibrinogena (faktora I koagulacije) u nerastvorljivi fibrin pod uticajem trombina. Faktori koagulacije su proteolitički enzimi i kofaktori prisutni u krvi obliku svojih neaktivnih prekursora. Aktiviraju se proteolizom, pri čemu i sami postaju aktivne proteaze. Aktivator protrombina se može sintetisati: 1) spoljašnjim (ekstrinzičkim) putem, koji započinje traumom vaskularnog zida i okolnih tkiva, pri čemu je za njegovo odvijanje neophodan tkivni tromboplastin (faktor III); 2) unutrašnjim (intrinzičkim) putem u kome se svi proteinski faktori neophodni za koagulaciju nalaze u krvi, koji počinje traumom same krvi ili njenim izlaganjem kolagenu povređenog vaskularnog zida (1-3).

Spoljašnji put formiranja aktivatora protrombina započinje oslobađanjem tromboplastina iz traumatizovanog tkiva. Lipoproteinski kompleks faktora III s faktorom VII, u prisustvu jona  $Ca^{2+}$ , deluje enzimski na faktor X, pretvarajući ga u aktivan oblik Xa. Aktivisani faktor X se odmah kombinuje sa tkivnim fosfolipidima poreklom iz tromboplastina i ćelijske membrane trombocita, kao i sa faktorom V stvarajući aktivator protrombina koji veoma brzo, u prisustvu jona  $Ca^{2+}$ , cepa protrombin (faktor II koagulacije) u trombin (3).

Unutrašnji put sinteze aktivatora protrombina počinje traumom krvi, koja uzrokuje aktivaciju faktora XII i oslobađanje trombocitnih fosfolipida, među kojima se nalazi i lipoprotein pod nazivom trombocitni faktor 3. Aktivisani faktor XII proteolitički deluje na faktor XI aktivirajući ga, dok on dalje enzimski deluje na faktor IX, takođe ga aktivirajući (IXa). Faktor IXa, delujući zajedno sa aktiviranim faktorom VIII, trombocitnim fosfolipidima i trombocitnim faktorom 3, aktivira faktor X. Konačno, faktor Xa se

kombinuje s faktorom V, trombocitnim i tkivnim fosfolipidima, stvarajući aktivator protrombina (3) (slika 1).



**Slika 1. Prikaz kaskade koagulacije, spoljašnji i unutrašnji put (4)**

Sintetisani aktivator protrombina uz prisustvo dovoljnih količina jona  $Ca^{2+}$  uzrokuje pretvaranje protrombina u trombin. Protrombin (faktor II koagulacije) je plazma-protein sintetisan u jetri u prisustvu neophodnog vitamina K. Nestabilan je i lako se može pocepiti na manje komponente od kojih je jedna trombin. U pretvaranju protrombina u trombin veoma značajnu ulogu imaju i trombociti. Naime, deo protrombina se vezuje za



receptore na površini trombocita već pripojenih za oštećeno tkivo, tako da se na ovaj način ubrzava stvaranje sve većih količina trombina upravo na mestu gde je potreban (3).

Fibrinogen je plazma-protein sintetisan u jetri, velike molekulske mase, stoga u intersticijum prelazi njegova veoma mala količina. Trombin (faktor II a) je enzim slabog proteolitičkog kapaciteta koji cepa molekul fibrinogena na fibrinske monomere; oni se polimerizuju stvarajući fibrin, potom duge fibrinske niti i na posletku, fibrinsku mrežu. U ranim fazama polimerizacije fibrinski monomeri su međusobno povezani samo slabim vodoničnim vezama, pri čemu izostaje unakrsno povezivanje novoformiranih fibrinskih vlakana, pa je ugrušak nestabilan. Fibrinsku mrežu ojačava faktor stabilizacije fibrina (faktor XIII, fibrinoligaza), prisutan u malim količinama u globulinskoj frakciji proteina plazme, ali i sekretovan iz trombocita i aktiviran trombinom. Ova supstanca deluje enzimski omogućujući stvaranje čvrstih kovalentnih veza između fibrinskih monomera, kao i višestrukih poprečnih mostova između vlakana fibrina (1, 3).

Formirani koagulum se sastoji iz razgranate mreže fibrinskih vlakana u kojoj se nalaze krvna plazma i ćelije krvi. U prvih sat vremena od stvaranja koagulum se kontrahuje istiskujući serum, tečnost bez fibrinogena i drugih faktora koagulacije, stoga i bez mogućnosti da koaguliše. Za kontrakciju krvnog ugruška neophodni su trombociti, tj. aktiviranje njihovih sopstvenih kontraktilnim molekula, aktina, miozina i trombostenina. Samu retrakciju aktiviraju i akceleriraju trombin i joni  $Ca^{2+}$ , oslobođeni iz depoa u organelama trombocita. Ishod kontrakcije koaguluma je međusobno privlačenje ivica povređenog krvnog suda, što dodatno doprinosi zaustavljanju krvarenja (3).

Kako je stvaranje koaguluma mehanizmom pozitivne povratne sprege *circulus vitiosus*, za zaustavljanje dalje koagulacije neophodni su određeni činioci, koji se nazivaju intravaskularnim antikoagulansima. Najvažniji antikoagulansi u samoj krvi su oni koji odstranjuju trombin. Za sprečavanje pokretanja neželjenog intravaskularnog zgrušavanja krvi značajni su glatkost endotelne površine, jer sprečava aktivaciju unutrašnjeg puta koagulacije, kao i sloj glikokaliksa na površini endotela koji odbija trombocite. Na endotelnoj površini je još prisutan i protein trombomodulin, koji vezuje stvoreni trombin. Ovakvim vezivanjem se usporava koagulacija, a i aktivira protein C koji deluje

antikoagulantno inaktivišući faktore V i VIII, potpomognut svojim kofaktorom, proteinom S. Sintetisana fibrinska vlakna vezuju 85 do 90 % stvorenog trombina, čime se sprečava preveliko širenje ugruška. Ostatak trombina se vezuje za alfa-globulin antitrombin III i tako se inaktivira. Još jedan snažan antikoagulans je heparin čija je koncentracija u krvi niska. Heparin nastaje kao produkt mnogih ćelija, posebno bazofilnih leukocita i bazofilnih mastocita, naročito brojnih u perikapilarnom vezivnom tkivu pluća i jetre. Reč je o konjugovanom polisaharidu, sa izraženim negativnim nabojem, koji veliko antikoagulantno dejstvo ima u kombinaciji sa antitrombinom III. Ovakav kompleks ne samo da efikasno odstranjuje trombin, već i druge aktivirane faktore koagulacije (IX, X, XI i XII) (1, 3).

U nastali krvni ugrušak dalje mogu prodreti fibroblasti formirajući vezivno tkivo u celom ugrušku, a može i podleći rastvaranju. U krvnoj plazmi prisutan je euglobulin plazminogen (profibrolizin), čijom aktivacijom nastaje plazmin (fibrolizin). Plazmin je proteolitički enzim sposoban da razlaže fibrinska vlakna, kao i neke druge faktore koagulacije. Rezultat njegove aktivnosti može biti rastvaranje ugruška, razaranje mnogih faktora koagulacije, čak i hipokoagulabilnost krvi. Plazmin nastaje aktivacijom plazminogena zarobljenog u ugrušku pod uticajem tkivnog aktivatora plazminogena koga sporo otpuštaju oštećena tkiva i vaskularni endotel. Ovaj mehanizam je značajan za uklanjanje ugruška iz brojnih sitih krvnih sudova, koji bi, u suprotnom, ostali trajno zatvoreni (3).

## ***1. 2. Antikoagulantna terapija***

Antikoagulantna terapija je u savremenoj medicini veoma često u upotrebi, posebno u razvijenim društvima usled produženja životnog veka i visoke incidence kardiovaskularnih oboljenja. Osnovna uloga ove terapije je smanjenje mogućnosti nastanka tromboembolijskih komplikacija: stoga se koristi u prevenciji tromboze dubokih vena, širenja već prisutne tromboze dubokih vena ili plućne embolije; tromboze i embolije kod pacijenata sa fibrilacijom pretkomora; tromboze na veštačkim srčanim zaliscima; zgrušavanja koje prati ekstrakorporalnu cirkulaciju (hemodijaliza ili bajpas hirurgija); kardijalnih događaja kod bolesnika sa nestabilnim koronarnim sindromom, npr. nestabilnom anginom (1). U kliničkoj primeni su heparin, antagonisti vitamina K, kao i novi antikoagulantni lekovi.

### ***1. 2. 1. Heparin***

Heparin nije jedinstvena supstanca već mešavina jako kiselih mukopolisaharida, koji se, uz histamin i serotonin, nalazi u granulama mastocita. Prvi put je izolovan iz jetre, odakle mu i potiče ime, dok se danas komercijalni medicinski preparati dobijaju iz sluznice creva teladi i svinja, ređe iz goveđih pluća. Preparati heparina su biološki standardizovani, pa se doze izražavaju u jedinicama aktivnosti, a ne jedinicama mase (1, 2). S obzirom da je visokopolarno jedinjenje velike molekulske težine, ne resorbuje se iz creva, pa se isključivo parenteralno upotrebljava pod medicinskim nadzorom (potkožno ili intravenski) - u slučaju akutnih tromboembolijskih epizoda ili intrahospitalnih protokola u koje se ubrajaju hemodijaliza i opsežni kardiohirurški zahvati sa uključenjem ekstrakorporalnog krvotoka (1, 2, 5). Heparin je dostupan u dve forme: standardnoj nefrakcionisanoj i fragmentisanoj (niskomolekularni heparin).

Svoj antikoagulantni efekat heparin postiže vezivanjem i katalizovanjem antitrombina III, inhibitora serin proteaza plazme. Stvoreni kompleks heparin-antitrombin III potom inhibira nekoliko prokoagulantnih serin proteaza, kao što su trombin (aktivisani faktor II) i aktivisani faktori koagulacije od IX do XII (6). Heparin dejstvo pokazuje i na trombocitima povećavajući im agregaciju, uz inhibiciju njihove aktivacije indukovane trombinom. Autoimuna trombocitopenija se može javiti 2-15 dana od upotrebe heparina i to zbog stvaranja IgM ili IgG antitela prema kompleksima heparina sa trombocitnim faktorom 4 (1, 5).

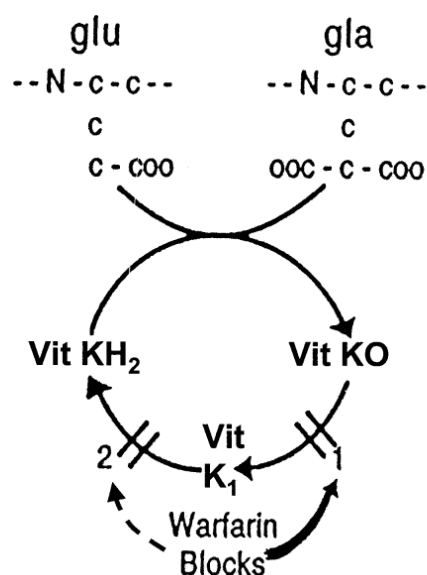
Nefrakcionisani heparin nakon intravenske primene ima momentalni efekat na koagulaciju krvi i obično se gubi tokom šest sati od prestanka davanja preparata (5). Tokom administracije leka produženo je protrombinsko (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko (APTT), kao i trombinsko vreme, pa je monitoring nekog od ovih parametara (obično APTT) neophodan uz prilagođavanje doza standardnog heparina kako bi vrednosti testa bile u željenom terapijskom opsegu (1,5 do 2,5 puta veće od kontrolne vrednosti) (1, 5). S druge strane, biološka dostupnost i antikoagulantni efekat standardnog heparina je redukovana usled njegovog afiniteta za vezivanje sa proteinima plazme i trombocitima, endotelnim ćelijama i matriksnim proteinima zida krvnog suda (6).

Niskomolekularni heparin pokazuje primetno manji afinitet za vezivanje sa plazma i matriksnim proteinima (7), što mu omogućava biološku dostupnost veću od 90 % posle potkožne administracije, kao i predvidljiv i ponovljiv antikoagulantni efekat nakon doziranja u skladu s telesnom težinom. Poluvreme eliminacije je duže, a takođe, nije potrebno laboratorijsko praćenje antikoagulantnog efekta niskomolekularnog heparina, kao ni njegovo dozno prilagođavanje (1, 6).

## ***1. 2. 2. Antagonisti vitamina K - varfarin***

Varfarin (kumarin) je veoma hidrosolubilno jedinjenje koje se brzo i potpuno resorbuje iz želuca i gornjeg digestivnog trakta, zbog čega se primenjuje oralno. Nakon resorpcije se najvećim delom čvrstim vezama spaja s albuminima plazme, gde maksimalnu koncentraciju dostiže nakon 60-90 minuta od oralne administracije. Maksimalni farmakološki efekat se, zbog njegovog mehanizma delovanja, javlja 48 h kasnije (1, 5). Varfarin predstavlja racemsku mešavinu dva optički aktivna izomera, pri čemu je S-enantiomer oko pet puta jači od R-enantiomera (8). Metaboliše se uglavnom u jetri pomoću citohroma P 450 kompleksa (9).

Varfarin blokira u jetri sintezu faktora koagulacije zavisnih od vitamina K, faktora II, VII, IX i X, kao i proteina C, S i Z. Naime, za sintezu kompletnih faktora koagulacije, sposobnih da se pomoću jona  $Ca^{2+}$  vežu za negativno naelektrisanu fosfolipidnu površinu aktivisanih trombocita, neophodna je posttranslaciona  $\gamma$ - karboksilacija N-terminalnog kraja budućeg faktora koagulacije (10). Vitamin K je neophodan kofaktor u opisanoj reakciji karboksilacije, gde se od svoje redukovane hidrohinske forme koja učestvuje u karboksilaciji, oksiduje u epoksidnu formu. Enzim vitamin K-epoksid reduktaza kompleks potom oksidovani oblik prevodi u hinon, a zatim opet u hidrohion, sposoban da iznova učestvuje u reakciji karboksilacije (1, 10). Varfarin zahvaljujući svojoj strukturalnoj sličnosti antagonizuje vitamin K vezujući se za enzim epoksid- reduktazu i na taj način sprečavajući redukciju vitamina K u njegov aktivni hidrohinski oblik (1, 11) (slika 2). Upravo zbog ovakvog mehanizma dejstva, potrebno je vreme da se nakon uzimanja varfarina ispolji antikoagulantni efekat, dok se ne degradišu već sintetisani karboksilisani faktori koagulacije. Efekat se najpre ispoljava na faktor VII (čije je poluvreme eliminacije 6 h), pa zatim na faktore II, IX i X (poluvremena eliminacije redom 24, 40 i 60 h) (1).



**Slika 2. Prikaz mehanizma dejstva varfarinskih preparata (12)**

Pacijenti koji uzimaju varfarin imaju produženo protrombinsko i aktivisano parcijalno tromboplastinsko vreme, međutim efekat varfarinske terapije se prati merenjem PT čije su vrednosti izražene kao *internacionalni normalizovani odnos (International Normalized Ratio - INR)*. INR se izražava se kao odnos između PT osobe koja uzima lek i PT zdrave osobe. Ukoliko je PT u granicama normale, vrednost INR je 1, dok se doziranje varfarina prilagođava vrednostima INR između 2 i 4, što zavisi od kliničke situacije (1).

Tokom varfarinske terapije neophodno je stalno praćenje vrednosti INR, kako bi se našla i održavala prava mera njegovog doziranja, s obzirom na varijabilno reagovanje pacijenata prema ovom leku (2). Nedovoljni antikoagulantni efekat ne bi preventivno delovao na nastanak tromboembolije, dok s druge strane, primena varfarina u velikim dozama vodi opasnim hemoragijama (13). Istraživanja ukazuju da se hemoragije dešavaju kod 9,6 % pacijenata godišnje, dok je stopa javljanja fatalnih krvarenja 0,6 % (14). Rizik od mogućih komplikacija oralne antikoagulantne terapije dodatno povećava istovremena upotreba varfarina i drugih lekova, pošto je njegova sposobnost interakcije s drugim farmakološkim sredstvima, pa i hranom, dobro poznata (15, 16).

Kao što je već rečeno, varfarin antagonizujući vitamin K, uslovljava stvaranje nekarboksilisanih faktora kogulacije smanjenog kapaciteta za vezivanje sa jonima  $\text{Ca}^{2+}$  i dalje učešće u procesu zrgušavanja krvi. Međutim, povećani egzogeni unos vitamina K hranom može da nadvlada varfarinom sprečenu karboksilaciju sintetisanih faktora koagulacije, samim tim poništavajući efekat antikoagulantne terapije (17-19). Poznato je da filohinoloni, tj. vitamin K, nakon administracije od 1 do 10 mg dnevno mogu preokrenuti efekte varfarinske terapije, redukujući INR vrednost čak brže nego da je varfarin samo ukinut (20). Imajući to u vidu, pacijentima na varfarinskoj terapiji se savetuje ograničeni i kontrolisani unos hrane bogate vitaminom K (65-80  $\mu\text{g}/\text{dan}$ ), pre svega zelenog lisnatog povrća, i određenih vrsta biljnih ulja (21). Novije istraživanje je pokazalo da mentol, povećavajući ekspresiju citohroma P 450 2C proteina u jetri, što ubrzava metabolizam varfarina, smanjujući antikoagulantni efekat terapije (22).

Rezultati brojnih studija su saglasni u postojanju interakcija varfarina sa azolskim preparatima, makrolidima, hinolonima, nesteroidnim antiinflamatornim lekovima (NSAIL), uključujući i selektivne inhibitore ciklooksigenaze-2, selektivnim inhibitorima preuzimanja serotonina, omeprazolom, sredstvima za redukciju masnoće, amiodaronom i fluorouracilom, stoga se savetuje izbegavanje njihove koadministracije sa varfarinom ili pažljivo praćenje pacijenata u slučaju neophodnosti njihove istovremene primene (8). NSAIL je često u upotrebi u oralnohirurškoj praksi i uopšte u kontroli muskuloskeletalnog bola i inflamacije; pored toga što deluju antiagregaciono na trombocite, utiču i na serumske nivoe varfarina zahvaljujući svom visokom afinitetu za vezivanje za proteine plazme i metabolizmom putem jetrih citohroma P 450 (23, 24). Samim tim, literaturni podaci ukazuju na javljanje hemoragija usled istovremene terapije varfarinom i NSAIL (15, 25-28). Posebna pažnja se stoga savetuje prilikom prepisivanja NSAIL pacijentima koji pored visokih vrednosti varfarinske terapije ( $>40$  mg nedeljno) uzimaju i druge lekove koji interaguju s varfarinom (29).

S obzirom da NSAIL inhibiraju agregaciju trombocita, kao i da negativno deluju na gastričnu sluznicu, paracetamol (acetaminofen) je danas analgetik izbora za pacijente na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (30). Međutim, u literaturi se mogu pronaći podaci o

postojanju interakcija između paracetamola i varfarina (8, 31). Predložena su različita objašnjenja mehanizma ove interakcije. Uzrok dejstva acetaminofena na varfarin može biti posledica hepatotoksičnosti acetaminofena, iako njegove preporučene terapijske doze teško mogu izazvati značajnija oštećenja jetre (32). Druga studija ukazuje na uticaj toksičnih metabolita paracetamola na inhibisanje enzima u ciklusu vitamina K (33). Rezultati trećeg istraživanja ističu da farmakokinetička interakcija paracetamola na nivou citohroma P 450 CYP2C9 rezultira smanjenim metabolizmom varfarina (34). Klinička studija pokazuje da terapija paracetamolom od 2 ili 3 g/ dan povećava antikoagulantni efekat varfarina kod stabilnih pacijenata, pa je stoga neophodno pažljivo praćenje i kontrola INR vrednosti u ovim slučajevima (35). Po novijim preporukama pacijentima na varfarinskoj terapiji koji uzimaju  $\geq 2$  g paracetamola dnevno tokom najmanje tri uzastopna dana, savetuje se kontrola INR vrednosti tri do pet dana nakon uzete prve doze paracetamola (30).

Brojne studije ukazuju na postojanje interakcija između antagonista vitamina K i antimikrobnih lekova, pri čemu dostupni literaturni podaci često navode na potpuno suprotne zaključke (36-39). Mehanizmi interakcija nisu u potpunosti razjašnjeni. Antibiotici, po nekim teorijama, inhibiraju jetrine citohrome P 450, a samim tim i metabolizam antikoagulantnih lekova, što može uzrokovati hemoragiju, dok takođe mogu uticati na smanjenu sintezu vitamina K alteracijom crevne flore (8, 36, 40). Takođe, postojanje infekcije i inflamacije može izmeniti metabolizam varfarina (41), kao i jetrinu produkciju faktora koagulacije (42). Treba istaći da dostupni konzistentni naučni podaci ističu postojanje interakcije oralnih antikoagulantnih lekova sa makrolidima, hinolonima, azolskim antimikoticima, kao i ko-trimoksazolom i metronidazolom, pa se savetuje izbegavanje istovremenog davanja ovih lekova ili izuzetan oprez uz stalno praćenje eventualnih promena vrednosti INR (8, 15, 43-47).



### ***1. 2. 3. Novi antikoagulantni lekovi***

Iako antagonisti vitamina K predstavljaju najčešće korišćene antikoagulanse u prevenciji tromboembolijskih komplikacija, postojanje brojnih ograničenja u njihovom korišćenju, kao i nezahvalna farmakokinetika i sklonost interakcijama s drugim lekovima i hranom, povećala su potrebu za razvitkom drugih, *savršenijh* antikoagulantnih sredstava. Poslednjih godina su se na tržištu pojavila tri nova antikoagulantna leka - dabigatran, rivaroksaban i apiksaban. U odnosu na antagoniste vitamina K, upotreba novih antikoagulantnih lekova predstavlja sveukupan klinički napredak (48) izražen u predvidljivom terapijskom odgovoru pacijenta bez potrebe za stalnim praćenjem antikoagulantnog efekta, smanjenom prilagođavanju doze leka, kao i odsustvu interakcija sa hranom uz ograničeno unakrsno delovanje s drugim medikamentima (49). Međutim, nedostaci su im nesigurnost procene terapijskog efekta u slučaju ozbiljnog krvarenja ili urgentne hirurgije, nemogućnost primene kod pacijentata sa arteficialnim srčanim valvulama ili sa ozbiljnijim bubrežnim oštećenjima, nepostojanje odgovarajućeg antidota i unifirmnog režima doziranja, kao i novi ili nepoznati neželjeni efekti (50, 51). Novi antikoagulantni lekovi se primenjuju u prevenciji tromboembolije u slučaju nevalvularne atrijalne fibrilacije, kao i venskog tromboembolizma (49, 52). Skorašnje meta-analize su pokazale da novi antikoagulantni lekovi u poređenju s varfarinom, kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom smanjuju sveukupnu kardiovaskularnu smrtnost, mogućnost nastanka moždanog udara, sistemske embolije i hemoragijskog šloga, dok je rizik od ozbiljne hemoragije približan (48, 53).

Dabigatran je viskopolarno i lipofobno jedinjenje, slabo resorptivno iz digestivnog trakta, pa se zato koristi u obliku oralnog proleka, dabigatran eteksilata, koga nakon apsorpcije karboksilesteraza prevodi u aktivan oblik (49, 54). Metabolizam dabigatrana je nezavisn od citohroma P 450, pa zato i nisu brojne njegove interakcije s drugim lekovima (55). Interakcija dabigatrana je moguća s lekovima koji su inhibitori ili induktori P-glikoproteina, pa je konraindikovana njegova istovremena upotreba s azolskim antimikoticima i nekim imunosupresivima, a dozu mu treba redukovati u slučaju da

pacijent uzima pojedine antiaritmike (49). Treba izbegavati istovremenu upotrebu aspirina i NSAIL sa dabigatranom zbog povećanog hemoragijskog rizika (56-58).

Dabigatran je direktni specifični kompetitivni inhibitor slobodnog i za fibrin vezanog trombina, koji pokazuje visoki afinitet za vezivanje za aktivna mesta na trombinu. Najvišu vrednost u krvi dostiže dva sata nakon uzimanja, poluživot mu zavisi od doze, dok se 80 % dabigatrana izlučuje bubrezima (49). Terapijski nivo mu može pouzdano biti određen pomoću razblaženog trombinskog vremena, koji je komercijalno dostupan kao Hemoclot®. S obzirom da ovaj esej još uvek nije široko dostupan, gruba kvantitativna procena terapijskog nivoa dabigatrana može biti procenjena pomoću APTT (59).

Rivaroksaban i apiksaban su direktni inhibitori aktivisanog faktora koagulacije X (Xa). Rivaroksaban, vezujući se za aktivna mesta na faktoru Xa, ograničava stvaranje trombina na dozno-zavisani način. Apsorpcija leka je brza, s poluživotom od 7 do 11 h (49). U visokom postotku se vezuje za proteine plazme (92-95 %), metaboliše oksidativnim i hidrolitičkim putem uključujući različite klase enzima citohroma P3A4, eliminiše putem bubrega (33 %), pa je neophodan oprez prilikom davanja rivaroksabana osobama sa oštećenjem jetre ili bubrega (49, 60). Azolski antimikotici i inhibitori HIV proteaze deluju kao snažni inhibitori citohroma P3A4 i P-glikoproteina, samim tim smanjujući izlučivanje rivaroksabana i povećavajući mu plazma koncentraciju, pa je kontraindikovana njihova istovremena primena (49, 51). Nivo rivaroksabana se može kvantitativno proceniti pomoću protrombinskog vremena, ali senzitivnost veoma varira između različitih tromboplastinskih reagenasa (61). Važno je istaći da dobijeni rezultat treba da bude baziran na protrombinskom vremenu, a ne da se pretvara u INR, koji je specifičan za antagoniste vitamina K (51).

Apiksaban, za razliku od dabigatrana i rivaroksabana, nakon poluživota od osam do 15 h, se vrlo malo izlučuje bubrezima (25 %), pa je pogodan za upotrebu kod pacijenata sa oštećenom bubrežnom funkcijom (61, 62). Nivoi apiksabana se mogu procenjivati, mada nepouzdan, pomoću protrombinskog vremena ili APTT (51).

### ***1. 3. Internacionalni normalizovani odnos (International Normalized Ratio - INR)***

Merenjem protrombinskog vremena (PT) pacijenta, laboratorijski se prate antikoagulantni efekti primenjene varfarinske terapije. Protrombinskim vremenom meri se spoljašnji put zgrušavanja krvi koji uključuje faktore koagulacije zavisne od vitamina K (II, VII, i X). PT je vreme koagulacije citratne plazme posle dodavanja jona kalcijuma i ekstrakta tromboplastina. Pojava fibrinskih niti (uočenih vizuelno, fotooptički, elektromehanički, ili drugim tehnikama) označava kraj testa, a rezultat merenja izražava se u sekundama. PT može izuzetno da zavisi od primenjenog preparata tromboplastina. Obe komponentne tromboplastina, tkivni faktor i fosfolipidi, neophodne su za aktivaciju faktora X koagulacije, a preko faktora VII. Samim tim, ranije primenjivani različiti načini pripremanja preparata tromboplastina veoma su uticali na njegovu sposobnost da inicira koagulaciju u uzorku, u kome su već prisutne snižene vrednosti faktora koagulacije zavisnih od vitamina K. Posledica različitih priprema komercijalnih preparata tromboplastina bilo je variranje u rezultatima PT između laboratorija, čak i do 10 s (63).

Osim navedenog, na rezultat merenja PT uticao je različiti dizajn koagulometara koji su u upotrebi s obzirom na variranje u proceni momenta stvaranja ugruška, što označava kraj analize. Uz nestandardizovan tromboplastin u reagensima za PT razlikovale su se i relativne koncentracije drugih komponenata, kao što je kalcijum (64). Ranija istraživanja su ukazala na zavisnost PT od brojnih drugih činilaca, kao što su ishrana pacijenta i terapija koju uzima, način uzorkovanja krvi, vrsta laboratorijskog suda za sakupljanje krvi, uslovi transporta, čuvanja i manipulacije uzorcima (63). PT je pokazao zavisnost i od nekih drugih faktora, kao što su lipemija, hiperbilirubinemija ili hemoliza koji mogu da interferiraju sa fotometrijskom detekcijom stvorenog koaguluma, što vodi lažno produženom rezultatu merenja PT. Heparin u terapijskoj dozi obično ne utiče na PT, međutim prolongirano protrombinsko vreme se može sresti kod pacijenata koji primaju više doza heparina (63).

Kako bi se standardizovali rezultati merenja PT, ranih 80-ih godina XX veka predstavljen je *internacionalni normalizovani odnos (International Normalized Ratio -*

*INR*). U ove svrhe kreirana je ogovarajuća serija tromboplastina koja je označena kao internacionalna referenca preparacije (IRP), kao i faktor korekcije (Internacionalni indeks osetljivosti - ISI). Svrha ovog indeksa bila je da poveže osetljivost komercijalnih preparata tromboplastina sa internacionalnom referencom preparacije, pri čemu je ISI za prvi IRP bio 1 (65, 66). Sledstveno, uveden je INR kao vrednost protrombinskog vremena koja bi bila dobijena da je prilikom merenja IRP bio korišćen kao reagens. Zapravo, INR predstavlja PT korigovan za ISI-indeks osetljivosti tromboplastina. Poželjno je da korešćeni reagens za PT ima što manji ISI (1, 63).

INR je baziran na ISI vrednostima dobijenim iz plazme pacijenta koji je prethodno primio stabilnu dozu antikoagulantnih lekova tokom šest sedmica. Stoga, INR kao metoda praćenja antikoagulantnog efekta manje je pouzdana u ranim fazama varfarinske terapije, naročito ako se rezultati dobijaju iz različitih laboratorija (67). Međutim, ispitivanja su pokazala, da čak i u tim okolnostima, INR je pouzdaniji nego PT odnos nekorigovan za ISI (68). Na tačnost vrednosti INR mogu uticati reagensi varirajuće osetljivosti korišćeni prilikom analize, kao i automatizovani koagulometri različitog dizajna koji su u širokoj upotrebi (69, 70). Savetuje se upotrebu reagensa za tromboplastin sa vrednosti  $ISI < 1,7$  (67). Pored navedenog, utvrđeno je da na dobijenu vrednost INR prilikom merenja utiče i koncentracija citrata upotrebljenog kao antikoagulantno sredstvo u uzorku krvne plazme pacijenta (71, 72). Pokazano je da više koncentracije citrata (3,8 %), kao i nedovoljno punjenje epruveta krvlju prilikom uzorkovanja rezultiraju prolongiranim PT i višim vrednostima INR (71). Korišćenje posebnih epruveta sa adekvatnom koncentracijom citrata (3,2 %), kao i sakupljanje dovoljne količine krvi su dovoljne protokolarne mere za prevazilaženje ovog problema.

#### ***1. 4. Antikoagulantna terapija i ugradnja dentalnih implantata***

Sprovođenje implantoloških intervencija pacijentima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (OAT), predstavlja kontroverzno pitanje. Različiti su pogledi da li nastaviti sa uzimanjem antikoagulantnih preparata i rizikovati obilnije intraoperativno i produženo postoperativno krvarenje ili prekinuti terapiju pre ugradnje implantata, i nositi se s mogućnošću tromboembolijskih komplikacija. Statistički podaci govore da godišnje najmanje jedan od 10 pacijenata koji uzimaju oralne antikoagulanse biva podvrgnut nekom hirurškom zahvatu (73). Svi operativni zahvati na ovakvoj grupi pacijenata zahtevaju pažljivo periproceduralno planiranje OAT, njene modifikacije privremenog ukidanja i mogućnosti premošćavanja drugim antikoagulantnim sredstvima (*bridging*), kao i vreme ponovnog uvođenja (74-77). Navedena pitanja su predmet diskusije i sučeljavanja različitih pogleda u stručnoj javnosti (78, 79).

Rezultati novijih kliničkih istraživanja su pokazali da ugradnja dentalnih implantata pacijentima na oralnoj antikoagulantnoj terapiji nije kontaindikovana (80, 81). U literaturi se navodi da pacijenti koji kontinuirano uzimaju OAT (ukoliko je INR 2-4), nisu u povišenom riziku od postoperativnog krvarenja u odnosu na pacijente kod kojih je OAT prekinuta, pri čemu je upotreba površnih hemostatika dovoljna u prevenciji postoperativne hemoragije (81). Prospektivna klinička studija je takođe zaključila da, u poređenju sa kontrolnom grupom zdravih ispitanika, pacijenti na nemodifikovanoj OAT nemaju statistički značajno više komplikacija krvarenja, kao i da su lokalne mere hemostaze dovoljne da preduprede postoperativnu hemoragiju (80). Dakle, diskontinuitet OAT se ne preporučuje prilikom ugradnje dentalnih implantata ukoliko ova procedura ne podrazumeva uzimanje autolognih koštanih graftova, odizanje širokog mukoperiostanog reznja ili formiranje ležišta implantata u regijama gde postoji rizik od preparacije izvan koštanih granica (81, 82).

Nedavno objavljena klinička studija je otišla korak dalje u odnosu na prethodna saznanja. Naime, grupa autora je analizirala rizik od postoperativnog krvarenja kod

pacijenata na kontinuiranoj antikoagulantnoj terapiji, kod kojih su ugrađivani implantati, ali i preduzimani i vertikalni i/ili lateralni koštani augmentaciioni zahvati, kao i sinus lift procedure. Ispitivani su pacijenti koji su uzimali antiagregacionu terapiju, vitamin K inhibitore, vitamin K inhibitore premošćene niskomolekularnim heparinom i nove antikoagulantne lekove, dok je kontrolnu grupu predstavljao uzorak zdravih ispitanika. Interesantno, rezultati su utvrdili da invazivnost hirurškog zahvata nije imala statistički značajan efekat na učestalost krvarenja. Utvrđeno je da su se pacijenti na terapiji inhibitorima vitamina K suočavali sa stitistički značajno višim rizikom od postoperativnog krvarenja u odnosu na zdrave ispitanike. Autori su zaključili da se, uz neophodne mere opreza, ugradnja implantata uz dodatne koštane augmentacione procedure, može izvoditi pacijentima na kontinuiranoj antikoagulantnoj terapiji, izbegavajući tromboembolijske komplikacije (83). Novija klinička istraživanja su takođe ukazala da ugradnja zubnih implantata pacijentima na terapiji novim, direktnim oralnim antikoagulantnim preparatima, može biti bezbedno sprovedena (83, 84). Pacijentima koji uzimaju dabigatran preporučeno je planiranje ugradnje implantata 12 h nakon uzete poslednje doze leka, primena lokalnih hemostatskih mera, uz nastavak uzimanja antikoagulantne terapije osam časova nakon operacije (84).

Ukoliko nisu indikovane invazivnije hirurške procedure, ugradnja implantata se može smatrati jednakim ili čak manje traumatičnim postupkom od ekstrakcije tri zuba (88). Ugradnja implantata u prethodno formirano ležište omogućuje kompresiju koštanih zidova sa pripadajućim krvnim sudovima, dovoljnu za uspostavljanje hemostaze, pa se rizik od obilnijeg krvarenja svodi na krvarenje iz mekog tkiva. U literature je opisan i minimalno invazivni hirurški pristup bez odizanja mukoperiostalnog režnja, što redukuje krvarenje i obezbeđuje kliničku predvidljivost ugradnje implantata bez redukcije doze OAT (85). Međutim, izuzetak su područja gde bi ovakav pristup *na slepo* mogao usloviti perforaciju lingvalne kortikalne lamine tokom preparacije ležišta implantata. Anteriorni segment poda usta je bogato prokrvljena zona gde vaskularni plexus sačinjen od anastomoza grana facijalne, lingvalne i donjovilične arterije, leži veoma blizu periosta lingvalne koštane lamele u interforaminalnoj regiji (86). Perforacija lingvalnog korteksa može izazvati

laceraciju ili presecanje sublingvalne ili submentalne arterije, nakon čega se javlja neposredno ili odloženo krvarenje uz stvaranje hematoma u podu usne duplje čiji ishod može biti po život opasna opstrukcija gornjih disajnih puteva (87-89). Iako se ova, doduše retka, ali potencijalno fatalna komplikacija može dogoditi i kod zdravih pacijenata, u populaciji povišenog rizika njenog nastanka, između ostalih, su i pacijenti koji uzimaju antikoagulantnu terapiju (86).

## ***1. 5. Antikoagulantna terapija i koštano tkivo***

Osnovna uloga vitamina K u zgrušavanju krvi je posredovanje u  $\gamma$ -karboksilaciji vitamin K-zavisnih proteina, koji se još nazivaju i gla-proteini (90). Poznato je da u koštanom tkivu postoje nekolageni gla-proteini - osteokalcin ili koštani gla-protein (BGP) (91), matriksni gla-protein (MGP) (92), kao i periostin, koga sekretuju mezenhimalne stromalne ćelije (93). Svi ovi nekolageni koštani proteini imaju sposobnost vezivanja jona  $\text{Ca}^{2+}$ , ali je ona zavisna od njihove  $\gamma$ -karboksilacije (91, 93). Ukazano je da gla-proteini mogu igrati značajnu ulogu u korektnom grupisanju mineralizovanih nodula u osteoidu, najverovatnije pomažući u pravilnoj prostornoj organizaciji mineralnih kristala prema okružujućim kolagenim vlaknima (94). Takođe, sugerisano je da vitamin K unapređuje pretvaranje osteoblasta u osteocite, istovremeno smanjujući njihov osteoklastogenetski potencijal, što mogu biti mehanizmi kojima vitamin K *in vivo* optimizuje koštanu formaciju i integritet (90).

Varfarin, kao poznati antagonista vitamina K, može redukovati zastupljenost gla-proteina u koštanom tkivu, što sve može imati uticaja na osobine i metabolizam kosti. Eksperimentalna studija je pokazala da administracija varfarina rezultira disperzijom čestica kristala po osteoidu, bez formiranja mineralizovanih nodula. Uz to, utvrđeno je i manje prisustvo osteokalcina u osteoidu kome je dodat varfarin, što je i praćeno raspršenim česticama kristala, dok je u kontrolnom osteoidu zapažen osteokalcin u izobilju, na normalno mineralizovanim nodulama (94). *In vitro* istraživanje je pokazalo da varfarin ima inhibitorni efekat, na dozno zavistan način, na specifične markere diferencijacije osteoblasta, i to na koštani morfogenetski protein (BPM2), alkalnu fosfatazu, kolagen tip I, osteokalcin i osteriks (transkripcioni faktor ključan za diferencijaciju osteoblasta) (95).

Podaci iz literature o uticaju dugotrajne varfarinske terapije na kost su kontroverzni. Jedna eksperimentalna studija ukazuje da varfarin redukuje volumen trabekularne kosti i to tako što smanjuje nivo koštane formacije, uz istovremeno povećanje resorpcije kosti (96). Drugi istraživanje na animalnom modelu takođe ističe da je varfarinska terapija povezana s



lošijim osobinama kortikalne kosti, uz zapažanje da se ove osobine mogu vratiti na normalu kompenzatornom adaptacijom ukoliko se poveća mehaničko opterećenje (97). Suprotno, druga eksperimentalna studija navodi da dugotrajna varfarinska terapija ne utiče na koštanu gustinu niti serumske markere metabolizma kosti (98). Kliničko ispitivanje ukazuje da varfarin nije povezan s smanjenom koštanom gustinom, ali je zapažen značajno niži serumski nivo osteokalcina kod pacijenata na varfarinskoj terapiji, sugerišući postojanje uticaja vitamina K na događanja u koštanom tkivu (99). Druge kliničke studije takođe upozoravaju na uticaj varfarina na osobine koštanog tkiva pozivajući lekare na neophodni oprez, praćenje pacijenata, kao i prepisivanje vitaminskih suplemenata (100, 101). Takođe, postoje indicije da antikoagulantni lekovi usporavaju ili odlažu koštano zarastanje (102, 103).

## ***1. 6. Periimplantantno koštano zarastanje***

Mehanizam zarastanja periimplantantnog koštanog tkiva istovetan je onom kojim kost reaguje na povredu, tj. prelom. Preparacijom koštanog ležišta za implantat povređuju se krvni sudovi, nakon čega se stvara krvni ugrušak, koji predstavlja osnovu za koštano zarastanje. U literaturi su opisana dva fenomena, udaljena i kontaktna osteogeneza (104).

Kada je u pitanju udaljena osteogeneza, nova kost se stvara u periimplantantnom ležištu, na površini stare kosti. Koštana površina ležišta predstavlja izvor osteogenih ćelija, tako da se nova kost ne stvara na površini implantata, već on vremenom postaje okružen novoformiranim koštanim tkivom. Sekretorno aktivni osteoblasti, usidreni u svom ekstracelularnom matriksu, bivaju zarobljeni između kosti koju sintetišu i površine implantata, pa je jedini mogući ishod njihova ćelijska smrt. Ovakav tip osteogeneze mogao se sresti kod ranije korišćenih mašinski poliranih implantata (105).

S druge strane, u procesu kontaktne osteogeneze nova kost se formira na samoj površini implantata koju kolonizuju koštane ćelije pre nego što započne sinteza koštanog matriksa. Kontaktna osteogeneza je kombinacija osteokondukcije ili angažovanja i migracije diferentujućih osteogenih ćelija na površinu implantata i njihovog sledstvenog *de novo* stvaranja kosti. Osteokondukcijom osteogene ćelije s dovode na površinu implantata gde će započeti sintezu koštanog matriksa i *de novo* formiranje kosti, nakon kojeg kasnije sledi proces remodelacije periimplantantne kosti (105). Samo ćelije koje dospeju do površine implantata pre nego što uđu u proces diferencijacije (u kome se inicira sekrecija koštanog matriksa), sposobne su da *de novo* stvaraju koštano tkivo na površini implantata. Propagacijom ovog procesa novostvorena kost se širi po celoj površini implantata (106). U periimplantantnom zarastanju izuzetno značajnu ulogu imaju plazma proteini i trombociti, tj. sam krvni ugrušak.

Inicijalna adhezija trombocita je posredovana vezivanjem GPIIb/IIIa integrina za fibrinogen adsorbovan na površini implantata (107). Tako, implantati sa izraženom mikrotopografijom imaju veću površinu koja omogućava veću adsorpciju fibrinogena, a

samim tim i zapaženu veću adheziju trombocita (108). Aktivaciju trombocita prati njihova degranulacija, uz oslobađanje u ekstracelularnu sredinu brojnih faktora rasta, kao što su faktor rasta poreklom iz trombocita (PDGF), transformišući faktor rasta  $\beta$  (TGF $\beta$ ), kao i vazoaktivnih faktora serotonina i histamina (105). Nakon degranulacije trombocita sekretuju se metaboliti arahidonske kiseline uzrokujući vazokonstrikciju. Dalje, faktori koagulacije VII i III uzrokuju aktivaciju faktora X koji zajedno sa faktorom V utiče na pretvaranje protrombina u trombin. Dejstvom trombina fibrinogen se cepa na monomere koji se polimerizuju dajući fibrin krvnog ugruška. Seoba osteogenih ćelija u periimplantantno područje se dalje odvija kroz tranzitorni trodimenzionalni matriks sačinjen od fibrina krvnog ugruška, a sve pod kontrolom citokina, faktora rasta i mikropartikula oslobođenih iz trombocita aktiviranih kontaktom sa površinom implantata (105).

Zahvaljujući svojim različitim mehanizmima delovanja, antikoagulantni preparati utiču na spoljašnji i/ ili unutrašnji put koagulacije krvi. Iz navedenog se može reći da antikoagulantna terapija može da utiče i na adsorpciju plazma proteina na površinu implantata, kao i posledičnu adheziju i aktivaciju trombocita, što sve ima uticaja na periimplantantno koštano zarastanje. S druge strane, pokazana interakcija krvi i implantata može biti regulisana kao funkcija fizičko- hemijskih svojstava površine implantata.

## ***1. 7. Uticaj fizičkih i hemijskih osobina implantata na periimplantantno zarastanje***

Sintetisani fibrin u periimplantantnom području prijanja za površinu implantata nakon čega sledi migracija osteogenih ćelija ka njegovoj površini. Međutim, u literaturi je opisana sposobnost ćelija da kontrahuju matriks kroz koji migriraju (109). *In vitro* studija Oprea i sar. utvrdila je da sadržaj oslobođen iz trombocita stimuliše angažovanje, migraciju i proliferaciju ćelija poreklom iz koštane srži, kao i da je kontrakcija fibrinskog matriksa direktno povezana sa ćelijskom migracijom (110). Slična retrakcija fibrina usled migracije primarnih osteogenih ćelija se događa i u periimplantantnom području. Stoga, sposobnost implantantne površine da zadrži spoj sa fibrinom tokom faze retrakcije koaguluma je ključna u određivanju da li će osteogene ćelije dospeti do površine implantata (106). Hrapava površina implantata, zahvaljujući trodimenzionalnoj topografiji, promovise osteokondukciju tako što, s jedne strane povećava ukupnu površinu za vezivanje fibrina, dok s druge omogućuje opstanak veze s fibrinskim vlaknima uprkos retrakciji koaguluma.

U literaturi su opisane različite tehnike postizanja mikrohrapavosti površine implantata, kao što su plazmiranje, peskiranje, nagrivanje i anodizacija (111). Plazmiranje površine implantata (TPS površina) podrazumeva ubrizgavanje titanijumskog praha u mlaz plazme na visokoj temperaturi. Titanijumske čestice se potom usmeravaju na površinu implantata gde se kondenzuju i fuzionišu, formirajući film debljine oko 30  $\mu\text{m}$ . Film treba da dostigne debljinu između 40 i 50  $\mu\text{m}$  da bi bio uniforman. Na kraju, rezultat peskiranja je TPS sloj prosečne hrapavosti površine 7  $\mu\text{m}$ , što povećava površinu implantata (111). Međutim, čestice titanijuma su primećene u koštanom tkivu u neposrednoj blizini endoosealnih implantata, a nađene su i u jetri, slezini, makrofagima, kao i u paraaortnim limfnim čvorovima (112). Danas postoji konsenzus o kliničkim prednostima korišćenja implantata umerene površinske hrapavosti, u odnosu na TPS površinu (113).

Drugi pristup u obezbeđivanju hrapavosti površine implantata je peskiranje čvrstim keramičkim česticama projektovanim velikom brzinom kroz rasprskivač pomoću

komprimovanog vazduha. U zavisnosti od veličine keramičkih čestica stvara se različita površinska hrapavost na površini implantata. U upotrebi su bili razni keramički materijali, kao što su alumina-porcelan, titanijum-oksidi i kalcijum-fosfat (111). Alumina je često korišćena u peskiranju površine implantata, međutim njene rezidue često ostaju ugrađene u površinu i nakon ultrasoničnog čišćenja, pasivizacije kiselinom i sterilizacije. Kako je alumina nerastvorna u kiselini, njene čestice je teško ukloniti s površine implantata, pa se ponekad oslobađaju u okolno tkivo remeteći oseointegraciju (111). Osim toga, ovakva hemijska heterogenost površine implantata može umanjiti, inače odličnu, otpornost titanijuma na koroziju u fiziološkom okruženju (114). Stoga, povećanjem hrapavosti površine implantata poboljšava se mehanička, ali ne i biološka fiksacija implantata (111).

Povećanje hrapavosti površine implantata može se postići i nagrizanjem jakim kiselinama, kao što su HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub> i HF, čime se na površini implantata stvaraju mikro-udubljenja dijametra 0,5-2 μm (115). SLA površina (Sand-blasted, large grit, acid-etched surface) dobija se peskiranjem česticama korunda, pa dvostrukim nagrizanjem, tj. potapanjem implantata u mešavinu koncentrovanih HCl i H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, zagrejanu na više od 100 °C (111). Utvrđeno je da ovakvo dvostruko nagrizanje olakšava oseokondukciju, i to putem poboljšane veze fibrina i površine implantata, što omogućava osteogenim ćelijama sintezu novog koštanog tkiva direktno na površini implantata (108). Histomorfometrijske analize su pokazale da SLA povećava koštanu apoziciju (113, 116), kao i da u biomehaničkim testiranjima uvećava vrednosti momenta sile potrebnog za odvrtnje implantata (117). Klinička ispitivanja su pokazala visoku stopu uspešnosti ranog opterećenja SLA implantata, nakon šest nedelja zarastanja (118-120).

Osim opisanih fizičkih osobina i hemijske karakteristike površine implantata mogu poboljšati adsorpciju i retenciju makromolekula iz biološke sredine, a samim tim i potencirati osteokondukciju (106). Hemijske osobine implantantne površine utiču na njen površinski napon i kvašenje. Kvašenje površine implantata je izuzetno zavisno od površinske energije i utiče na stepen kontakta sa fiziološkim okruženjem, tj. izražena sposobnost kvašenja površine povećava interakciju površine implantata i biološke sredine (121). Modifikovana SLA ili SLActive površina (Sand-blasted, large grit, acid-etched

active surface) dobija se nagrivanjem, peskivanjem i kondicioniranjem u azotu, nakon čega se implantat čuva u izotoničnom fiziološkom rastvoru, dok se implantati sa standardnom SLA površinom čuvaju u običnim staklenim ampulama, usled čega su u kontaktu s vazduhom. Potapanje implantata u izotonični fiziološki rastvor čuva čistu titanijumsku površinu od kontaminacije karbonatima i drugim organskim činiocima normalno prisutnim u vazduhu, samim tim prezervira hemijsku čistoću i reaktivnost površine implantata (122).

Ranija eksperimentalna studija je pokazala da SLActive površina, u poređenju sa SLA, ima izraženiju sposobnost kvašenja (123). Zahvaljujući toj osobini neorganski molekuli, kao što su joni  $\text{Ca}^{2+}$  i fosfata, odmah se adsorbuju iz krvi na hidroksilisanu/hidratiranu titanijumsku površinu. Dalja adsorpcija proteina, lipoproteina i peptida može da se odvija elektrostatičkim privlačenjem pozitivno naelektrisanih amino-kiselinskih grupa i Ti površine negativnog naboja ili između negativno naelektrisanih amino-kiselinskih grupa i implantantne površine preko posrednika, prethodno adsorbovanih katjona  $\text{Ca}^{2+}$ . Očuvanjem hidroksilisanosti, SLActive površina povećava reaktivnost prema jonima, amino kiselinama i proteinima tkivne tečnosti, što olakšava koštanu apoziciju ubrzavajući ranu fazu koštane regeneracije (123).

Eksperimentalne studije na životinjskim modelima su potvrdile da SLActive površina povećava koštanu apoziciju u prvim nedeljama nakon implantacije, ostvaruje bolju vezu implantata i kosti u ranoj fazi koštane regeneracije, što sve omogućava skraćivanje perioda zarastanja i ranije opterećenje implantata (124-126). Cilj eksperimentalnog istraživanja na animalnom modelu Švarca i sar. bilo je ispitivanje inicijalne i rane tkivne reakcije na SLA i SLActive površinu (127). Nakon jednog dana od implantacije krvni ugrušak uz implantat sa SLA površinom delovao je delimično kolabirano, dok je koagulum uz SLA površinu bio stabilizovan i blisko prionut. Četvrtog postoperativnog dana koagulum uz implantate sa SLA površinom bio je uglavnom zamenjen novoformiranim granulacionim tkivom u kome su se ponegde mogli identifikovati snopovi kolagenih vlakana. S druge strane, krvni ugrušak uz implantate sa SLActive površinom bio je zamenjen gustim vezivnim tkivom sa dobro organizovanim snopovima kolagenih vlakana delimično upravno orjentisanih ka površini implantata.

Takođe, za razliku od SLA implantata, u vezivnom tkivu priljubljenom uz SLActive površinu četvrtog dana po ugradnji primećeni su prvi znaci sinteze osteokalcina, koji je čak dosezao do same površine implantata. Sedam dana od implantacije SLActive površina bila je okružena novofirmiranim koštanim trabekulama, dok je uz SLA implantate uglavnom bilo gusto vezivno tkivo sa dobro organizovanim snopovima kolagenih vlakana. Na kraju perioda opservacije, dve nedelje od ugradnje, SLActive implantate je okruživala čvrsto vezana zrela kost sa paralelno orjentisanim vlaknima (127).

*In vitro* studija na kulturi ćelija humanog periodoncijuma ispitivala je uticaj hemijske modifikacije SLA površine na ekspresiju gena zaduženih za adheziju, proliferaciju, osteogenu formaciju, kao i stvaranje i aktivaciju osteoklasta. Nakon *Real time-PCR* analize i testiranja kolorimetrijskim esejom, utvrđeno je da SLActive površina utiče na indukciju osteogenog fenotipa i to kroz povećanu ekspresiju gena za diferencijacije osteoblasta izraženih u različitim fazama. Takođe, istovremeno SLActive površina utiče na suprimiranje genske ekspresije RANKL (ligand aktivatora receptora nuklearnog faktora kapa B- RANK) proteina zaduženih za aktivaciju osteoklastogeneze, reguliše se sistem RANKL-RANK-OPG (osteoprotegerin), stvara osteoprotektivno mikrookruženje oko implantata koje potpomaže oseoinegraciju (128). Drugo istraživanje je poredilo profli genske ekspresije oseointegracije između test-implantata sa SLA i SLActive površinom ugrađenih u retromolarnu regiju ispitanika, odakle su izvađeni nakon četiri, sedam i 14 dana zarastanja zajedno sa okružujućim tkivom. Ispitivanja uzoraka su pokazala da sedam dana nakon implantacije SLActive površina utiče proosteogeno i proangiogeno na gensku ekspresiju, što može objasniti njene superiornije oseointegrativne sposobnosti u poređenju sa SLA površinom (129).

Ekperimentalna studija na humanom modelu je ispitivala brzinu i stepen oseointegracije test-implantata sa SLA i SLActive površinom ugrađenih u retromolarno područje ispitanika. Implantati sa okružujućim koštanim i mekim tkivom su uzimani nakon sedam, 14, 28 i 42 dana zarastanja, posle čega su histometrijski analizirani. Zarastanje je imalo slične karakteristike u pogledu koštane resorpcije i apozicije i kod SLA i SLActive implantata u periodu između sedam i 42 dana. Međutim, stepen oseointegracije nakon dve

i četiri nedelje zarastanja bio je superiorniji kod implantata sa SLActive površinom u poređenju sa SLA (130).

Brojne kliničke studije su ispitivale mogućnosti implantata sa SLActive površinom. Iako su SLA i SLActive implantati imali visoku uspešnost na kraju petnaestomesečnog perioda praćenja, implantati sa SLActive površinom su pokazali bolju stabilnost i redukovani gubitak marginalne kosti u momentu opterećenja (131). Druga klinička istraživanja su ukazala da se implantati sa SLActive površinom mogu bezbedno koristiti i sa predvidljivim ishodom u slučaju imedijatnog ili ranog opterećenja (132-134). Čak i u slučaju ugradnje ovih implantata u kost male gustine, stopa uspeha je slična dobijenoj nakon primene protokola konvencionalnog ili odloženog opterećenja (132). Takođe, pokazano je i da se SLActive implantati mogu rano opterećivati nakon ugradnje u posteriorne segmente maksile uz istovremeno podizanje poda sinusa osteotomskom tehnikom, ukoliko je njihova stabilnost potvrđena analizom rezonantne frekvencije (135).



## ***1.8. Stabilnost implantata - procena periimplantantnog koštanog zarastanja***

Uspešna oseintegracija je ranije definisana kao direktna strukturalna i funkcionalna veza između živog koštanog tkiva i površine opterećenog implantata (136). Histološki posmatrano, reč je o funkcionalnoj ankilotičnoj vezi bez umetnutog fibroznog ili vezivnog tkiva između kosti i implantantne površine (116, 123, 137). Oseintegracija je takođe mera implantantne stabilnosti, koja se može definisati kao odsustvo kliničke mobilnosti implantata (138).

Stabilnost implantata se ostvaruje u dve faze, primarnoj i sekundarnoj. Primarna stabilnost implantata je mehanički fenomen koji zavisi od kvaliteta i kvantiteta koštanog tkiva, makro i mikro-dizajna implantata, kao i primenjene hirurške tehnike ugradnje. Sekundarna stabilnost predstavlja porast stabilnosti implantata zahvaljujući remodelaciji i stvaranju nove kosti, kako na dodiru površine implantata i koštanog ležišta, tako i u okolnoj kosti (139). Zadovoljavajuću primarnu stabilnost najteže je postići u bočnim segmentima gornje vilice gde alveolarni greben sadrži tanku ili nekad i nedostajuću kortikalnu kost, kao i spongiozu male gustine, što je klasifikovano kao kost klase IV (140). Klinički je pokazano da nakon mašinske preparacije ležišta u kosti male gustine upotreba implantata sa samonarezujućim navojima prisutnim u apikalnom delu poboljšava primarnu stabilnost implantata. Naime, kompresivni navoji implantata tokom ugradnje lateralno sabijaju koštane gredice, čime se lokalno povećava gustina kosti u regijama između dva susedna navoja implantata (141). Modifikacijama hirurške tehnike ugradnje takođe se može poboljšati primarna stabilnost. Jedan od predloženih pristupa je mašinska preparacija užeg ležišta implantata korišćenjem završnog borera za veličinu manjeg od dijametra planiranog implantata (134, 142). Zahvaljujući stvaranju sitnih koštanih fragmenata tokom ugradnje implantata u ležište smanjene dimenzije povećava se kontakt površine implantata i koštanog ležišta (143). Druga opisana hirurška tehnika kojom se poboljšava primarna stabilnost implantata je lateralna kondezacija kosti (141, 144); tada se uz minimalnu traumu koštane gredice potiskuju u stranu i kondenzuju koštani sloj oko implantata što povećava gustinu kosti i prevodi je iz klase IV u klasu III ili II (145, 146).

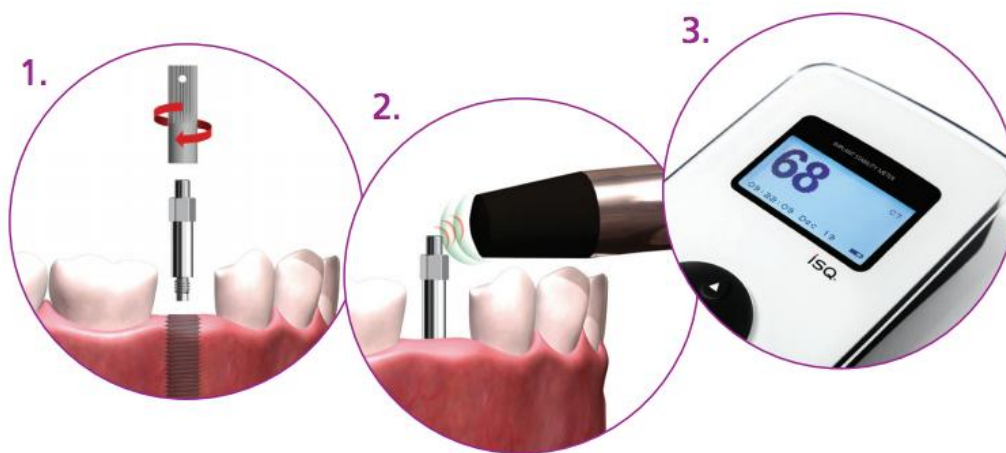
U literaturi su opisane brojne metode procenjivanja stabilnosti implantata. Tradicionalni pristup je perkusioni test koji podrazumeva kuckanje implantata i suprastrukture drškom metalnog instrumenta kako bi se auditorno procenila rezonanca, prigušenost i amplituda proizvedenog tona (139). Međutim, ovakva metoda je veoma subjektivna, s obzirom da se zasniva na individualnoj proceni, ali i iskustvu ispitivača (147). Nasuprot ovome, u objektivne načine procene implantantne stabilnosti svrstavaju se primenjeni moment sile tokom ugradnje implantata, kao test obrnutog momenta sile. Mada je merenje momenta sile tokom ugradnje našlo svoju primenu u kliničkoj praksi (148, 149), osnovni nedostatak mu je isključivo intraoperativno korišćenje i procenjivanje samo primarne stabilnosti implantata, bez mogućnosti daljeg praćenja oseointegracije i merenja sekundarne stabilnosti (147). Test obrnutog momenta sile određuje kritičnu vrednost momenta sile potrebnog da se raskine veza kosti i površine implantata (147). Iako objektivna, ova metoda je destruktivna (139), bez mogućnosti kvantifikacije postignute oseointegracije, stoga se primenjuje isključivo u eksperimentalnim istraživanjima (147).

Među metodama koje služe objektivnoj proceni oseointegracije implantata posebnu pažnju zavređuje analiza rezonantne frekvencije (The Resonance Frequency Analysis-RFA). Reč je o neinvazivnom dijagnostičkom metodu koji evaluira stabilnost implantata kao funkciju rigidnosti veze na spoju koštanog ležišta i površine implantata; ovim postupkom se obezbeđuju klinički relevantni podaci o odnosu implantata i okružujućeg koštanog tkiva neposredno po ugradnji a i u bilo kom trenutku postoperativnog praćenja (138).

RFA koristi prenosnik šrafom pričvršćen za implantat ili suprastrukturu. Prenosnik sadrži dva piezokeramička elementa, jedan koji vibrira pod uticajem sinusoidnog signala (od 5 do 15 kHz) i drugi koji služi kao receptor signala (147). RFA je zapravo test savijanja kompleksa implantat-kost, koji se posmatra kao jedna rigidna celina, a čije promene predstavljaju zapravo promene u oseointegraciji implantata. Prenosnikom se ovakav kompleks izlaže veoma malim silama savijanja, tako imitirajući uslove kliničkog opterećenja implantata, iako pod znatno redukovanim silama. Kao odgovor na primenjenu

silu savijanja nastaju minimalna pomeranja implantata koja aparat registruje, kao i njihovu frekvenciju i amplitudu (138, 147).

Danas je u najčešćoj upotrebi RFA koja koristi metalni štapić (peg) šrafom pričvršćen za implantat (Osstell™, Osstell AB, Geteburg, Švedska) (slika 3). Peg na svom vrhu sadrži mali magnet koga ekscitiraju magnetni signali iz ručno držanog kompjutera. Pobuđen peg vibrira u dva pravca, približno upravna jedan na drugi. Vibriranje se dešava u pravcu koji daje najvišu rezonantnu frekvenciju (prvi modalitet), kao i u pravcu koji daje najnižu (drugi modalitet) (138). Rezultat merenja izražen je ISQ jedinicama (Implant Stability Quotient), koje variraju od 1 (najniža stabilnost) do 100 (najviša stabilnost). Literaturni podaci su uglavnom saglasni da uspešna implantacija podrazumeva ISQ vrednost nakon perioda zarastanja veću od 65 (135, 138, 147).



**Slika 3. Prikaz merenja stabilnosti implantata**

Brojne studije su pokazale da se nakon ugradnje, mereno na nedeljnom nivou, može očekivati umereni pad vrednosti stabilnosti implantata u odnosu na primarnu, sa najnižim vrednostima u trećoj postoperativnoj sedmici (150-153). U eksperimentalnoj studiji je pokazano da se u područjima ostvarivanja primarne mehaničke stabilnosti, između navoja implantata, oseointegracija dešava nakon resorpcije kosti u sklopu remodelacije koja na taj način kratkotrajno narušila stabilnost implantata (137). Opisana diskretna koštana resorpcija doprinosi daljim apozicionim procesima tokom rane faze zarastanja (154).

## ***1. 9. Mekotkivni indeksi - procena stanja periimplantantnog mekog tkiva***

Evaluacija mekog periimplantantnog tkiva predstavlja jedan od mogućih načina praćenja stanja implantata nakon ugradnje kako bi se uočili eventualno prisutni rani znaci neuspeha implantacije. Cilj korišćenja različitih indeksa za procenu stanja mekog tkiva je dijagnostikovanje znakova rane marginalne infekcije, inicijalno komplikacije, koja se uspešno može tretirati, a čija progresija može usloviti gubitak implantata (155). Naučna literatura predlaže različite definicije pomenutih komplikacija. Jedna od njih određuje periimplantitis kao inflamatorni proces oko implantata karakterisan zapaljenjem mekog tkiva, kao i gubitak potporne kosti, dok je periimplantantni mukozitis definisan kao zapaljenje mekog tkiva oko implantata bez znakova gubitka potporne periimplantantne kosti (156). U literaturi su predloženi različiti klinički parametri koji mogu ukazati na postojanje inflamacije mekog periimplantantnog tkiva, kao što su *modifikovani plak indeks, modifikovani indeks krvarenja i dubina periimplantantnog sondiranja* (155, 157-159).

Do sada dostupna naučna literatura ne daje podatke o uticaju površine implantata na nastanak periimplantantnog zapaljenja, uz ograničene dokaze iz eksperimentalnih studija o mogućem efektu osobina implantantne površine na progresiju već nastalog periimplantitisa (160). S druge strane, eksperimentalne studije objavljene poslednjih godina ukazale su da hemijski modifikovana hidrofilna površina implantata može imati potencijal da olakša adheziju mekog tkiva na transmukoznom delu implantata (127, 161-163). Adekvatna mekotkivna integracija u transmukoznom delu implantata predstavlja neophodni preduslov *zatvaranja* susedne alveolarne kosti od usne duplje, pošto bi akumulacija dentalnog plaka na eksponiranoj površini implantata mogla usloviti nastanak periimplantantnog zapaljenja (164, 165). Studije grupe autora na animalnom modelu su pokazale da bi hidrofilna, SLActive površina, mogla da pospešuje prijanjanje subepitelnog vezivnog tkiva uz transmukozni deo implantata (127), kao i da na mekotkivnu integraciju u većoj meri utiču hemijska svojstva površine implantata, tj. njena hidrofilnost u odnosu na površinsku hrapavost i mikrotopografiju (161). *In vitro* istraživanje novijeg datuma je poredilo

prekrivenost osteoplastnim ćelijama različitih Ti, TiZr i Zr površina uoči i nakon izlaganja subgingivalnim anaerobnim patogenima, a s namerom da se ispita stepen kompromitovanja oseointegracije jednom kada je mekotkivna barijera narušena dejstvom bakterija. Rezultati su, između ostalog, pokazali da u uslovima bakterijske kolonizacije TiZr legure su se superiornije suprotstavljale narušavanju oseointegracije (166).

Novija eksperimentalna studija je poredila uticaj novostvorene površine transgingivalnog dela implantata (nagrižene kiselinama i hidrofилnih svojstava) i standardne mašinski tretirane površine na dimenzije periimplantantnog mekog tkiva, kod Ti i TiZr implantata. Na osnovu kliničkih histoloških i histomorfometrijskih merenja utvrđene su slične dimenzije mekog periimplantantnog tkiva kod svih prototipova implantata bez uticaja modifikacije dizajna vratnog segmenta implantata (167). S druge strane, skorašnja laboratorijska studija na kulturi humanih gingivalnih fibroblasta pokazala je da hidratacija TiZr mašinski obrađene površine može poboljšati bioaktivnost i unaprediti adheziju mekog tkiva a samim tim i zatvaranje apikalnijih područja oko implantata i redukciju periimplantitisa (168). Ista grupa autora je u *in vitro* istraživanju ispitivala različiti odgovor humanih gingivalnih fibroblasta na Ti i TiZr površine polirane, mašinski obrađene, kao i mašinski obrađene i nagrızane kiselinama. Pokazano je da TiZr poseduje istu biokompatibilnost u odnosu na primarne humane gingivalne fibroblaste kao i komercijalno čist Ti. U ovoj studiji su mašinski obrađene površine uslovljavale bolje ćelijsko poravnanje u odnosu na druge dve ispitivane površine. Istaknuta je TiZr legura kao potencijalni klinički kandidat za uspešnu integraciju mekog perimplantantnog tkiva i uspeh implantacije (169).

Cilj novijeg istraživanja na animalnom modelu bila je histološka i imunološka procena eksperimentalno izazvanog mukozitisa oko Ti i TiZr implantata kod kojih su transmukozni delovi tretirani na različite načine. Ispitivane grupe su činili TiZr implantati čiji transgingivalni delovi su bili peskirani krupnim česticama, nagrızani kiselinama i hemijski modifikovani, mašinski obrađeni i hemijski modifikovani, kao i samo mašinski obrađeni. U kontrolnoj grupi bili su Ti implantati sa mašinski obrađenim vratnim delom. Rezultati su ukazali na sličnu progresiju indukovanog mukozitisa na svim ispitivanim

površinama implantata, kao i da bez obzira da li je bilo neometane akumulacije plaka ili njegove mehaničke kontrole, ispitivane površine pokazuju slične histološke, imunološke i imunohistohemijske ishode (170). Druga eksperimentalna studija je ispitala uticaj akumulacije plaka na oseointegraciju Ti i TiZr implantata čiji je endoosealni deo bio hemijski modifikovan, hidrofilne površine, dok je transmukozni deo bio mašinski obrađen. Pokazano je da u ovom eksperimentalnom modelu akumulacija plaka nije uticala na oseointegraciju, ni kod Ti ni kod TiZr implantata sa mašinski obrađenim transgingivalnim delom (171).

## ***1. 10. Implantati malog dijametra***

Ekstrakcija zuba praćena je gubitkom alveolarne kosti, sledstvenom redukcijom buko-lingvalne širine i mezio-distalnog promera, što je pokazano i u brojnim eksperimentalnim i kliničkim studijama. Usled nedostatka zuba smanjuje se visina bukalne koštane lamele i nestaje lamina dura ili prava alveolarna kost (172-174). Kliničkim ispitivanjem je pokazano da se u prvih godinu dana po ekstrakciji zuba širina rezidualnog alveolarnog grebena može smanjiti do 50 % (174). Opisani fenomen se može objasniti funkcionalnim svrstavanjem prave alveolarne kosti u periodoncijum, stoga gubitkom zuba i periodontalnih vlakana resorpcija ove kost sledi kao prirodna posledica gubitka fiziološke funkcije. Kako koronarni deo bukalne koštane lamele često čini samo lamina dura, njenom resorpcijom i kolapsom mekog tkiva smanjuje se i buko-oralna širina rezidualnog alveolarnog grebena (172, 173). Slični mehanizmi se verovatno događaju i kod ljudi, iako se na umu mora imati prisutna varijabilnost tokom koštanog zarastanja postekstrakcionih alveola. Dok se mlado vezivno tkivo sistematski stvara u prvim nedeljama zarastanja, interval sinteze koštanog tkiva i sledstvenog ispunjavanja alveole novostvorenom kosti je znatno manje predvidljiv. Uočljivo je da se arhitektura i organizacija nove kosti ne kompletira tokom 24 nedelje nakon ekstrakcije zuba (175).

Rezultat opisanih postekstrakcionih procesa je nedostatak koštanog tkiva za ugradnju implantata standardnog dijametra. Prilikom rešavanja ovakvih kliničkih situacija u prvom hirurškom zahvatu povećava se volumen kosti augmentacionim procedurama, da bi se tokom druge operacije ugradili implantati. Međutim, pomenuti protokol podrazumeva korišćenje autologne kosti ili različitih materijala za graftovanje, što posebno kod pacijenata na OAT povećava rizik, morbiditet, kao i cenu celokupne procedure. Stoga, u takvim okolnostima najbolje rešenje bili bi implantati malog dijametra, uglavnom definisani kao implantati  $\geq 3\text{mm}$  i  $\leq 3,5\text{ mm}$  (176, 177).

Međutim, implantati malog dijametra izrađeni od komercijalno čistog titanijuma imaju smanjen mehanički otpor zamoru materijala, što povećava rizik od frakture

implantata (178-180). Laboratorijsko ispitivanje je pokazalo, testirajući komercijalno dostupne implantate, ključan uticaj dijametra na sposobnost implantata da se odupre silama nakon opterećenja. Implantati dijametra užeg od 3 mm, uključujući i Straumann 3,3 mm RN, značajno su povećavali rizik od frakture implantata, stoga je preporučeno standardizovano testiranje zamora materijala za sve komercijalno dostupne implantate (178). Eksperimentalna studija Šemtov-Jone i sar. je testirala uticaj dijametra implantata na mehaničke funkcije, kao i zamor materijala implantata različitog dijametra izloženih statičkom i cikličnom kompresivnom opterećenju. Utvrđeno je da, za razliku od implantata standardnog dijametra, implantati dijametra 3,3 mm ne pokazuju predvidljivo kretanje zamora materijala. Zapažena nekonzistentnost u dinamici zamora materijala je najverovatnije posledica koncentracije stresa generisanog duž površine implantata koji potom ometa otpor zamoru materijala i utiče na pokazane rezultate ispitivanja (181). Ista grupa autora je potom analizirala modalitet *in vitro* frakture implantata, čime su precizno utvrđena područja frakture koja su za implantate dijametra 3,3 mm uglavnom bila u predelu drugog i trećeg navoja. Utvrđeno je da pogodan dizajn implantata obezbeđuje dugotrajno otpor zamoru materijala. Združeni učinak oštrih navoja i uskog poprečnog preseka (manjeg od 0,7 mm) može štetno uticati na otpor zamoru materijala, posebno implantata dijametra 3,3 mm (182).



## ***1. 11. Titanijum-cirkonija legura***

Uzimajući u obzir navedene rezultate eksperimentalnih i kliničkih istraživanja, bilo je potrebno ublažiti problem nedovoljne mehaničke otpornosti implantata malog dijametra izrađenih od komercijalno čistog titanijuma. Njihova smanjena mehanička čvrstoća, naročito kod izlaganja implantata većim opterećenjima, može biti kompenzovana legiranjem čistog titanijuma sa drugim metalima. Optimalno bi bilo da nova legura sačuva mikrohrapavost i hidrofilnost površine, s obzirom da su ove osobine ključne za uspešnost titanijumskih implantata.

Ranija *in vitro* studija je ukazala da legura titanijuma i cirkonije može biti obećavajući biomaterijal, s obzirom na poboljšanu tvrdoću i zateznu čvrstoću u odnosu na čist titanijum, dok su istovremeno očuvane biokompatibilnost i otpornost na koroziju. U ovom istraživanju zatezna čvrstoća legure koja sadrži 25 %-75 % cirkonije je 2,5-3 puta veća u odnosu na čist titanijum ili čist cirkonijum (183). Titanijum i cirkonija su prelazni metali koji pripadaju istoj grupi Periodnog sistema elementa, stoga imaju i slična svojstva. Mogu se sresti u dve kristalne forme: heksagonalnoj  $\alpha$  i kubičnoj  $\beta$ . Kod oba metala  $\alpha$  forma je stabilna na sobnoj temperaturi i prelazak u  $\beta$  formu se odvija na visokim temperaturama koje iznose 886° C za titanijum i 867° C za cirkoniju (184). TiZr legura sadrži više od 99,6 % titanijuma i cirkonije preovlađujuće monofazične  $\alpha$  strukture, s tim sto se u neobrađenomj leguri toleriše prisustvo do 10 %  $\alpha/\beta$ . Za razliku od drugih bifazičnih legura titanijuma, kao što su Ti<sub>6</sub>Al<sub>7</sub>Nb i Ti<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>V, TiZr legura je homogena, stoga i pogodna za procese modifikacije površine (185). Postupak nagrizanja drugih legura titanijuma selektivno obogaćuje prisustvo  $\beta$  forme i čini površinu navedenih legura bogatom Nb ili V, što samim tim onemogućuje dobijanje površinske hrapavosti uporedive sa SLA mikro strukturom (186). S druge strane, peskiranjem i nagrizanjem TiZr legure dobija se površinska topografija identična onoj nakon obrade čistog titanijuma (184).

Elektrohemijskim testiranjima dodatno je dokumentovana bolja otpornost na koroziju TiZr legura u onosu na komercijalno čist Ti (187). Dalje je u eksperimentalnoj

studiji novijeg datuma čak pokazano da legure titanijuma koje sadrže cirkoniju imaju superiorniju otpornost na koroziju, i u serumu, i u prisustvu ćelija (188). Drugo *in vitro* istraživanje je ispitivalo efekte termohemijskog tretiranja TiZr legure na stvaranje sloja apatita na površini. Utvrđeno je da pretretirana TiZr površina srednje vrednosti hrapavosti od 0.6  $\mu\text{m}$  potopljena u tečnost sastava približnog krvnoj plazmi utiče na formiranje gustog, uniformnog i kontinuiranog sloja apatita, pri čemu je površinska hrapavost značajno uticala na bioaktivnost pretretiranih metalnih uzoraka. Očekivano je da se stvoreni apatitni sloj veže direktno za okolnu kost nakon implantacije (189).

Konačno, eksperimentalno istraživanje je predložilo upotrebu binarne TiZr legure sa 13 %-17 % Zr, nazvane Roxolid® (Institut Straumann AG, Bazel, Švajcarska) za izradu dentalnih implantata. U ovom ispitivanju je utvrđeno da je zatezna čvrstoća TiZr legure približno 40 % veća u odnosu na vrednosti zatezne čvrstoće minimalno zahtevane za komercijalno čist titanijum. Otpor zamoru materijala je kod TiZr implantata 13 %-42 % veći u odnosu na implantate od čistog titanijuma, istog dijametra i dužine. Takođe je demonstrirana i kompatibilnost TiZr legure sa procesima izrade SLA i SLActive površina, što omogućava izradu implantata sa površinama odgovarajuće mikrohrapavosti i hemijskih karakteristika, čime se postiže i zadovoljavajuća oseointegracija (184). Skorašnje *in vitro* istraživanje je ispitivalo moguće razlike u hemijskim osobinama i morfologiji površine Ti i TiZr nakon peskiranja i nagrivanja, pri čemu je utvrđeno da TiZr ima 1,9 puta veću površinsku koncentraciju vodonika nakon nagrivanja kiselinom. Veruje se da cirkonija olakšava formiranje hidrida na površini legure tako što katalizuje apsorciju vodonika. Osim toga, površinska hrapavost TiZr legure je bila značajno veća na mikro i nano-nivou pri čemu je kod TiZr legure na nanotopografskom nivou otkriven veliki broj sferičnih struktura, kojih je istovremeno na površini čistog titanijuma bilo nekoliko. Iako je poreklo opisanih sferičnih struktura nepoznato, najverovatnije je posledica uticaja cirkonije na formiranje hidrida na površini legure tokom procesa nagrivanja kiselinama (190).

Jedna *in vitro* studija je poredila mobilnost implantata i naprezanje u periimplantantnoj kosti nakon ugradnje Ti i TiZr implantata u arteficialnu kost tipa dva i dejstva vertikalnih i lateralnih sila. Mobilnost implantata je kvantifikovana pomoću RFA i

periotesta. Rezultati su pokazali da materijal od koga su izrađeni implantati nije imao uticaja na njihovu stabilnost u uslovima ovako dizajniranog eksperimenta. Međutim, korišćenje TiZr legure je smanjilo naprezanje u periimplantatnoj kosti prilikom izlaganja bočnim silama (191).

Eksperimentalna studija Šibate i sar. je ispitala urastanje kosti nakon ugradnje u femur zeca implantata od porozne TiZr legure nastale sinterovanjem sferičnih partikula oba metala. Pokazana je kompaktna infiltracija kosti na površinu implantata uz ostvarivanje direktnog kontakta sa metalnom površinom, kao i dobra biokompatibilnost (192). Kasnije sprovedeno istraživanje na modelu pacova je evaluiralo tkivni odgovor i razvoj reakcija preosetljivosti na metal nakon ugradnje diskova izrađenih od titanijuma, cirkonije, hroma i legure TiZr. Niži inflamatorni odgovor je zabeležen kod TiZr legura u odnosu na Ti, pri čemu su izostale reakcije senzibilizacije na leguru. Stoga, pokazana je bolja biokompatibilnost legure TiZr u odnosu na čist Ti nakon hirurške implantacije (193).

Nekoliko studija na animalnom modelu poredile su oseointegraciju i stabilnost komercijalno dostupnih TiZr implantata dijametra 3,3 mm (Roxolid®, Institut Straumann AG, Bazel, Švajcarska) i implantata od komercijalno čistog titanijuma. Svi implantati korišćeni u ovim studijama su imali SLActive hidrofilnu površinu. U jednom od istraživanja nisu pokazane statistički značajne razlike između Ti i TiZr implantata ugrađenih na modelu pasa. Nakon dve, četiri i osam nedelja zarastanja srednja vrednost gubitka kosti, kao stepen kontakta površine implantata i kosti, bile su komparabilne i ukazivale su na približnu tkivnu integraciju (194). Druga animalna studija je potvrdila da TiZr implantati u odnosu na kontrolne Ti implantate pokazuju sličan ili čak snažniji tkivni odgovor. Vrednosti testa obrnutog momenta sile su, s druge strane, bile značajno više kod TiZr u odnosu na Ti, ukazujući na statistički značajno veću stabilnost TiZr implantata (195). Slični zaključci su izvedeni u još jednoj animalnoj studiji gde su testirane osteointegrativne sposobnosti TiZr legure u odnosu na Ti, koristeći test obrnutog momenta sile i histomorfometrijska testiranja (196). Dalje, u jednom eksperimentalnom istraživanju je poređena dinamika vertikalnih osteokonduktivnih i oseointegrativnih procesa između Ti i TiZr implantata ugrađenih u proksimalnu tibiju zeca. Prilikom najranije evaluacije,

zabeleženo je značajno odlaganje u vertikalnoj osteokondukciji oko TiZr implantata; međutim u kasnijim trenucima, obe vrste implantata su pokazale slične, uporedive rezultate (197).

Još jedna animalna studija je poredila TiZr implantate u odnosu na one od čistog titanijuma i legure Ti-6Al-4V. Nakon jedne, dve, četiri i osam nedelja, stepen kontakta implantata i okolne kosti je i ovde bio ekvivalentan između TiZr i Ti, a istovremeno superiorniji u odnosu na leguru Ti-6Al-4V. Takođe, na površini Ti-6Al-4V implantata su pronađene multijedarne džinovske ćelije koje nisu detektovane na površini Ti i TiZr implantata (198). Hipoteza novije eksperimentalne studije bila je da TiZr implantati sa SLActive površinom mogu poboljšati stvaranje kosti nakon ugradnje zečevima kod kojih je prethodno ovariektomijom izazvana osteoporoza. Vrednosti testa obrnutog momenta sile su bile statistički značajno više kod TiZr implantata u odnosu na Ti, što po svoj prilici odražava poboljšani kvalitet kosti oko TiZr implantata (199).

Do sada je u literaturi dostupno nekoliko kliničkih studija koje su ispitivale komercijalno dostupne TiZr implantate dijametra 3.3 mm (Roxolid®, Institut Straumann AG, Bazel, Švajcarska) u odnosu na standardne Ti implantate. Svi implantati korišćeni u ovim istraživanjima su imali SLActive površinu. U jednoj od studija praćena je uspešnost implantacije TiZr implantata ugrađenih u alveolarne grebenove male širine, kao i incidenca protetskih komplikacija. Rezultati su pokazali da su TiZr implantati malog dijametra ugrađeni u uske alveolarne grebenove pouzdani u pružanju potpore fiksnim i mobilnim protetskim radovima. Uspešnost implantacije, resorpcija periimplantantne kosti i protetske komplikacije bile su usklađene sa onima koje literatura beleži za implantate standardnog dijametra ugrađene u neuske alveolarne grebenove (200). U drugom pilot kliničkom istraživanju su ugrađivani test TiZr implantati malog dijametra, a potom uz njih standardni Ti implantati istog dijametra 3,3 mm, nakon čega su implantati splintirani fiksnim protetskim radom. Rezultati su pokazali da su novi TiZr implantati bezbedni i pouzdani, sa dvogodišnjom uspešnošću od preko 95 % (185).

Randomizovana, kontrolisana (*splith mouth*) studija poredila je TiZr i konvencionalne Ti implantate dijametra 3,3 mm ugrađenih u interforaminalnu regiju

mandibule u pogledu uspešnosti implantacije, resorpcije periimplantantne kosti, stanja mekog tkiva i bezbednosti. Rezultati studije su potvrdile da su TiZr implantati imaju najmanje isti ishod nakon godinu dana od ugradnje kao i Ti implantati, dok unapredena mehanička svojstva TiZr legure mogu proširiti mogućnosti implantantne terapije i na klinički zahtevnije situacije (201). Ista grupa autora je objavila i rezultate nakon trogodišnjeg praćenja, gde su takođe potvrđeni slični ishodi nakon ugradnje TiZr i Ti implantata, tj. pokazano je održavanje u vremenu rezultata postignutih nakon jedne godine od implantacije (202). Petogodišnji rezultati iste grupe autora dalje su potvrdili zapažanja dobijena tri godine od ugradnje implantata, potvrđujući TiZr implantate kao pozdanu alternativu konvencionalnim implantatima od čistog Ti, uz mogućnost proširenja indikacija u implantantnoj terapiji zahvaljujući mehaničkim svojstvima ove legure (203).

Kliničko ispitivanje Tolentina i sar. poredilo je uspešnost TiZr i Ti implantata malog dijametra ugrađenih u bočne segmente vilica i opterećenih pojedinačnim krunicama. Rezultati jednogodišnjeg praćenja su ukazali na mogućnost uspešnog korišćenja bilo TiZr bilo Ti implantata u bočnim regijama gornje i donje vilice (204). Za razliku od ove, klinička studija Benića i sar. je u pogledu nivoa marginalne kosti i parametara mekog tkiva upoređivala TiZr implantate malog dijametra i Ti implantate standardnog dijametra ugrađenih u prednje i premolarne segmente vilica i opterećene pojedinačnim krunicama. Na kraju jednogodišnjeg perioda opservacije TiZr implantati su vodili uspešnoj i predvidljivoj tkivnoj integraciji (205).

## ***2. Hipoteza i ciljevi istraživanja***

## ***2. 1. Radna hipoteza***

Imajući u vidu navedene literaturne podatke, postavljena je hipoteza da se TiZr implantati malog dijametra mogu uspešno koristiti kod pacijenata koji primaju oralnu antikoagulantnu terapiju kako bi se izbegli invazivniji hirurški zahvati nadoknade rezidualnog alveolarnog grebena, kao i da hidrofilna površina implantata u poređenju sa hidrofobnom može poboljšati periimplantatno zarastanje implantata ugrađenih kod ovakve grupe pacijenata.

Imajući navedeno u vidu, postavljeni su **ciljevi istraživanja**:

1. uporediti periimplantantno koštano zarastanje (pomoću primarne i sekundarne stabilnosti implantata) TiZr implantata sa hemijski modifikovanom, umereno hrapavom, hidrofilnom površinom (SLActive) i TiZr implantata sa umereno hrapavom, hidrofobnom površinom (SLA), kod pacijenata na OAT;
2. uporediti periimplantantno mekotkivno zarastanje (pomoću krvarenja na provokaciju, modifikovanog plak indeksa i dubine periimplantnog sondiranja) TiZr implantata sa hemijski modifikovanom, umereno hrapavom, hidrofilnom površinom (SLActive) i TiZr implantata sa umereno hrapavom, hidrofobnom površinom (SLA), kod pacijenata na OAT;
3. pratiti uspešnost implantantne terapije kod pacijenta na OAT;
4. ispitati mogućnosti korišćenja TiZr implantata malog dijametra kako bi se izbegle dodatne augmentacione procedure kod pacijenata na OAT;
5. ispitati uticaj preoperativnih vrednosti INR na javljanje postoperativnog krvarenja i hematoma;
6. ispitati uticaj preoperativne pripreme pacijenata na vrednosti INR određenih uoči planirane ugradnje implantata;

7. pratiti prisustvo komplikacija u vidu postoperativnog krvarenja i hematoma, kod pacijenata na OAT;
8. ispitati uticaj protokola preoperativne pripreme pacijenta (kontinuirana OAT ili premošćavanje heparinom) na javljanje postoperativnog krvarenja i hematoma;
9. ispitati verovatnoću nastanka pojedinih komplikacija između perioda posmatranja tokom sedam dana nakon ugradnje implantata, a u odnosu na primenjeni protokol preoperativne pripreme pacijenata.



### ***3. Materijal i metode***

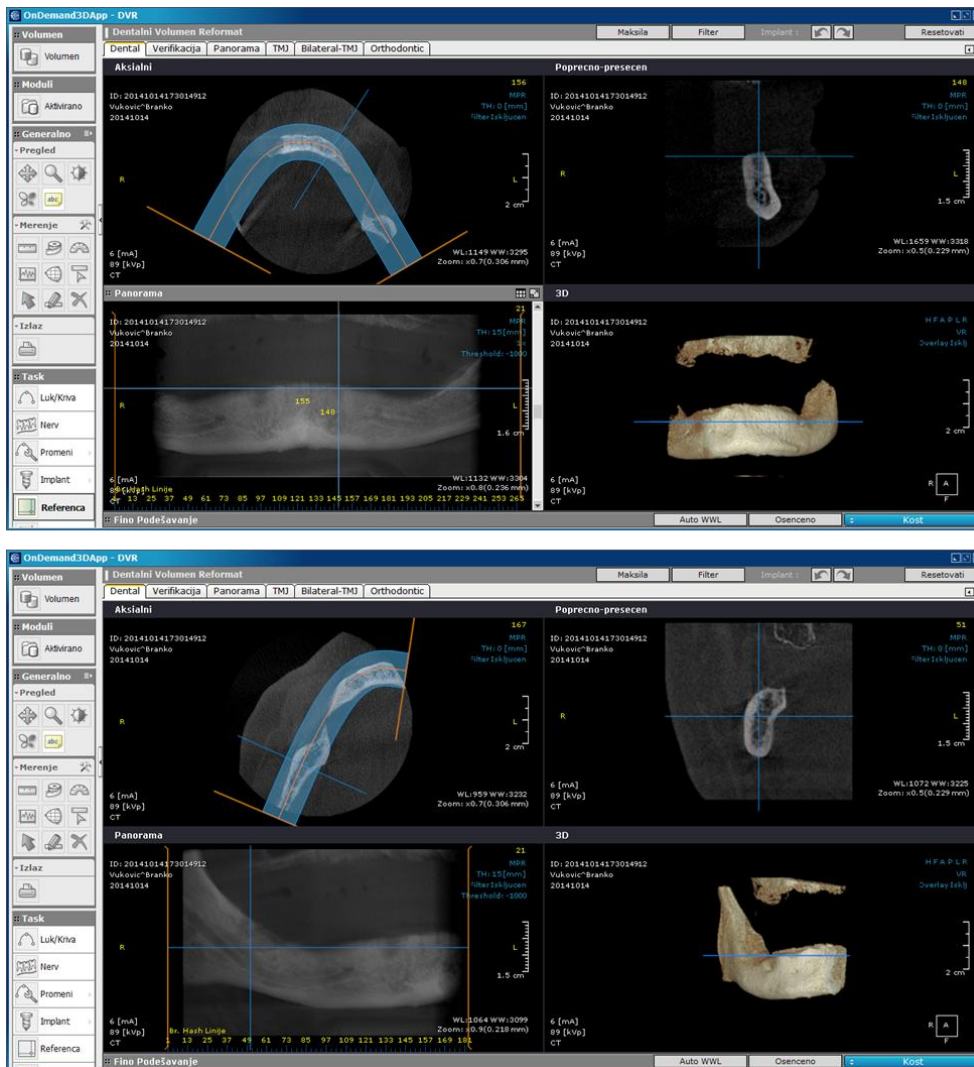
### ***3. 1. Izbor pacijenata i randomizacija***

U istraživanje je uključeno 20 pacijenata oba pola, starosti između 59 i 69 godina. Svi ispitanici su ispunili zadate kriterijume uključenja u studiju:

1. imali su najmanje 18 godina;
2. primali su oralnu antikoagulantnu terapiju, preparate varfarina, u sklopu lečenja svojih osnovnih oboljenja, pri čemu je INR vrednost 1,2 do 2,5 potvrđena jedan čas pre operacije;
3. broj trombocita bio je normalan;
4. prisustvo simetrične krezubosti koja je zahtevala ugradnju najmanje dva dentalna implantata ili bezubost;
5. rezidualni alveolarni greben bio je širok najmanje 5,3 mm i visine najmanje 10 mm;
6. potpisan informisani pristanak.

Kriterijumi isključenja iz studije podrazumevali su postojanje hroničnih oboljenja ili smanjenog mentalnog kapaciteta koji mogu da utiču na mogućnost poštovanja protokola studije, postojanje potrebe za augmentacijom kosti, kao i prisustvo tumora, inflamacije ili prethodne radioterapije u regiji implantacije.

Pogodnost pacijenata za učešće u istraživanju analizirana je korišćenjem anamnestičkih podataka prikupljenih uz pomoć upitnika, kliničkog pregleda i radiografske analize. Raspoloživa količina koštanog tkiva utvrđena je korišćenjem Cranex cone beam CT snimaka (Cranex ® 3D, Soredex, Tuusula, Finska) (slika 4). Korišćen je hirurški stent da bi, s jedne strane bilo omogućeno korektno 3D pozicioniranje implantata, a s druge kako bi se, u slučaju uskog donjeg rezidualnog alveolarnog grebena, predupredila perforacija lingvalne kortikalne lamine koja bi mogla usloviti obilno krvarenje.



**Slika 4. Analiza cone beam CT snimka pacijenta u sklopu planiranja ugradnje implantata**

Svim pacijentima predočene su i druge terapijske mogućnosti, kao i moguće komplikacije implantne procedure, nakon čega su svi ispitanici potpisali informisani pristanak.

Kako bi adekvatno bili pripremljeni za predviđenu ugradnju implantata, svi pacijenti uključeni u istraživanje su upućeni nadležnim kardiolozima koji su, s jedne strane, propisivali protokol preoperativnog ordiniranja OAT, a s druge, dugoročno pratili INR pacijenata. Na osnovu preoperativne pripreme, svih 20 pacijenata je svrstano u dve jednake grupe. U prvoj su bili pacijenti kod kojih je OAT bila kontinuirana, a u drugoj je OAT prekinuta i ordiniran je niskomolekularni heparin. Jedan sat pre zakazane ugradnje implantata pacijentima je proverena INR vrednost i svrstana u jednu od tri kategorije: kategorija I (INR 1,2-1,6), kategorija II (INR 1,6-2,0) i kategorija III (INR 2,0-2,5).

Ukupno 84 implantata uključena su u studiju. Implantantna mesta raspoređena su u svim regijama vilica, kako bi se izbegao region-zavisni uticaj na uspešnost implantantne terapije. Stratifikacija je takođe uključila i vrednosti INR.

Ukupno 84 budućih implantantnih mesta podeljena su u dve grupe:

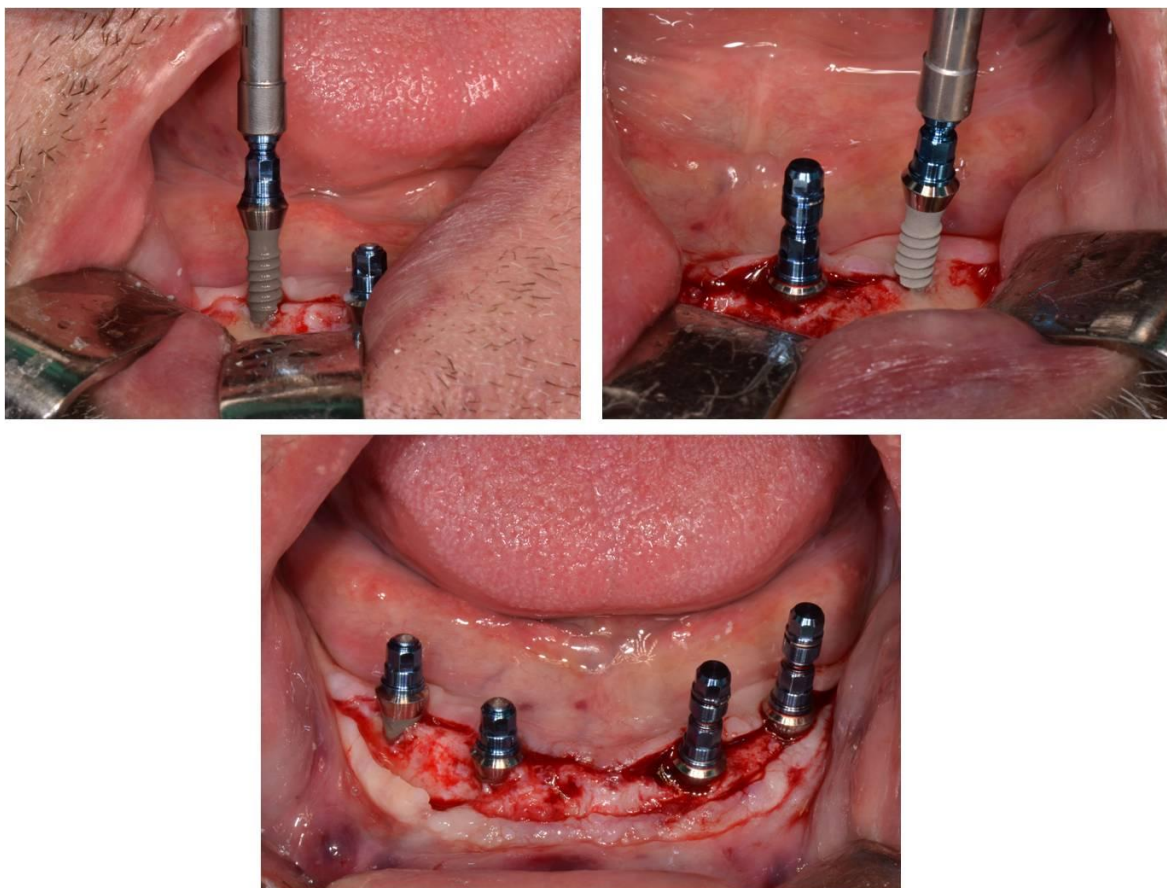
**I grupa:** 42 titanijum-cirkonija implantata dijametra 3,3 mm sa hemijski modifikovanom, umereno hrapavom, hidrofilnom površinom (SLActive, Roxolid) ugrađena su pacijentima na OAT u prethodno preparisana ležišta;

**II grupa:** 42 titanijum-cirkonija implantata dijametra 3,3 mm sa umereno hrapavom, hidrofobnom površinom (SLA, Roxolid) ugrađena su pacijentima na OAT u prethodno formirana ležišta.

### ***3. 2. Hirurški protokol***

Ukoliko je postojala indikacija, pacijentima je jedan čas pre hirurške intervencije ordinirana antibiotska profilaksa (2 g amoksicilina ili 0,6 g klindamicina) (206, 207). Pola sata pre operacije, pacijenti su primili intramuskularno antiedematoznu terapiju koja je podrazumevala 0,008 g deksametazona (Dexason®, Galenika, Beograd, Srbija). Pacijenti su ispirali usta jedan minut preoperativno, koristeći 15 ml rastvora hlorheksidin glukonata koncentracije 0,12 % (Peridex ®, 3M, St Paul, Minesota).

Lokalni anestetički rastvor korišćen prilikom hirurške intervencije sadržao je 4 % artikain hidrohlorid sa adrenalin hidrohloridom 0,001 mg/ ml (Septanest ® SP, Septodont, Saint-Maur-des-Fossés, Francuska). Učinjena je incizija sredinom alveolarnog grebena sa ekstenzijom kroz sulkuse susednih zuba, nakon čega je odignut bukalni i oralni režanj pune debljine. Ležišta za implantate preparisana su striktno pridržavajući se protokola koji je preporučio proizvođač, uz upotrebu borera rastućeg dijametra (Institut Straumann AG, Basel, Švajcarska). U ukupno 84 ispreparisanih ležišta ugrađeno je 42 TiZr implantata 3,3 x 10 mm sa SLActive površinom (Standard Plus Roxolid ®, Institut Straumann AG, Basel, Švajcarska) i 42 TiZr implantata 3,3 x 10 mm sa SLA površinom (Standard Plus Roxolid®, Institut Straumann AG, Basel, Švajcarska), i to po sledećem principu: 42 SLActive i 42 SLA implantata u ležišta pacijenata na oralnoj antikoagulantnoj terapiji (G I i G II, respektivno). Najmanje jedan implantat slučajno izabrane grupe ugrađen je na jednu stranu vilice, dok je na drugu stranu bio ugrađen implantat preostale grupe, shodno *split-mouth* dizajnu studije (slika 5).



**Slika 5. Ugradnja implantata u regijama drugih sekutića i prvih pretkutnjaka, prema *split-mouth* dizajnu studije**

Hirurška rana primarno je zatvorena pojedinačnim šavovima.

Pacijenti kod kojih je uspostavljena hemostaza otpušteni su kući istoga dana uz preporučeni dijetetsko-higijenski režim i postoperativnu medikaciju. Savetovano im je da koriste hladne obloge spolja, kao i da u slučaju postoperativnih bolova uzimaju preparate paracetamola pošto je pokazano da oni nemaju ili imaju ograničene efekte na koagulaciju krvi (208-210). Ukoliko je pacijent zbog postoperativnih bolova uzimao tokom tri uzastopna dana više od 2 g paracetamola tokom 24 h, preporučena je provera vrednosti INR tri do pet dana nakon uzete prve doze paracetamola (30, 35). Antibiotički režim

podrazumevao je ordiniranje 1,5 g amoksicilina (1,8 g klindamicina u slučaju alergije na penicilin) podeljeno u tri dnevne doze tokom pet dana. Upotreba određenih antibiotika, kao što su cefalosporini, makrolidi i hinoloni, nije bila preporučena s obzirom na njihov potencijal da utiču na koagulacionu kaskadu (8, 15, 80, 211).

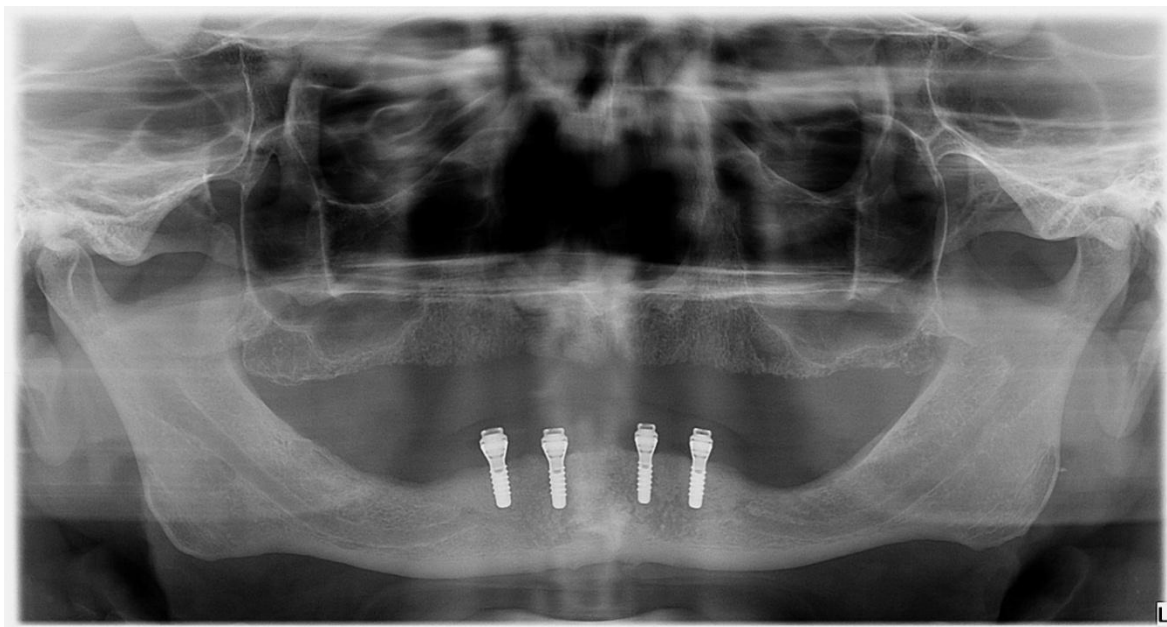
Kontrolni pregledi su bili obavljani prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana. Konci su uklonjeni sedam dana nakon operacije.

Tri meseca nakon ugradnje implantata pacijenti su upućivani na Klinikum za stomatološku protetiku gde su im urađene trajne protetske nadoknade.

### ***3. 3. Praćenje opstanka implantata i uspešnosti implantantne terapije***

Opstanak implantata je definisan kao prisustvo implantata na mestu ugradnje u momentu opservacije. Uspešnost implantantne terapije procenjena je šest nedelja, četiri i dvanaest meseci nakon ugradnje, na osnovu ranije predloženih kriterijuma (212) (slika 6):

1. odsustvo perzistentnih subjektivnih tegoba (bol, osećaj stranog tela, dizestezija);
2. odsustvo rekurentne periimplantantne infekcije sa supuracijom;
3. odsustvo mobilnosti;
4. odsustvo kontinuiranog rasvetljenja oko implantata.



**Slika 6. Kontrolni ortopantomogram pacijenta godinu dana nakon ugradnje implantata**



### ***3. 4. Merenje stabilnosti implantata***

Vrednosti rezonantne frekvencije (resonance frequency analysis- RFA) izmerene su aparatom Ostell Mentor<sup>®</sup> (Integration Diagnostics, Göteborg, Švedska) (slika 7), neposredno po ugradnji implantata (polazna vrednost), a potom nedeljno prvih šest sedmica, kao i mesečno, do trećeg postoperativnog meseca.



**Slika 7. Aparat za merenje stabilnosti implantata Ostell Mentor<sup>®</sup>**

Ručno držana sonda magnetski je stimulisala prenosnik zašrafljen za unutrašnji navoj implantata. Tokom postoperativnog perioda, sulkus former je bio uklanjan kako bi se prenosnik pričvrstio za implantat. Registrovane su dve vrednosti RFA za svaki implantat, pri čemu je beležena prosečna vrednost registrovanih koeficijenata stabilnosti implantata (ISQ). Sonda je držana upravno na liniju vilice za jedno merenje i paralelno s njom za drugo (slika 8).

Ishodišna varijabla bila je stabilnost implantata izražena u ISQ jedinicama (Implant Stability Quotient), koje variraju od jedan (niska stabilnost) do 100 (visoka stabilnost).



**Slika 8. Merenje stabilnosti implantata**

### ***3. 5. Klinička evaluacija zarastanja periimplantantnog mekog tkiva***

Parametri zarastanja periimplantantnog mekog tkiva (155) praćeni su nedeljno od treće do šeste postoperativne sedmice, potom trećeg, šestog i dvanaestog meseca od operacije, na sledeći način:

#### ***3. 5. 1. Krvarenje na provokaciju (BOP) (slika 9)***

*Vrednost*

- 0 Bez krvarenja nakon prolaska parodontalne sonde duž ivice mukoze, uz implant
- 1 Vidljivo izolovano tačkasto krvarenje
- 2 Krv formira konfuentnu crvenu liniju duž ivice mukoze
- 3 Jako ili profuzno krvarenje



**Slika 9. Krvarenje na provokaciju - ocena 2**

### **3. 5. 2. Modifikovani plak indeks (mPI) (slika 10)**

#### *Vrednost*

- 0 Nema plaka
- 1 Izolovani tačkasti plak na cervikalnoj ivici
- 2 Plak vidljiv golim okom
- 3 Obilje mekih naslaga



**Slika 10. Procenjivanje modifikovanog plak indeksa- ocena 2**

**3. 5. 3. Dubina periimplantantnog sondiranja (DPS)** registrovana je laganim plasiranjem parodontalne sonde u periimplantantni sulkus, na mezijalnom, distalnom, vestibularnom i oralnom aspektu svakog implantata. Zabeležena je prosečna vrednost dubine sondiranja za svaki implantat (slika 11).

Ishodišne varijable bile su vrednosti BOP i mPI, kao i dubina periimplantantnog sondiranja (mm).



**Slika 11. Dubina periimplantantnog sondiranja- parodontalna sonda plasirana u periimplantantni sulkus**

### ***3. 6. Praćenje postoperativih komplikacija***

Pacijenti su nakon operacije kontrolisani prvog, trećeg i sedmog dana. Tom prilikom zabeleženi su podaci o eventualno prisutnim postoperativnim komplikacijama u vidu krvarenja i hematoma. Za evaluaciju postoperativnog krvarenja korišćeni su prethodno definisani parametri (80):

- 0 nije ga bilo;
- 1 blago krvarenje sa ivica mukoperiostalnog reznja (iskontrolisano površinskom tamponadom);
- 2 umereno krvarenje uz stvaranje većin ugrušaka u operisanoj regiji (primenjene dodatne mere lokalne hemostaze);
- 3 ozbiljno krvarenje (zahtevalo dalje stacionarno lečenje).

### ***3. 7. Statistička analiza***

Podaci su analizirani korišćenjem softverskog paketa *R-Project: R Core Team 2014* software (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija). Implantat je posmatran kao jedinica analize. Podaci dobijeni od 84 implanata predstavljeni su putem deskriptivne statistike (srednja vrednost, medijana, maksimum, minimum, standardna devijacija). Uticaj površine implantata na ishodišne varijable (stabilnost implantata i parametri mekog periimplantantnog tkiva) analiziran je pomoću Kolmogorov–Smirnov test and  $\chi^2$  test. U razmatranju vrednosti INR, kao i uočenih postoperativnih komplikacija, pacijent je posmatran kao jedinica analize. Podaci o INR vrednostima dobijeni od 20 pacijenata predstavljeni su putem deskriptivne statistike (srednja vrednost, medijana, maksimum, minimum, standardna devijacija, 95 % interval poverenja). Razmatran je uticaj protokola preoperativne pripreme pacijenata na vrednosti INR (Kruskal-Wallis test, Wilcoxon test). Korelacija protokola preoperativne pripreme pacijenta na javljanje pojedinih postoperativnih komplikacija, analizirana je korišćenjem koeficijenata korelacije (Pearson correlation, Kendall correlation, Spearman correlation). Verovatnoće javljanja pojedinih postoperativnih komplikacija između prvog i trećeg, tj. trećeg i sedmog dana, analizirane su matricama verovatnoće prelaza. Statistička značajnost bila je postavljena na  $p < 0,05$ .

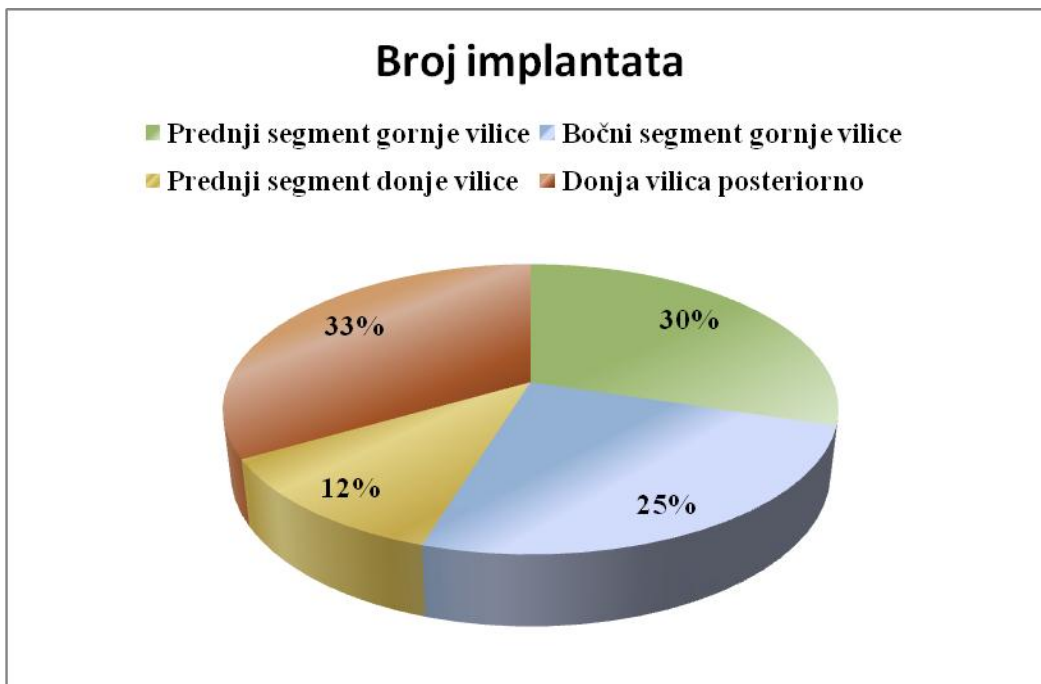
## ***4. Rezultati***



#### 4.1. Podaci o pacijentima i ugrađenim implantatima

U istraživanju je učestvovalo 20 pacijenata, oba pola (16 muškaraca i četiri žene), prosečne starosti 63,8 godina.

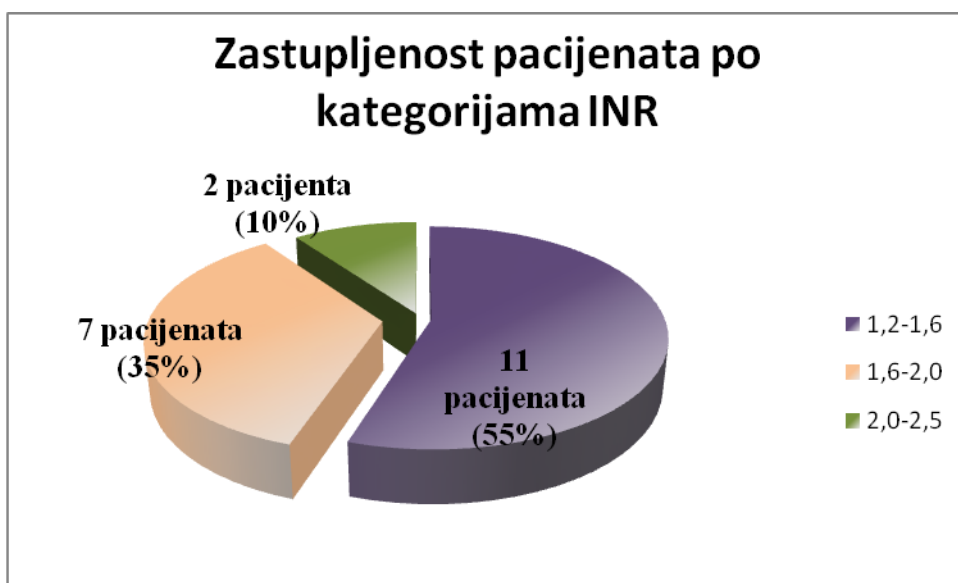
Pacijentima su ukupno ugrađena 84 implantata u svim regijama gornje i donje vilice. Ugrađeno je 46 implantata u gornju vilicu (25 u prednje, a 21 u bočne segmente), dok je u donju vilicu plasirano 38 implantata (10 u prednju, a 28 u bočnu regiju) (slika 12). Po pacijentu je ugrađeno između dva i osam implantata, shodno *split-mouth* dizajnu studije i postavljenim protetskim indikacijama.



Slika 12. Procentualna zastupljenost ugrađenih implantata u regijama vilica

## 4. 2. INR

Vrednosti INR, potvrđene jedan čas uoči hirurške intervencije, kretale su se između 1,2 i 2,2. Jedanaest pacijenata su, po vrednostima INR, svrstani u kategoriju I, dok je u kategorijama II i III bilo sedam, odnosno dva pacijenta (slika 13).



**Slika 13. Zastupljenost pacijenata po kategorijama INR**

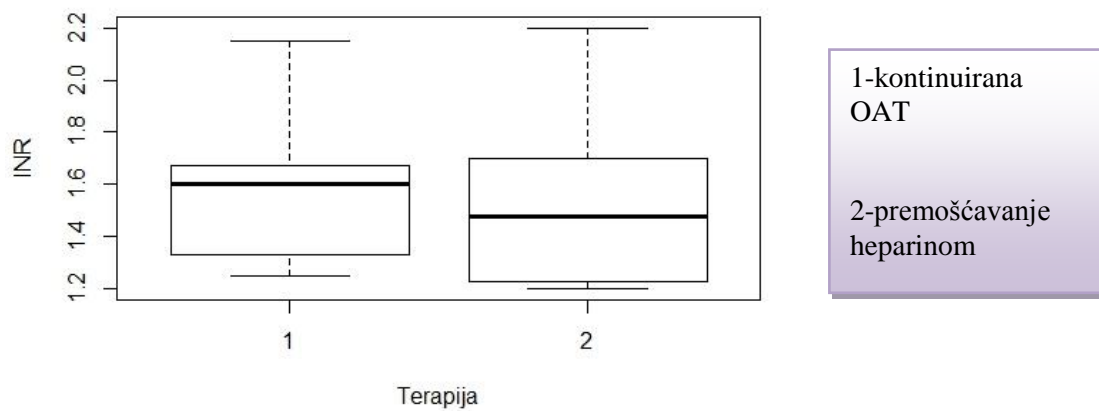
Tabela 1 prikazuje podatke iz deskriptivne statistike za svih 20 pacijenata, kako nevezano od primenjene preoperativne pripreme, tako i u odnosu na odgovarajući protokol uoči hirurške intervencije. U slučaju 10 pacijenata, OAT je uoči operacije bila neprekinuta, dok je kod drugih 10 pacijenata ona bila diskontinuirana i antikoagulantni efekat premošćen je ordiniranjem niskomolekularnog heparina. Srednje, kao i medijalne vrednosti INR su u obe grupe, sa kontinuiranom OAT i heparinom, bile približne. Nije dokazana statistički značajna razlika vrednosti INR u odnosu na primenjeni protokol preoperativne pripreme pacijenata (Kruskal-Wallis,  $p=0,73$ ; Wilcoxon,  $p=0,76$ ) (slika 14).

**Tabela 1. Deskriptivna statistika za INR vrednosti pacijenata**

---

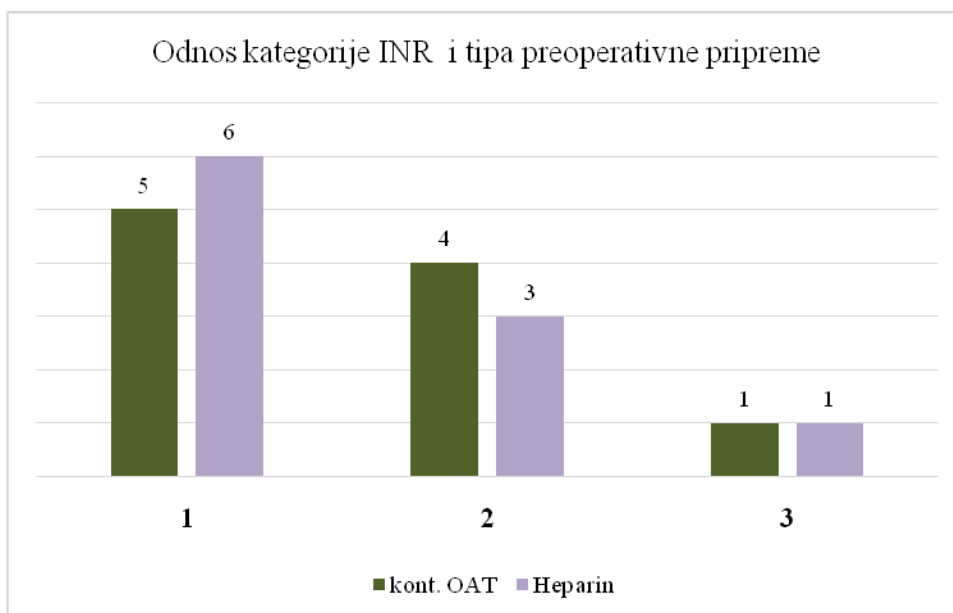
	<b>br</b>	<b>Srednja vrednost</b>	<b>Standardna devijacija</b>	<b>Medijana</b>	<b>Maksimum</b>	<b>Minimum</b>	<b>95% interval poverenja</b>
<b>INR- nezavisno od preoperativne pripreme</b>	<b>20</b>	<b>1,57</b>	<b>0,31</b>	<b>1,54</b>	<b>2,20</b>	<b>1,20</b>	<b>0,14</b>
<b>INR- preoperativna priprema (kontinuirana OAT)</b>	<b>10</b>	<b>1,59</b>	<b>0,27</b>	<b>1,60</b>	<b>2,15</b>	<b>1,25</b>	<b>0,19</b>
<b>INR- preoperativna priprema (heparin)</b>	<b>10</b>	<b>1,56</b>	<b>0,34</b>	<b>1,48</b>	<b>2,20</b>	<b>1,20</b>	<b>0,24</b>

---



**Slika 14. Medijalne vrednosti INR u dve grupe pacijenata, sa različitim protokolima preoperativne pripreme**

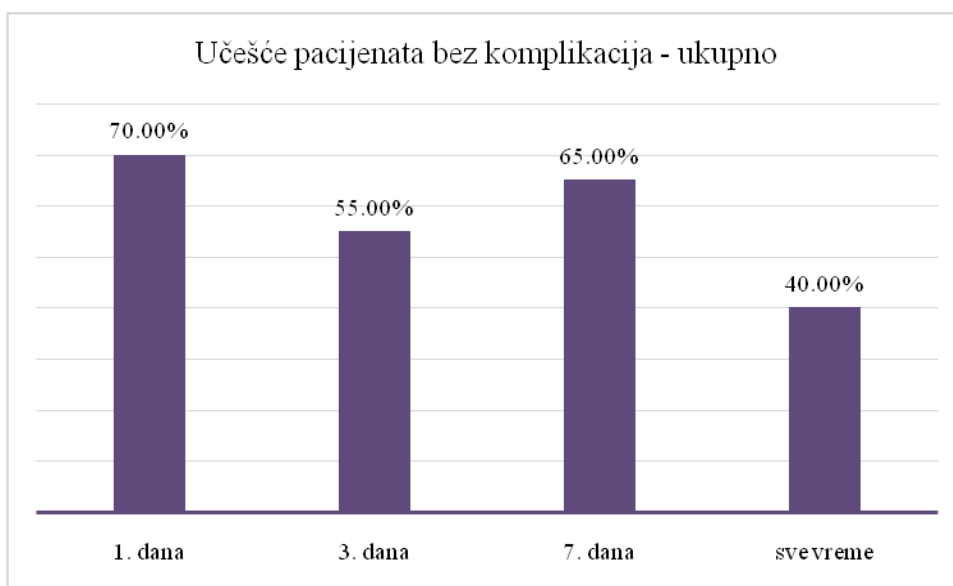
Po kategorijama vrednosti INR približno podjednako bila su zastupljena oba protokola preoperativne pripreme pacijenata, kontinuirana OAT i premošćavanje niskomolekularnim heparinom (slika 15).



**Slika 15. Broj pacijenata sa određenim tipom preoperativne pripreme u svakoj od kategorija INR**

### ***4. 3. Postoperativne komplikacije***

Prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana veći procenat pacijenata bio je bez zapaženih postoperativnih komplikacija dok se 40 % njih tokom čitavog perioda opservacije nije suočilo ni sa jednom komplikacijom (slika 16).



**Slika 16. Procentualna zastupljenost pacijenata bez postoperativnih komplikacija tokom sedam dana opservacije**

Tabela 2 sumira postoperativne komplikacije, tj. krvarenje i hematome zabeležene kod pacijenata tokom prve nedelje nakon ugradnje implantata. Dvadeset četiri sata po operaciji tri pacijenta su imala blago krvarenje koje je jednostavno iskontrolisano površinskom tamponadom. Istovremeno, u dva slučaja uočeno je umereno postoperativno krvarenje, što je zahtevalo postavljanje dodatnih hirurških šavova. Prilikom sledećeg kontrolnog pregleda zakazanog za treći dan nakon operacije, krvarenje je zapaženo kod ista dva pacijenta koja su prethodni put imala umereno krvarenje, s tim što je ovoga puta kod jednog uočeno blago, dok se kod drugog zadržalo umereno postoperativno krvarenje. Sedmog dana nakon implantacije uklonjeni su hirurški šavovi kada je kod jednog pacijenta primećeno blago krvarenje.

Kao što i tabela pokazuje, postoperativni hematomi su se uglavnom javljali trećeg dana po hirurškom zahvatu trajajući do uklanjanja šavova. Izuzetak je bio jedan pacijent kod koga je već prvog dana po ugradnji bio vidljiv intraoralni hematom u anteriornim segmentima poda usne duplje (slika 17).

**Tabela 2. Postoperativne komplikacije u prvoj sedmici nakon ugradnje implantata**

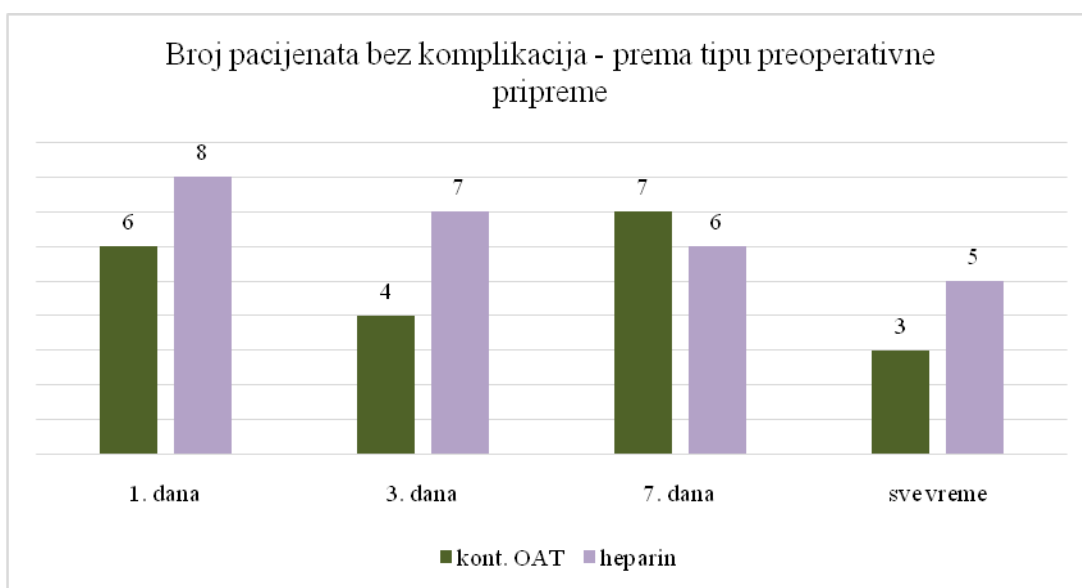
	Postoperativno krvarenje (broj pacijenata)				Hematomi (broj pacijenata)	
	Bez krvarenja	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Da	Ne
<b>Dan 1.</b>	15	3	2	/	1	19
<b>Dan 3.</b>	18	1	1	/	7	13
<b>Dan 7.</b>	19	1	/	/	6	14



**Slika 17. Umereni podjezični hematom vidljiv 24 h nakon ugradnje četiri implantata u prednjim segmentima donje vilice**



Na slici 18 prikazan je broj pacijenata kod kojih nije bilo postoperativnih komplikacija tokom opservacionog perioda u odnosu na primenjeni protokol preoperativne pripreme. Analizom korelacije vrednosti INR i protokola preoperativne pripreme pacijenata pokazano je odsustvo pomenute korelacije s obzirom da su vrednosti odgovarajućih koeficijenata korelacije bile bliske 0 (Pearson correlation = 0,052, Kendall correlation = 0,066, Spearman correlation = 0,078).



**Slika 18. Zastupljenost oba tipa preoperativne pripreme kod pacijenata bez postoperativnih komplikacija**

Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg postoperativnog dana, nevezano za primenjeni protokol preoperativne pripreme pacijenata, prikazan je u tabelama 3 i 4. Podaci iskazani u tabeli 3 u procentima pokazuju verovatnoću prelaska komplikacije prisutne prvog dana nakon operacije (red) u komplikaciju (kolona) trećeg dana posle ugradnje implantata.

Uočava se da ukoliko su bili bez bilo kakve komplikacije prvog dana, 72 % pacijenata nisu imali niti jednu komplikaciju ni trećeg dana po ugradnji implantata, dok je kod manje od 30 % bio uočljiv hematoma. Međutim, ako je prvog dana po operaciji uočeno blago krvarenje, kod dve trećine pacijenata ono je prešlo u hematoma do trećeg postoperativnog dana, a kod preostale trećine nije primećena bilo kakva komplikacija. Pacijenti kod kojih je prvog dana zapaženo umereno postoperativno krvarenje, na narednom kontrolnom pregledu trećeg dana u 50 % slučajeva su i dalje imali krvarenje iste ozbiljnosti, dok je kod 50 % primećeno smanjenje intenziteta zapažene komplikacije, u vidu blagog krvarenja. Ukoliko je na prvom kontrolnom pregledu uočen hematoma, on je izvesno bio prisutan i trećeg postoperativnog dana.

**Tabela 3. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg postoperativnog dana, bez obzira na primenjeni preoperativni protokol**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematoma
Bez komplikacija	71.43%	0.00%	0.00%	0.00%	28.57%
Blago krvarenje	33.33%	0.00%	0.00%	0.00%	66.67%
Umereno krvarenje	0.00%	50.00%	50.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematoma	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

Slično, procentualne vrednosti u tabeli 4 iskazuju verovatnoću prelaska komplikacije prisutne trećeg postoperativnog dana (red) u komplikaciju (kolona) sedmog dana nakon ugradnje implantata. Može se primetiti smanjenje izgleda (u odnosu na period između prvog i trećeg dana) da pacijenti bez komplikacija trećeg dana imaju uočljiv hematom na kraju opservacionog perioda (18 %), dok je izvestan bio prelazak blagog, tj. umerenog krvarenja trećeg dana u stanje bez komplikacija, odnosno u blago krvarenje sedmog postoperativnog dana. Nešto je bila veća mogućnost zadržavanja hematoma do sedmog dana po implantaciji (57 %), ukoliko je bio uočljiv i na prethodnom kontrolnom pregledu.

**Tabela 4. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između trećeg i sedmog postoperativnog dana, bez obzira na primenjeni preoperativni protokol**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematom
Bez komplikacija	81.82%	0.00%	0.00%	0.00%	18.18%
Blago krvarenje	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Umereno krvarenje	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematom	42.86%	0.00%	0.00%	0.00%	57.14%

U odnosu da li je u sklopu preoperativne pripreme pacijentima određena kontinuirana OAT ili je ordinirano premošćavanje heparinom, verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg, tj. trećeg i sedmog postoperativnog dana, prikazane su tabelarno. U grupi pacijenata na neprekinutoj OAT, verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg postoperativnog dana iskazane su u procentima (tabela 5).

Primećuje se podjednaka verovatnoća da pacijent bez komplikacija prvog dana ostane bez postoperativnih neželjenih pojava i nastanka hematoma do trećeg postoperativnog dana. Uočeno blago krvarenje prvog postoperativnog dana u dve trećine slučajeva prešlo je u hematom do sledećeg kontrolnog pregleda, dok su se kod preostale trećine izgubili svi znaci postoperativnih komplikacija.

**Tabela 5. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg postoperativnog dana u grupi pacijenata na kontinuiranoj OAT**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematom
Bez komplikacija	50.00%	0.00%	0.00%	0.00%	50.00%
Blago krvarenje	33.33%	0.00%	0.00%	0.00%	66.67%
Umereno krvarenje	0.00%	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematom	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

U tabeli 6 procentualno je iskazana verovatnoća prelaska komplikacije prisutne trećeg postoperativnog dana (red) u komplikaciju (kolona) sedmog dana nakon ugradnje implantata kod pacijenata na kontinuiranoj OAT. Uočava se da je verovatnoća zadržavanja nalaza bez komplikacija bila 100 % između trećeg i sedmog postoperativnog dana. Isti izgledi primećeni su i za prelazak umerenog u blago postoperativno krvarenje. Kod 60 % pacijenata kod kojih je trećeg dana bio vidljiv hematoma, na kraju perioda praćenja nije bilo komplikacija, dok se kod preostalih 40 % pacijenata još uvek mogao uočiti hematoma sedmog dana po ugradnji implantata.

**Tabela 6. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između trećeg i sedmog postoperativnog dana u grupi pacijenata na kontinuiranoj OAT**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematoma
Bez komplikacija	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Blago krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Umereno krvarenje	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematoma	60.00%	0.00%	0.00%	0.00%	40.00%

U grupi pacijenata kojima je, u sklopu preoperativne pripreme ordiniran heparin, verovatnoća nastanka (izražena u procentima) pojedinih komplikacija između prvog i trećeg dana po ugradnji implantata prikazana je u tabeli 7. Pacijenti koji su prvog dana po ugradnji implantata bili bez komplikacija, imali su daleko veću verovatnoću da isti nalaz bude i na sledećem kontrolnom pregledu (88 %), nego da im se do trećeg postoperativnog dana razvije hematoma (12 %). Umereno krvarenje prvog dana je izvesno prelazilo u blago do narednog kontrolnog pregleda, dok je hematoma vidljiv 24 h po ugradnji implantata sa verovatnoćom od 100 % perzistirao do trećeg postoperativnog dana.

**Tabela 7. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg postoperativnog dana u grupi pacijenata kojima je ordiniran heparin**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematoma
Bez komplikacija	87.50%	0.00%	0.00%	0.00%	12.50%
Blago krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Umereno krvarenje	0.00%	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematoma	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

Tabela 8 procentualno prikazuje verovatnoću prelaska komplikacije prisutne trećeg postoperativnog dana (red) u komplikaciju (kolona) sedmog dana postoperativno kod pacijenata kod kojih je primenjeno premošćavanje heparinom. Primećena je veća verovatnoća zadržavanja nalaza bez komplikacija između trećeg i sedmog postoperativnog dana (71 %), nego prelaska u hematom (29 %). Blago krvarenje zapaženo trećeg dana izvesno je prestalo do naredne kontrole, gde je zabeleženo stanje bez postoperativnih komplikacija. Hematom koji se mogao primetiti trećeg dana po ugradnji implantata s verovatnoćom od 100 % bio je uočen i na kraju opservacionog perioda.

**Tabela 8. Verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između trećeg i sedmog postoperativnog dana u grupi pacijenata kojima je ordiniran heparin**

	Bez komplikacija	Blago krvarenje	Umereno krvarenje	Ozbiljno krvarenje	Hematom
Bez komplikacija	71.43%	0.00%	0.00%	0.00%	28.57%
Blago krvarenje	100.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Umereno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Ozbiljno krvarenje	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
Hematom	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	100.00%

#### ***4. 4. Opstanak implantata i uspeh implantacije***

Tokom prve godine od ugradnje, nijedan od 84 implantata nije morao biti eksplantiran, što je rezultiralo maksimalnom stopom opstanka od 100 %. Isti procenat je zabeležila i uspešnost implantacije, s obzirom da je svih 84 implantata ispunilo unapred postavljene kriterijume uspeha implantacije.

#### ***4. 5. Stabilnost implantata***

Tabela 9 prikazuje deskriptivnu statističku analizu za stabilnost implantata. Po ugradnji implantata, srednja ISQ vrednost bila je  $70,65 \pm 6,45$  i  $72,61 \pm 7,32$  u G I i G II respektivno, što ukazuje na visoke vrednosti primarne stabilnosti. U narednom periodu, u prvoj i drugoj nedelji nakon ugradnje u obe grupe zabeleženo je smanjenje vrednosti ISQ, međutim bez statističke značajnosti (tabela 9, slike 19 i 20). Dalji pad stabilnosti implantata nastavio se do treće postoperativne nedelje, pri čemu je u obe grupe bio statistički značajan između druge i treće nedelje (G I, KS test, p-vrednost = 0.003, test statistika  $D=0.4$ ; G II, KS test, p = 0.023, test statistika  $D = 0.342$ ) (slike 19 i 20). Počev od treće postoperativne nedelje, ISQ vrednosti su postepeno rasle sve do trećeg meseca po ugradnji implantata kada su se i stabilizovale ( $67.70 \pm 3.23$  i  $67.37 \pm 3.54$  u G I i G II respektivno) (tabela 9). Nakon treće postoperativne nedelje, u obe ispitivane grupe više nije bilo statistički značajnih razlika u stabilnosti implantata u bilo kom momentu posmatranja.

U G I sa SLActive implantatima od treće postoperativne nedelje vrednosti sekundarne stabilnosti implantata statistički značajno su se razlikovale od primarne stabilnosti zabeležene neposredno po implantaciji (KS test, test statistika D je varirala između 0,17 i 0,51, p < 0,05). U trećoj nedelji je uočen statistički značajan pad ISQ vrednosti u odnosu na početne vrednosti, da bi u daljem periodu praćenja stabilnost

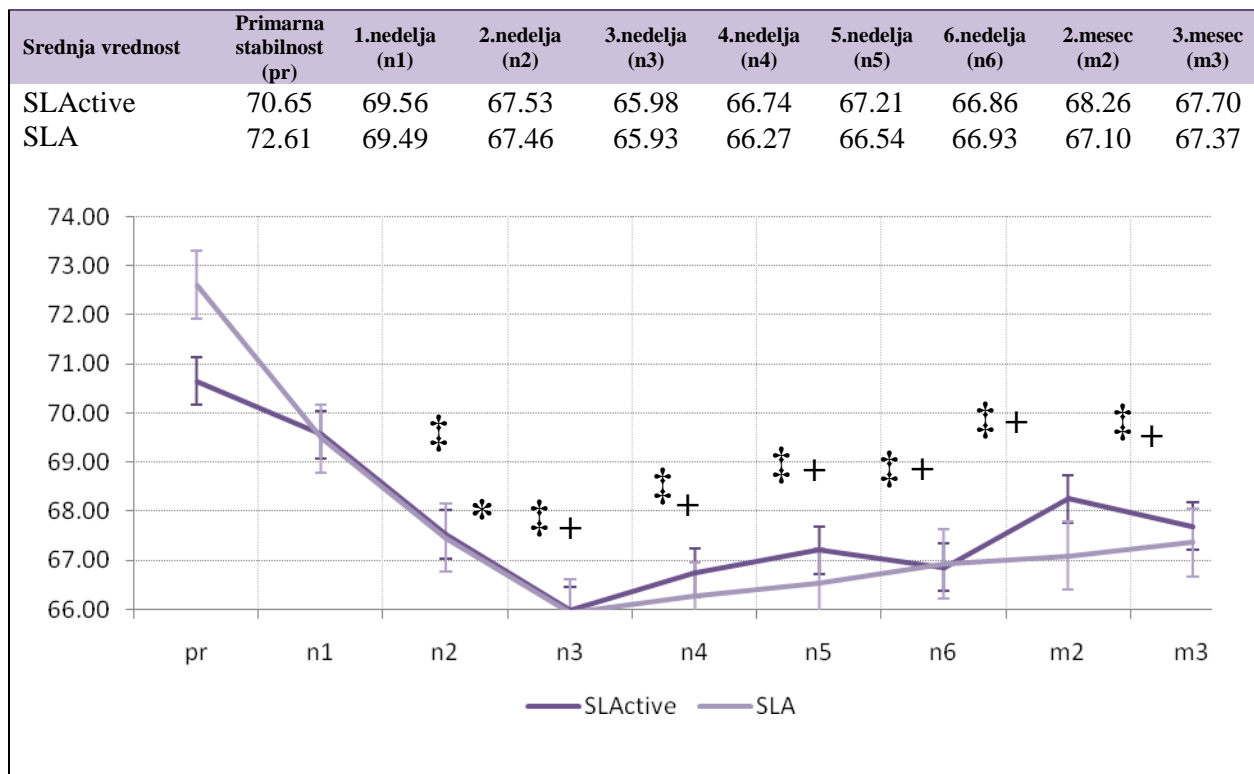


implantata i dalje bila značajno manja u odnosu na primarnu stabilnost, uprkos postepenom rastu ISQ sve do trećeg postoperativnog meseca. Slična zapažanja su bila i u G II (KS test, test statistika D je varirala između 0,31 i 0,56,  $p < 0,05$ ), s tim što je statistički značajno smanjenje stabilnosti implantata u odnosu na početne vrednosti zabeleženo od druge postoperativne sedmice.

Tokom celog opservacionog perioda, nisu zabeležene statistički značajne razlike u ISQ vrednostima između G I i G II (KS test; p vrednosti su bile između 0,19 i 1,00; test statistika D bila je u opsegu od 0,06 do 0,24) (slike 19 i 20).

**Tabela 9. Deskriptivna statistika za primarnu i sekundarnu stabilnost implantata**

	br	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Medijana	Maksimum	Minimum
<b>Primarna stabilnost</b>						
SLActive	42	70.65	6.45	71.00	81.00	58.00
SLA	42	72.61	7.32	74.00	82.00	52.00
<b>1. nedelja</b>						
SLActive	42	69.56	5.99	71.00	81.00	57.00
SLA	42	69.49	6.23	70.00	81.00	53.00
<b>2. nedelja</b>						
SLActive	42	67.53	8.00	70.00	81.00	43.00
SLA	42	67.46	6.92	70.00	81.00	52.00
<b>3. nedelja</b>						
SLActive	42	65.98	5.32	66.00	78.00	52.00
SLA	42	65.93	4.89	66.00	75.00	52.00
<b>4. nedelja</b>						
SLActive	42	66.74	5.22	67.00	78.00	52.00
SLA	42	66.27	4.25	65.00	74.00	55.00
<b>5. nedelja</b>						
SLActive	42	67.21	4.52	68.00	73.00	53.00
SLA	42	66.54	4.41	66.00	76.00	56.00
<b>6. nedelja</b>						
SLActive	42	66.86	4.68	68.00	74.00	52.00
SLA	42	66.93	4.24	67.00	76.00	57.00
<b>2. mesec</b>						
SLActive	42	68.26	4.50	68.00	75.00	59.00
SLA	42	67.10	4.40	67.00	75.00	60.00
<b>3. mesec</b>						
SLActive	42	67.70	3.23	68.00	73.00	59.00
SLA	42	67.37	3.54	67.00	74.00	60.00

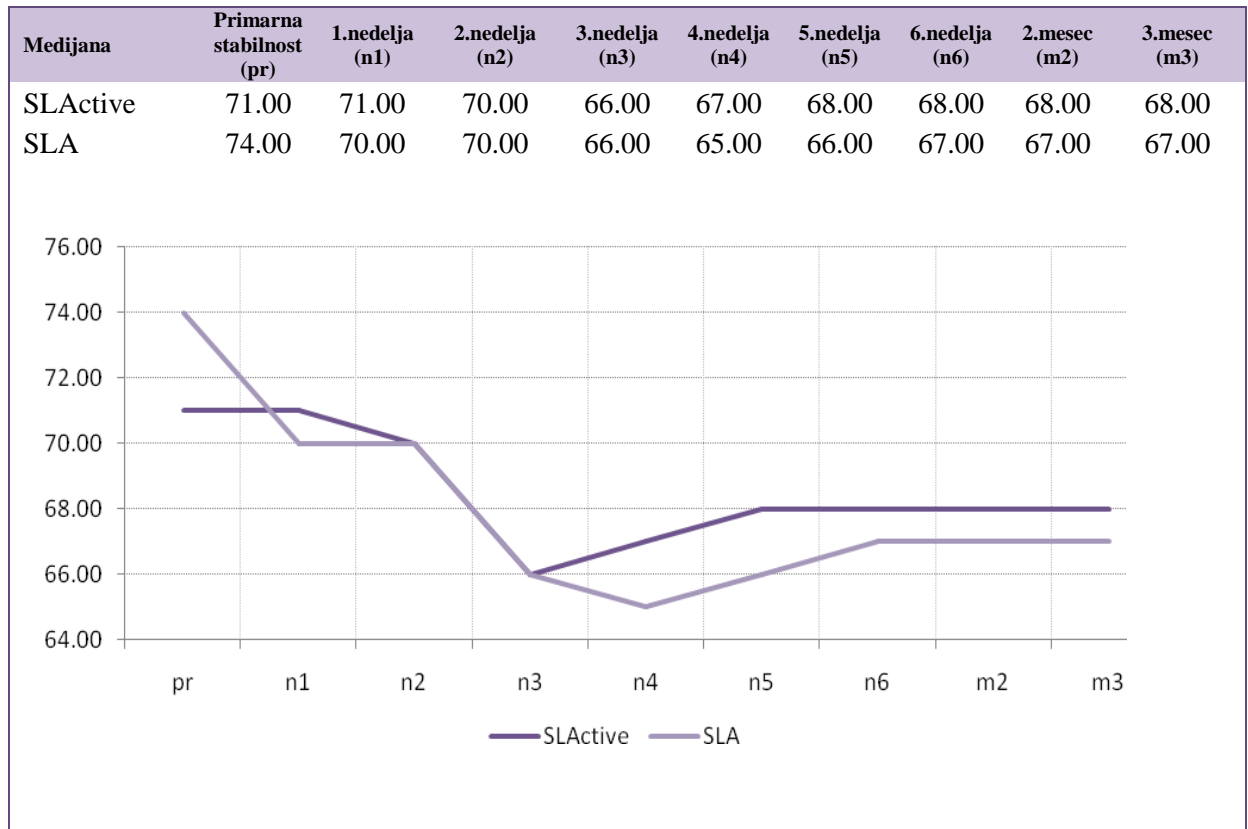


**Slika 19. Srednje vrednosti stabilnosti implantata za SLActive i SLA**

\* Statistički značajan pad ISQ između druge i treće postoperativne nedelje u obe grupe.

† Statistički značajne razlike ISQ vrednosti u grupi sa SLActive implantatima u odnosu na ostvarenu primarnu stabilnost.

‡ Statistički značajne razlike ISQ u grupi sa SLA implantatima u odnosu na vrednosti primarne stabilnosti.



**Slika 20. Medijalne vrednosti stabilnosti implantata za SLActive i SLA**

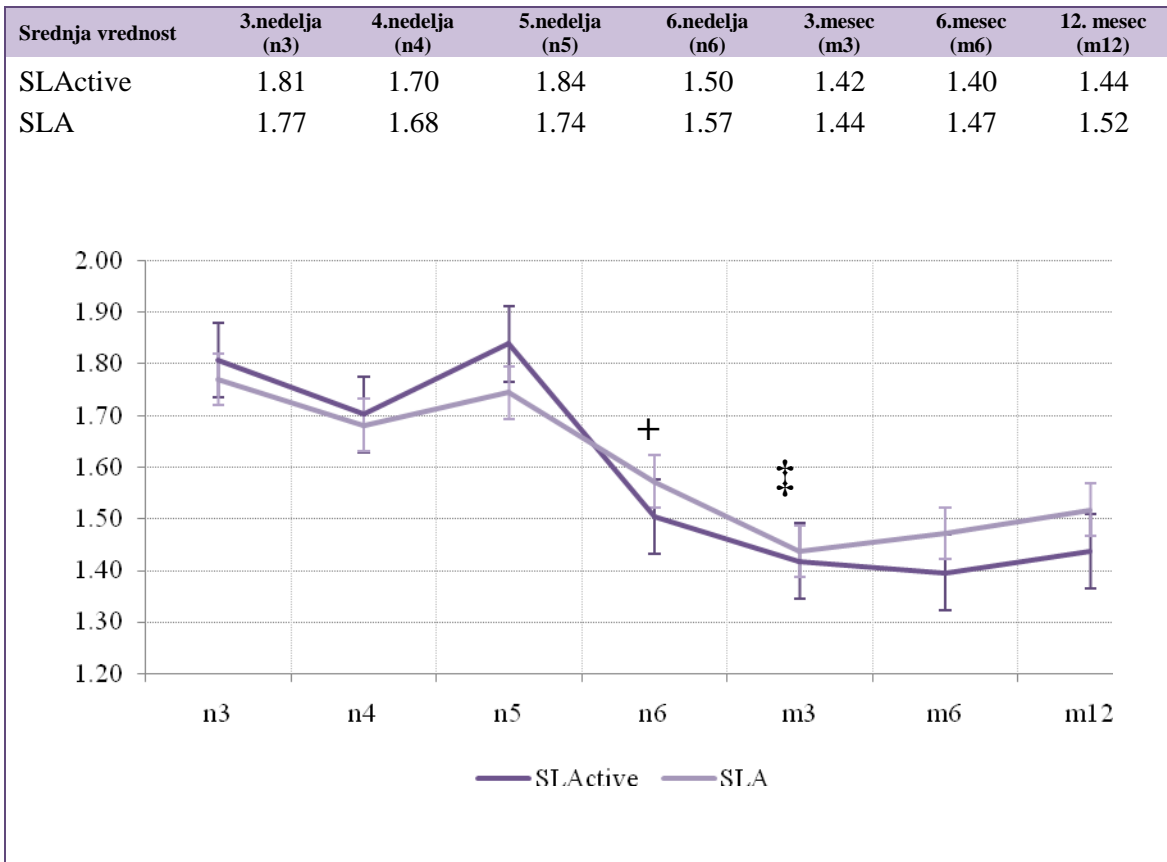
#### ***4. 6. Dubina periimplantantnog sondiranja (DPS)***

U tabeli 10 sumirani su podaci iz deskriptivne statističke analize za dubinu periimplantantnog sondiranja. U G I sa SLActive implantatima nije bilo statistički značajnih razlika u dobijenim vrednostima dubine sondiranja između susednih perioda, izuzev između pete i šeste postoperativne nedelje kada je zabeležen značajan pad DPS (KS test, test statistika D je varirala između 0,14 i 0,44,  $p=0,001$ ). U G II sa SLA implantatima statistički značajan pad vrednosti dubine periimplantantnog sondiranja primećen je između šeste nedelje i trećeg meseca nakon ugradnje implantata (KS test, test statistika D je varirala između 0,13 i 0,33,  $p=0,02$ ), dok između drugih opservacionih momenata nije bilo značajnih razlika.

Tokom jednogodišnjeg praćenja, nisu primećene statistički značajne razlike u DPS vrednostima između G I i G II ( KS test; p vrednost je bila u opsegu od 0,26 do 0,98; test statistika D je bila između 0,09 i 0,22) (slika 21). Slika 22 ilustruje medijalne vrednosti DPS-a u određenim vremenskim trenucima posmatranja.

**Tabela 10. Deskriptivna statistika za dubinu periimplantantnog sondiranja**

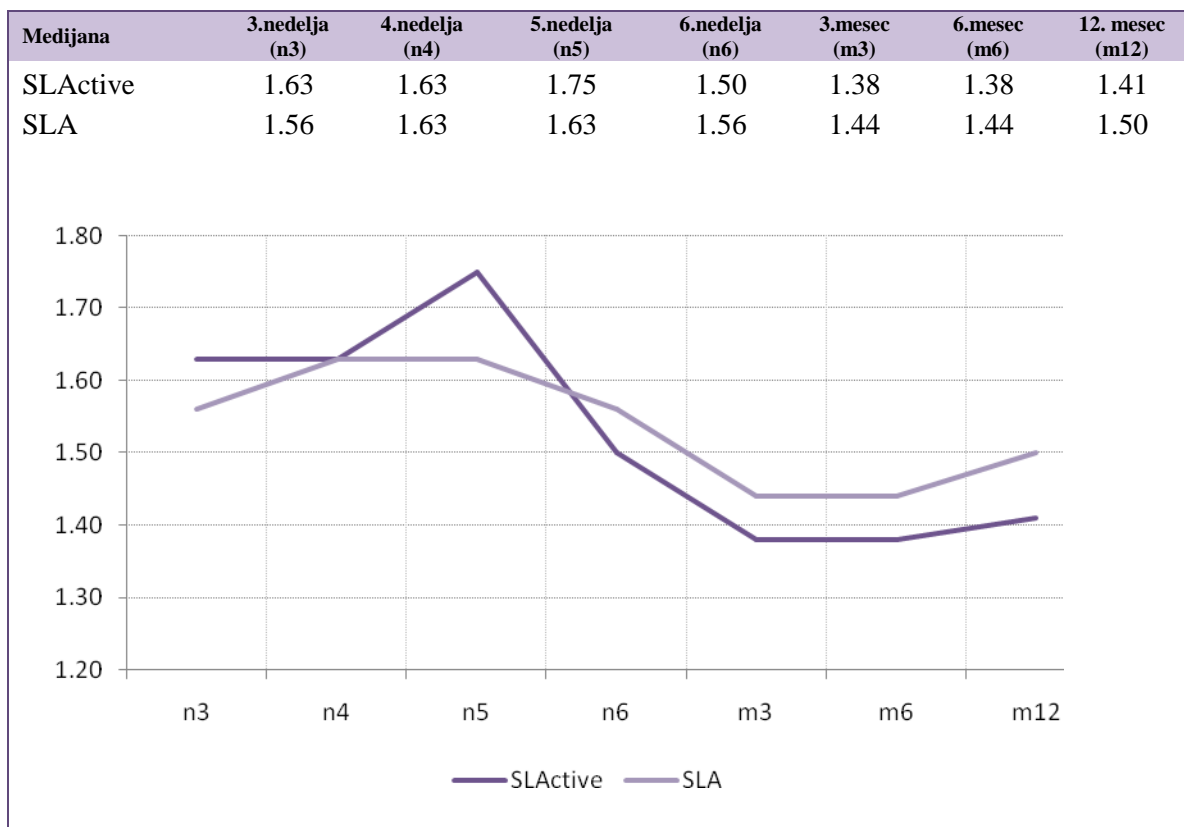
	br	Srednja vrednost	Standardna devijacija	Medijana	Maksimum	Minimum
<b>3. nedelja</b>						
SLActive	42	1.81	0.57	1.63	3.50	1.13
SLA	42	1.77	0.58	1.56	3.75	1.13
<b>4. nedelja</b>						
SLActive	42	1.70	0.38	1.63	2.74	1.13
SLA	42	1.68	0.45	1.63	3.31	1.13
<b>5. nedelja</b>						
SLActive	42	1.84	0.42	1.75	3.00	1.19
SLA	42	1.74	0.41	1.63	2.75	1.13
<b>6. nedelja</b>						
SLActive	42	1.50	0.21	1.50	2.06	1.13
SLA	42	1.57	0.33	1.56	2.69	1.13
<b>3. mesec</b>						
SLActive	42	1.42	0.21	1.38	1.87	1.13
SLA	42	1.44	0.15	1.44	1.75	1.13
<b>6. mesec</b>						
SLActive	42	1.40	0.23	1.38	2.00	0.81
SLA	42	1.47	0.23	1.44	1.94	1.13
<b>12. mesec</b>						
SLActive	42	1.44	0.25	1.41	2.13	1.06
SLA	42	1.52	0.25	1.50	2.13	1.12



**Slika 21. Srednja vrednost dubine periimplantantnog sondiranja za SLActive i SLA**

<sup>+</sup>Statistički značajno smanjenje dubine periimplantantnog sondiranja u grupi sa SLActive implantatima.

<sup>‡</sup> Statistički značajna razlika dubine sondiranja u grupi sa SLA implantatima.



**Slika 22. Medijalna vrednost dubine periimplantantnog sondiranja za SLActive i SLA**



#### ***4. 7. Krvarenje na provokaciju (BOP)***

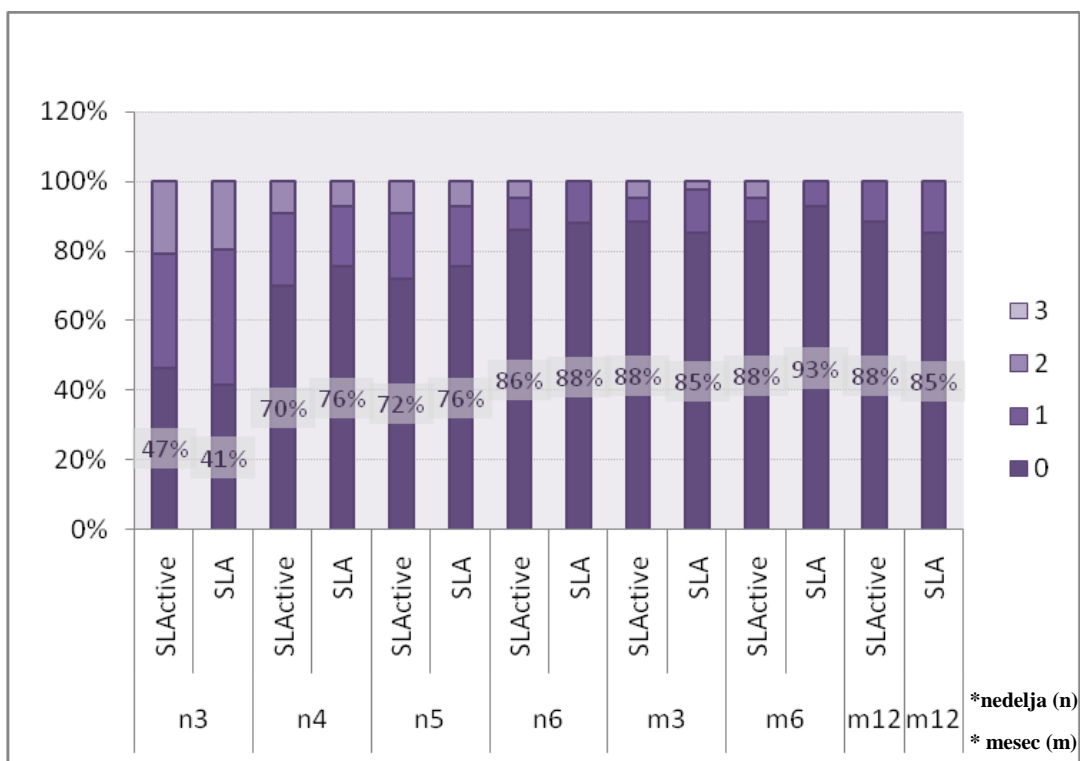
U tabelama 11a i 11b prikazane su dobijene vrednosti za indeks krvarenja na provokaciju, kao i proporcionalna (procentualna) zastupljenost pojedinačnih ocena za BOP. Između eksperimentalnih grupa nisu zabeležene statistički značajne razlike dobijenih vrednosti indeksa krvarenja na provokaciju u bilo kom trenutku tokom jednogodišnjeg praćenja ( $\chi^2$  test; p vrednost se kretala u opsegu od 0,09 do 0,24) (slika 23). Tokom godinu dana od ugradnje implantata u obe ispitivane grupe vremenom je rasla procentualna zastupljenost ocene 0, tj. nije zabeležno krvarenje na provokaciju iz periimplantantnog sulkusa (slika 24 ).

**Tabela 11a. Vrednosti indeksa krvarenja na provokaciju tokom jednogodišnjeg perioda praćenja**

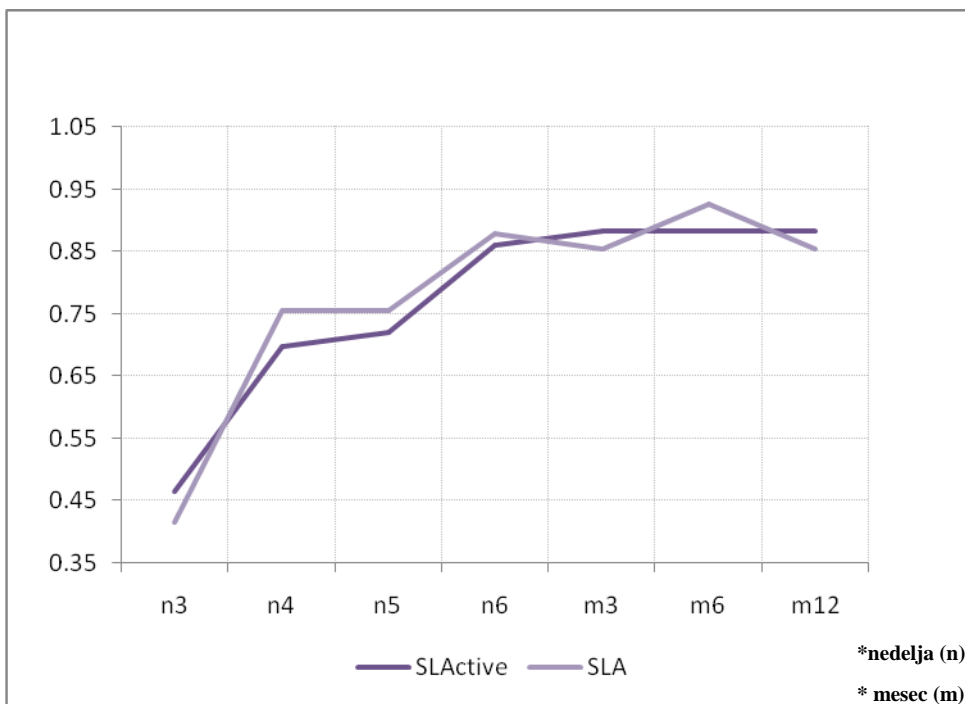
	br	0	1	2	3
<b>3. nedelja</b>					
SLActive	42	19	14	9	0
SLA	42	18	16	8	0
<b>4. nedelja</b>					
SLActive	42	29	9	4	0
SLA	42	31	8	3	0
<b>5. nedelja</b>					
SLActive	42	30	8	4	0
SLA	42	31	8	3	0
<b>6. nedelja</b>					
SLActive	42	36	4	2	0
SLA	42	36	6	0	0
<b>3. mesec</b>					
SLActive	42	37	3	2	0
SLA	42	35	6	1	0
<b>6. mesec</b>					
SLActive	42	37	3	2	0
SLA	42	38	4	0	0
<b>12. mesec</b>					
SLActive	42	37	5	0	0
SLA	42	35	7	0	0

**Tabela 11b. Proporcionalna zastupljenost pojedinačnih ocena BOP-a u obe ispitivane grupe, tokom godinu dana praćenja**

	0	1	2	3
<b>3. nedelja</b>				
SLActive	0.46512	0.32558	0.20930	0.00000
SLA	0.41463	0.39024	0.19512	0.00000
<b>4. nedelja</b>				
SLActive	0.69767	0.20930	0.09302	0.00000
SLA	0.75610	0.17073	0.07317	0.00000
<b>5. nedelja</b>				
SLActive	0.72093	0.18605	0.09302	0.00000
SLA	0.75610	0.17073	0.07317	0.00000
<b>6. nedelja</b>				
SLActive	0.86047	0.09302	0.04651	0.00000
SLA	0.87805	0.12195	0.00000	0.00000
<b>3. mesec</b>				
SLActive	0.88372	0.06977	0.04651	0.00000
SLA	0.85366	0.12195	0.02439	0.00000
<b>6. mesec</b>				
SLActive	0.88372	0.06977	0.04651	0.00000
SLA	0.92683	0.07317	0.00000	0.00000
<b>12. mesec</b>				
SLActive	0.88372	0.11628	0.00000	0.00000
SLA	0.85366	0.14634	0.00000	0.00000



**Slika 23. Prikaz procentualne zastupljenosti pojedinačnih ocena indeksa krvarenja na provokaciju**



**Slika 24. Prikaz kretanja ocene 0 (bez krvarenja) u obe ispitivane grupe, godinu dana po ugradnji implantata**

#### ***4. 8. Modifikovani plak indeks (mPI)***

Tabele 12a i 12b prikazuju zabeležene vrednosti i proporcije pojedinačnih ocena modifikovanog plak indeksa. Slično kao i u slučaju BOP-a, tokom jednogodišnje opservacije, nisu zabeležene statistički značajne razlike u vrednostima mPI između G II i G II ( $\chi^2$  test; p vrednost je bila između 0,09 i 0,23). Jejstova korekcija je primenjena za četvrtu i petu nedelju, međutim nije dobijena statistička značajnost. Slike 25 i 26 ilustruju procentualnu zastupljenost pojedinačnih ocena mPI, kao i rast ocene 0 (*bez plaka*) tokom vremena u obe ispitivane grupe.

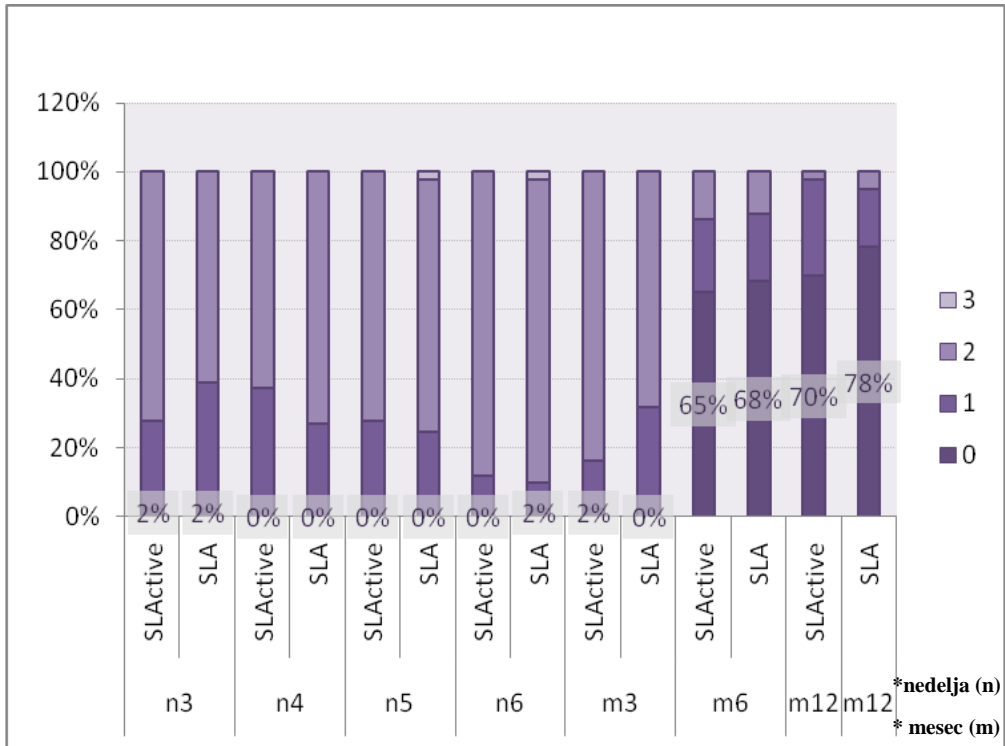
**Tabela 12a. Vrednosti modifikovanog plak indeksa tokom jednogodišnjeg opservacionog perioda**

	br	0	1	2	3
<b>3. nedelja</b>					
SLActive	42	1	11	30	0
SLA	42	1	15	26	0
<b>4. nedelja</b>					
SLActive	42	0	16	26	0
SLA	42	0	12	30	0
<b>5. nedelja</b>					
SLActive	42	0	12	30	0
SLA	42	0	11	30	1
<b>6. nedelja</b>					
SLActive	42	0	5	37	0
SLA	42	1	4	36	1
<b>3. mesec</b>					
SLActive	42	1	6	37	0
SLA	42	0	14	28	0
<b>6. mesec</b>					
SLActive	42	27	9	6	0
SLA	42	29	8	5	0
<b>12. mesec</b>					
SLActive	42	29	12	1	0
SLA	42	33	7	2	0

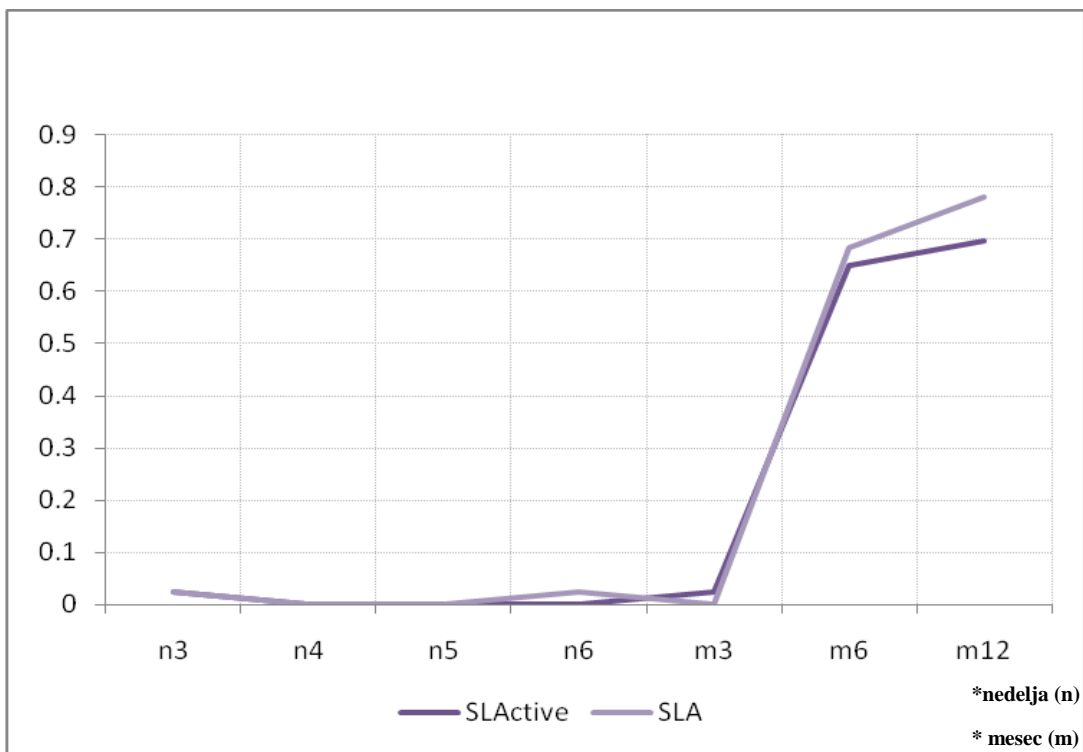
**Tabela 12b. Procentualna zastupljenost pojedinačnih ocena mPI u obe ispitivane grupe, tokom jednogodišnjeg praćenja**

	0	1	2	3
<b>3. nedelja</b>				
SLActive	2%	26%	72%	0%
SLA	2%	37%	61%	0%
<b>4. nedelja</b>				
SLActive	0%	37%	63%	0%
SLA	0%	27%	73%	0%
<b>5. nedelja</b>				
SLActive	0%	28%	72%	0%
SLA	0%	24%	73%	2%
<b>6. nedelja</b>				
SLActive	0%	12%	88%	0%
SLA	2%	7%	88%	2%
<b>3. mesec</b>				
SLActive	2%	14%	84%	0%
SLA	0%	32%	68%	0%
<b>6. mesec</b>				
SLActive	65%	21%	14%	0%
SLA	68%	20%	12%	0%
<b>12. mesec</b>				
SLActive	70%	28%	2%	0%
SLA	78%	17%	5%	0%





**Slika 25. Prikaz procentualne zastupljenosti pojedinačnih ocena modifikovanog plak indeksa**



**Slika 26. Prikaz kretanja ocene 0 (*bez plaka*) u obe ispitivane grupe, godinu dana po ugradnji implantata**

## *5. Diskusija*

U dosadašnjoj dostupnoj naučnoj literaturi problematika pacijenata koji uzimaju antikoagulantne preparate uglavnom je posmatrana sa gledišta mogućeg rizika od intraoperativnih i odloženih krvarenja, kao i protokola sprečavanja pomenutih neželjenih događaja. Iako je literatura saglasna u pogledu neophodnosti pažljivog planiranja bilo kakvih implantoloških intervencija kod ovako osetljive populacije pacijenata, ipak dostupne preporuke variraju u kliničkim studijama, što se posebno ogleda u različitim vrednostima INR prihvatljivim za izvođenje hirurške intervencije.

Još uvek se ne može naći jedinstven stav u pogledu preporučenih INR vrednosti uoči implantantne hirurgije. Jedno stanovište izjednačuje ugradnju implantata sa ekstrakcijom tri zuba i navodi da je zahvat moguće izvesti uz neprekinutu OAT, sa INR vrednosti između 3 i 3,5. Navedena preporuka važi ukoliko u sklopu implantacije nije indikovano uzimanje autolognih koštanih graftova, odizanje širokih mukoperiostalnih režnjeva i formiranje ležišta implantata u regijama gde postoji rizik od preparacije izvan koštanih granica (82). Druga kontrolisana klinička studija je, pak, pokazala da se primenom lokalnih hemostatskih mera može preduprediti pojava postoperativnih krvarenja nakon ugradnje implantata pacijentima na OAT, ukoliko je INR vrednost potvrđena jedan čas pre operacije manja od 1,8 (80).

Imajući u vidu iskustva iz dosadašnje kliničke prakse, u ovoj studiji kriterijum uključenja bila je potvrđena vrednost INR ispod 2,5 jedan čas pre operacije. Konačno, ona se kod pacijenata kojima su u okviru ovog istraživanja ugrađivani implantati kretala između 1,25 i 2,20. S obzirom da je pacijentima na OAT uoči svakog hirurškog zahvata neophodna individualna i pažljiva procena težine planirane intervencije, prisutnog tromboembolijskog rizika, a samim tim i potrebe za premošćavanjem heparinom (73, 74), pacijentima uključenim u ovo kliničko istraživanje su nadležni kardiolozi određivali adekvatnu preoperativnu pripremu. Prema primenjenom protokolu preoperativne medikacije, svih 20 pacijenata su svrstani u dve jednake grupe, gde je u jednoj OAT bila neprekinuta, a u drugoj prekinuta uz ordiniranje niskomolekularnog heparina. Mada je u ovom istraživanju korišćen relativno mali uzorak pacijenata, izgleda da preoperativna priprema ne utiče na visinu vrednosti INR izmerene uoči operacije, s obzirom da nije

utvrđeno postojanje statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata. Posmatrajući distribuciju pacijenata sa kontinuiranom i diskontinuiranom OAT po kategorijama INR, može se takođe zapaziti njihov približno jednak broj, sa jednim i drugim vidom preoperativne pripreme u svakoj od kategorija formiranim po visini preoperativnog INR.

Prvog, trećeg i sedmog postoperativnog dana najveći broj pacijenata nije imao nikakve postoperativne komplikacije u vidu krvarenja ili hematoma, i to redom 70 %, 55 % i 60 %. Tokom celog opservacionog perioda čak 40 % pacijenata se nije suočilo ni sa jednom postoperativnom komplikacijom. Posmatrajući samo pacijente kod kojih nisu zabeležene postoperativne komplikacije (prvog, trećeg, sedmog dana i tokom celog perioda), utvrđena je približna zastupljenost oba protokola preoperativne pripreme. Uz to, pokazano je odsustvo korelacije načina preoperativne pripreme pacijenata sa zabeleženom vrednošću INR uoči operacije.

Prvog dana nakon operacije, odloženo krvarenje je primećeno u pet slučajeva, gde je kod dva pacijenta ono bilo umereno i iskontrolisano postavljanjem dodatnih hemostatskih šavova. Tokom prve postoperativne nedelje, komplikacija krvarenja bila je sve manje zastupljena, mada su se dva pacijenta do trećeg dana po ugradnji implantata suočavala sa odloženim hemoragijama. Najzad, sedmog dana nakon implantacije kod jednog pacijenta je uočeno blago krvarenje. S obzirom da su prilikom istog kontrolnog pregleda uklonjeni konci, a potom i merena sekundarna stabilnost implantata, ovo krvarenje je najverovatnije posledica odšrafljivanja kapice za zarastanje sa implantata, kako bi stabilnost mogla biti izmerena.

Važno je napomenuti da je izraženije i prolongirano krvarenje zabeleženo kod dva pacijenta koji su preoperativno imali INR vrednosti više od dva. Naime, kod oba ispitanika 24 časa nakon ugradnje implantata uočeno je umereno krvarenje, koje se kod jednog pacijenta zadržalo i trećeg postoperativnog dana, a kod drugog krvarenje je bilo blago. Potrebno je dodati i da je kod jednog od pomenuta dva pacijenta prvog postoperativnog dana bio vidljiv intraoralni hematoma u anteriornim segmentima poda usne duplje. Stoga,

izgleda da bi se ugradnja implantata pacijentima na OAT mogla bezbednije sprovoditi ukoliko bi INR vrednost potvrđena pre operacije bila ispod dva.

Posmatrajući verovatnoće nastanka pojedinih komplikacija između prvog i trećeg dana nakon operacije, uočava se da su pacijenti u grupi sa heparinom imali veću verovatnoću u odnosu na pacijente u grupi sa neprekinutom OAT da, ukoliko nisu prvog dana imali bilo kakve komplikacije, takav nalaz zadrže i na narednom kontrolnom pregledu trećeg postoperativnog dana (88 % naspram 50 %). Istovremeno, verovatnoća nastanka hematoma do trećeg dana, ako prvog nije bilo komplikacija, bila je veća u grupi sa kontinuiranom OAT (50 % na prema 12 %). Uz to, kod pacijenata na neprekinutoj OAT umereno krvarenje uočeno je prvog postoperativnog dana sa verovatnoćom od 100 % zadržalo i na narednom kontrolnom pregledu, dok je sa istom učestalošću u grupi sa heparinom umereno krvarenje prešlo u blago. Ovakva zapažanja nisu u skladu sa zaključcima novije kliničke kontrolisane studije gde je prekidanje OAT i ordiniranje niskomolekularnog heparina povezano sa većim rizikom od postoperativnog krvarenja nakon ugradnje implantata (83). Međutim, iako je naše istraživanje uključilo nemali uzorak ugrađenih implantata, broj pacijenata koji su učestvovali u studiji je relativno mali (20 ispitanika), naročito kad se uporedi sa spomenutom studijom koja je obuhvatila populaciju od 117 antikoagulisanih pacijenata. Stoga, rezultate ovog istraživanja u pogledu postoperativnih komplikacija, preoperativne medikacije i njenog uticaja na INR i potom javljanje pojedinih komplikacija, treba posmatrati kao tendenciju javljanja određenih događaja i polazište za opsežnije kliničko ispitivanje sa većim brojem pacijenata.

Po našim saznanjima baziranim na dosadašnjoj dostupnoj naučnoj literaturi, ova klinička studija je prva koja je ispitivala koštano i mekotkivno zarastanje implantata sa površinama različitih hemijskih svojstava ugrađenih pacijentima na OAT. Godinu dana od ugradnje implantata, nije bilo izgubljenih implantata, kompletan uzorak od 84 implantata ugrađena pacijentima je ispunio zadate kriterijume što je rezultiralo 100 % opstankom i uspehom implantantne procedure. Ovakvi rezultati ukazuju na adekvatnu koštanu i mekotkivnu integraciju TiZr implantata malog dijametra nakon ugradnje medicinski kompromitovanim pacijentima koji uzimaju kontinuiranu antikoagulantnu terapiju.

Razvijana sa idejom unapređenja mehaničkih svojstava komercijalno čistog Ti, TiZr legura pokazala je 40 % veću zateznu čvrstoću u odnosu na minimalno zahtevane vrednosti ove karakteristike za čist Ti. Osim toga, demonstrirana je njena superiornost u otporu zamora materijala; 13-42 % su izdržljiviji TiZr implantati u poređenju sa onim od čistog Ti istog dijametra i dužine (184). *In vitro* eksperimenti su uputili na bolju otpornost TiZr prema koroziji od Ti (187, 188), dok je studija Siste i sar. utvrdila da se brojniji MC3T3-E1 osteoblasti vezuju za površinu TiZr legure nego na čist Ti i druge legure Ti, kao i da ove prionute ćelije ispoljavaju veću aktivnost alkalne fosfataze i višu ekspresiju osteokalcina na površini TiZr nakon 7, 15 i 29 dana (213). Istraživanja na modelima životinja su dodatno potvrdila TiZr implantate kao obećavajuće kandidate za kliničku primenu (194-199).

U literaturi je do sada dostupan neveliki broj kliničkih studija različitog dizajna koje su ispitivale mogućnosti TiZr implantata, kao i procenat opstanka i uspešnosti tokom vremena. Jedno pilot istraživanje iznosi podatke da je 95,2 % TiZr implantata dijametra 3,3 mm opstalo u funkciji dve godine nakon ugradnje u vilice u regiju između centralnog sekutića i drugog premolara (185). Procenat opstanka i uspešnosti implantacije viši od 95 % je demonstriran i godinu dana nakon ugradnje jednog TiZr implantata malog dijametra u posteriorne segmente vilica (204). Pojedine studije izveštavaju o maksimalnom opstanku i uspešnosti implantacije nakon opservacionog perioda. U jednoj od njih praćenje je trajalo dve godine, a TiZr implantati malog dijametra su ugrađivani u uske alveolarne grebene, a zatim opterećivani imedijantno ili odloženo (200), dok su u drugoj pojedinačni TiZr implantati ugrađivani u anteriorne ili premolarne regione vilica, a zatim praćeni 12 meseci (205). Grupa autora je objavila rezultate svog istraživanja nakon jednogodišnjeg praćenja, a potom i posle tri, odnosno pet godina. Po *split-mouth* dizajnu su ugrađivani TiZr i Ti implantati u interforanimalne regije bezubih mandibula. Posle 12 meseci, opstanak TiZr implantata bio je 98,9 %, a uspešnost implantacije 96,6 % (201). Trogodišnji rezultati su pokazali takođe visoke procenat opstanka implantata, kao i uspešnosti ugradnje, po 98,7 % (202). Poslednji publikovani, petogodišnji rezultati, demonstriraju trend očuvanja visokih

procenata opstanka i uspešnosti ugradnje TiZr implantata malog dijametra, 98,9 %, tj. 95,8 % (203).

Rezultati ovog istraživanja saglasni su sa naučnom literaturom u pogledu visokih vrednosti opstanka i uspešnosti ugradnje TiZr implantata malog dijametra, iako sve pomenute kliničke studije međusobno variraju u primenjenom materijalu i metodi, kao i dužini postoperativne opservacije. Visoke vrednosti opstanka i uspešnosti implantacije ostvarene u ovoj studiji ukazuju da se TiZr implantati dijametra 3,3 mm mogu sa uspehom ugrađivati pacijentima na OAT, kako bi se, u slučaju uskih rezidualnih alveolarnih grebenova, dobila alternativa preduzimanju obimnijih koštanih augmentacionih procedura kod ovako delikatne populacije pacijenata. Dobrobit navedenog pristupa je smanjenje sveukupnog morbiditeta i rizika kojima se ovi pacijenti izlažu prilikom bilo kakve hirurške procedure.

U ovom istraživanju poređenje stabilnosti implantata sa hidrofilnom SLActive i hidrofobnom SLA površinom nije pokazalo statistički značajne razlike ISQ vrednosti u bilo kom posmatranom trenutku tokom tromesečnog praćenja. Uočena je sklonost medijalnih ISQ vrednosti ka blagom povećanju u grupi sa SLActive implantatima u četvrtoj i petoj sedmici nakon ugradnje. Ovakav nalaz se vremenski podudara sa fazom oseointegracije implantata u kojoj sekundarna stabilnost lagano raste kako bi dosegla ravnotežu. Međutim, opisana težnja ISQ medijalnih vrednosti nije potvrđena i kretanjima srednjih vrednosti stabilnosti.

Prethodno je naučna literatura dobro dokumentovala sposobnost SLActive površine da potpomaže oseointegraciju kod zdravih pacijenata, naročito u ranim fazama zarastanja (214, 215). Na humanom modelu demonstrirana je nakon dve i četiri nedelje zarastanja superiornija oseointegracija implantata sa SLActive površinom u odnosu na one sa SLA površinom, što se ogledalo u većem procentu direktnog kontakta novostvorene kosti i ugrađenog implantata (130). U odnosu na SLA površinu, SLActive površina ispoljava proosteogeni i proangiogeni uticaj na gensku ekspresiju nedelju dana od implantacije, što može objasniti njena nadmoćnija oseointegrativna svojstva (129). Imajući u vidu rezultate naše studije, izgleda da OAT izmenjuje sposobnost hidrofilne SLActive



površine da unapređuje proces periimplantantnog koštanog zarastanja, tj. približne vrednosti stabilnosti implantata u obe ispitivane grupe su verovatno posledica primene antikoagulantnih lekova.

Po ugradnji stranog tela, kao što je zubni implantat, plazma proteini trenutno oblažu površinu materijala, nakon čega za nju prijanjaju trombociti (216). Adsorbovani plazmaproteinski sloj na površini implantata zapravo uslovljava višu prokoagulantnu ulogu prionutih trombocita (217), a samim tim i inicijaciju procesa zarastanja. Eksperimentalna studija Broberga i sar. je utvrdila da, nezavisno od osobine kvašenja i vrste korišćenog biomaterijala, inicijalna adhezija trombocita za adsorbovani fibrinogen na površini (faktor II koagulacije) je posredovana integrinom GPIIb/IIIa (107). Potrebno je napomenuti da su svi pacijenti uključeni u ovu studiju, zbog svojih osnovnih oboljenja, uzimali kontinuirano kumarinske preparate za koje je dobro poznato da svoj efekat postižu antagonizovanjem vitamina K i inhibicijom sinteze od njega zavisnih faktora koagulacije (II, VII, IX i X). Imajući u vidu opisani efekat OAT, može se pretpostaviti da varfarin, inhibirajući njegovo stvaranje u jetri, utiče na adsorpciju fibrinogena i drugih plazma proteina na površinu implantata. Kako su inicijalno oblaganje površine implantata, a potom i vezivanje trombocita od suštinske važnosti za formiranje krvnog ugruška i otpočinjanje koštanog zarastanja, moguće je da OAT utiče na ranu fazu oseointegracije.

Ova klinička studija je takođe demonstrirala da su se, u obe ispitivane grupe, ISQ vrednosti smanjivale sve do treće nedelje nakon ugradnje kada su i zabeležene najniže vrednosti implantantne stabilnosti. Statistički značajan pad sekundarne stabilnosti uočen je samo između druge i treće postoperativne nedelje, u obe eksperimentalne grupe sa SLActive i SLA implantatima. Ranija klinička ispitivanja su imala slične rezultate. Grupa autora je ispitujući dinamiku kretanja stabilnosti implantata tokom 12 nedelja od ugradnje, pokazala da su i kod SLActive i kod SLA implantata najniže vrednosti implantantne stabilnosti zabeležene u trećoj nedelji (153). Slično ovoj, druga klinička studija je pokazala najniže vrednosti stabilnosti implantata od druge do četvrte sedmice posle ugradnje (151). Takođe, pokazano je da je za SLActive implantate statistički značajan rast stabilnosti posle početnog pada nastupio nakon druge postoperativne nedelje dok je za SLA implantate to

bilo nakon četvrte nedelje (214). Ranija eksperimentalna studija je pokazala da između prve i druge nedelje posle ugradnje implantata, koštano tkivo ležišta implantata neposredno uz navoje biva resorbovano i zamenjeno novostvorenom kosti. Uprkos privremenom gubitku koštanog tkiva prvobitno odgovornog za postizanje primarne mehaničke stabilnosti, ugrađeni implantati tokom čitavog procesa koštane remodelacije ostaju klinički stabilni (137). Stoga, opisani početni pad sekundarne stabilnosti implantata u ovoj studiji do treće postoperativne sedmice, može se smatrati posledicom koštane remodelacije u periimplantantnom području.

Posebno je potrebno istaći da je ovo istraživanje pokazalo da je moguće dostići postojeće vrednosti implantantne stabilnosti i u populaciji medicinski kompromitovanih pacijenata, iako su nakon tri meseca zarastanja ISQ vrednosti u obe grupe bile statistički značajno niže nego u momentu ugradnje. Od treće nedelje u G I, tj. druge postoperativne nedelje u G II, vrednosti stabilnosti implantata su do kraja perioda posmatranja bile značajno niže u odnosu na primarnu stabilnost ostvarenu neposredno po ugradnji implantata. Ovaj podatak nije u korelaciji sa nalazima prethodnih kliničkih studija, gde je ISQ na kraju perioda posmatranja bio po pravilu viši od vrednosti primarne stabilnosti implantata (134, 151, 153). Primećene niže vrednosti stabilnosti implantata u našoj studiji se mogu tumačiti uticajem koji kumarinska terapija ima na koštano tkivo.

Potrebno je još naglasiti da svoju ulogu u zgrušavanju krvi vitamin K ostvaruje posredovanjem u  $\gamma$ -karboksilaciji vitamin K zavisnih proteina, koji se jednim imenom nazivaju gla-proteini. Tom prilikom, redukovana forma vitamina K se ponaša kao kofaktor vitamin-K zavisne  $\gamma$ - karboksilaze, enzima koji posttranslaciono modifikuje određene rezidue glutamata u rezidue  $\gamma$ - karboksiglutamatske kiseline. Tom prilikom, vitamin K se oksiduje u epoksidnu formu, da bi ga aktivnost enzima vitamin-K epoksid reduktaze vratila u njegov redukovani oblik sposoban da opet učestvuje u istim reakcijama (90).

Poznato je da koštano tkivo sadrži određene gla-proteine, kao što su osteokalcin, matriksni gla-protein (92), za koga je pokazano da inhibira vaskularnu kalcifikaciju (218), kao i periostin. Osteokalcin je najzastupljeniji nekolageni protein koštanog matriksa, mali  $\gamma$ - karboksiglutamatski protein koga prvenstveno eksprimiraju osteoblasti u kasnoj fazi

svoje diferencijacije (219, 220). Studije su pokazale da osteokalcin ima dvojnu ulogu u koštanom tkivu. S jedne strane, ubrzava i povećava koštanu formaciju poboljšavajući inicijalno prijanjanje ćelija sličnih osteoblastima (221) i intenzivirajući pojavljivanje aktivnih osteoblasta (222). Osim toga, poznata je i uloga osteokalcina u regulaciji stvaranja i aktivnosti osteoklasta, povećavanju njihove hemotakse (223), kao i uticaju na maturaciju osteoklasta, naročito u kasnoj fazi tog procesa (224).

Periostin je gla-protein koga sekretuju mezenhimalne stromalne ćelije poreklom iz koštane srži. Njegovo prisustvo je eksperimentalno utvrđeno u mineralizovanim nodusima u koštanom tkivu, što sugerise ulogu periostina u ekstracelularnoj mineralizaciji koštanog matriksa (93). Svi pomenuti nekolageni koštani proteini imaju kapacitet vezivanja jona  $Ca^{2+}$ , međutim ova sposobnost zavisi od njihove  $\gamma$ - karboksilacije zahvaljujući vitaminu K (91, 93). Takođe je pokazano da gla-proteini mogu imati ključnu ulogu u adekvatnom grupisanju mineralizovanih nodusa, najverovatnije potpomažući korektnu prostornu organizaciju kristala minerala ka okružujućim kolagenim vlaknima (94).

Naučno su pokazani pozitivni efekti vitamina K na formiranje koštanog tkiva. U eksperimentalnim uslovima, vitamin K je pokazao supresorno delovanje na ćelijsku proliferaciju, uz značajno podsticanje mineralizacije pod dejstvom primarnih osteoblasta, što je proces zavistan i od  $\gamma$ - karboksilacije. Opisani pozitivni efekti na mineralizaciju kosti najverovatnije su posledica sposobnosti vitamina K da  $\gamma$ - karboksiliše spomenute gla-proteine. Demonstrirana je i mogućnost da vitamin K podstiče maturaciju osteoblasta u osteocite, istovremeno smanjujući njihov osteoklastogenetski potencijal. Sugerisano je postojanje uticaja vitamina K na ponašanje zrelih osteocita, uz promovisanje anaboličkog fenotipa ovih ćelija. Dovoljno prisustvo vitamina K može doprinosti optimalnoj gustini osteocita, u novostvorenoj ili remodelovanoj kosti. Svi opisani mehanizmi mogu predstavljati način na koji vitamin K optimizuje stvaranje i integritet koštanog tkiva (90).

Antagonizujući vitamin K, varfarin se kompetitivno vezuje za enzim epoksid-reduktazu, na taj način sprečavajući redukciju vitamina K u njegov aktivni hidrohinski oblik, čime se onemogućava njegovo ponovno učešće u reakcijama karboksilacije (1, 11). U ranijoj eksperimentalnoj studiji varfarin je označen kao uzročnik manje sinteze

osteokalcina koji bi bio deponovan u kost (225). Novije istraživanje je ukazalo da administracija varfarina rezultira smanjenom imunoreaktivnošću osteokalcina u koštanom tkivu, mada je i dalje primetna njegova akumulacija u površnim slojevima kosti i u predelu cementnih linija. U osteoidu se nisu mogle uočiti uobičajeno grupisane mineralizovane nodule, već su one bile raspršene, sa smanjenim prisustvom osteokalcina. U koštanom tkivu u koje je dodat varfarin, moglo se uočiti nepravilno postrojavanje igličastih kristala minerala i okolnih kolagenih vlakana (94). Važno je napomenuti da je klinička studija Stenove i sar. potvrdila da su kod pacijenata na varfarinskoj terapiji detektovani niži serumski nivoi osteokalcina nego kod zdravih ispitanika (99).

Ispitujući eventualni uticaj varfarina na diferencijaciju osteoblasta, još jedna laboratorijska studija je pokazala njegovo inhibitorno dejstvo, s obzirom da varfarin, na dozno zavistan način, smanjuje nivoe specifičnih markera osteoblastne diferencijacije (95). Druga animalna studija je potvrdila da terapija varfarinom može smanjiti mineralizaciju kosti, pojačati razgradnju, što se ogleda u intenziviranju osteoklastne aktivnosti, čemu svedoči detektovanje dubljih koštanih lakuna (226). Slična su zapažanja i istraživanja Simona i sar, gde je histomorfometrijskom analizom demonstrirano smanjenje ukupne površine osteoblasta i osteoida u koštanom tkivu životinje tretirane varfarinom, uz povećanje površine osteoklasta. Zaključeno je da su posledice uzimanja klinički relevantnih doza varfarina smanjena gustina spongiozne kosti, uz smanjenje koštane formacije i potenciranje njene razgradnje (96).

Konačno, u literaturi se mogu sresti snažne indicije da OAT usporava zarastanje kosti nakon frakture (103).

Iako dostupna naučna literatura ne daje podatke o uticaju varfarinske terapije na vilične kosti niti uticaju antikoagulantnih sredstava na periimplantantno zarastanje, iz dostupnih podataka se može pretpostaviti da bi antikoagulantni lekovi mogli uticati na koštani metabolizam i procese zarastanja u vilicama; stoga bi usledilo da OAT ima inhibitorni efekat na periimplantantno zarastanje delujući i na vrednosti stabilnosti implantata.

Svi implantati ugrađeni pacijentima u okviru ovog istraživanja bili su *tissue level*, sa glatkim mašinski obrađenim transgingivalnim segmentom. Ugradnja je bila jednofazna i zarastanje transmukozno. Po isteku jednogodišnjeg praćenja, postignuto je zadovoljavajuće stanje mekih periimplantantnih tkiva, bez kliničkih znakova periimplantitisa. Mekotkivni parametri se nisu statistički značajno razlikovali između ispitivanih grupa koje su sadržale implantate sa hidrofилnom, odnosno hidrofobnom površinom.

Među inflamatornim oboljenjima periimplantantnog tkiva razlikuju se dva entiteta. Može se povući paralela između gingivitisisa i mukozitisa, koji predstavlja reverzibilnu inflamatornu reakciju mekih tkiva oko implantata u funkciji. Periimplantitis, s druge strane, po svojim karakteristikama odgovara parodontopatiji i podrazumeva ireverzibilno stanje karakterisano inflamacijom sa gubitkom potporne kosti oko funkcionalnog implantata (156). Osnovni uzrok ovih periimplantantnih oboljenja je, kao i u slučaju parodontopatija, kolonizacija patogenih mikroorganizama na površinu implantata (227), koja se dešava u roku od 30 minuta kada se implantat nađe u kontaktu sa usnom dupljom (228). U naučnoj literaturi se sreću različiti podaci o uticaju površine implantata, njene hrapavosti i hemijskih osobina na akumulaciju plaka.

Pregledni rad Renverta i sar. ukazao je na nepostojanje dokaza da površina implantata ima uticaja na inicijaciju periimplantantnog zapaljenja, kao i da eksperimentalna istraživanja pružaju ograničene dokaze da površina implantata utiče na propagaciju već započetog inflamatornog procesa u periimplantantnom području (160). Drugi revijski rad je apostrofirao da su indikatori rizika za periimplantitis: loša oralna higijena, medicinska istorija parodontopatije i pušenje, a suprotstavljeni su ili ograničeni dokazi o uticaju površina implantata na nastanak periimplantantnog zapaljenja (229). Eksperimentalna studija Ksinga i sar. demonstrirala je pozitivnu korelaciju nanohrapavosti površine TiZr abatmenta i adhezije mikroorganizama. Uz to, akumulacija plaka je bila manje izražena na glatkim i izbrazdanim površinama nego na površinama nepravilne teksture. Nije pokazana očigledna povezanost akumulacije plaka i hidrofилnosti površine TiZr abatmenta (230). Istraživanje Džona i sar. utvrdilo je da se na hidrofилnoj površini Ti

implantata inicijalno akumulira značajno manje plaka nego na hidrofobnoj i mašinski obrađenoj, što se povezuje i sa sporijom maturacijom biofilma. Sadejstvo biokompatibilnosti hidrofilne površine, uz pokazanu manju i sporiju akumulaciju plaka u odnosu na mašinski obrađenu Ti površinu, moglo bi da produži period neometanog transgingivalnog zarastanja implantata (231).

Zabeležene ocene modifikovanog plak indeksa u ovoj studiji su ukazale na odsustvo obilnih mekih naslaga i na, uopšteno govoreći, zadovoljavajuću oralnu higijenu kod pacijenata uključenih u istraživanje. Vrednosti plak indeksa su u obe ispitivane grupe bile slične, bez statistički značajnih razlika. Već je prethodno modifikovani plak indeks označen kao moguće korisno sredstvo evaluacije ozbiljnosti periimplantantne mekotkivne inflamacije (232). Osim toga, pokazano je da, prilikom ispitivanja TiZr implantata sa različitim karakteristikama transmukoznog dela (mašinski obrađen, mašinski obrađen i nagrižen kiselinama, peskiran i nagrižen kiselinama) i kontrolnih Ti implantata sa mašinski obrađenim vratnim delom, progresija eksperimentalnog mukozitisa je bila slična među svim ispitivanim tipovima implantata (170). Takođe je demonstrirano da na oseintegraciju Ti i TiZr implantata sa hidrofilnom površinom i mašinski obrađenim vratnim delom implantata nije uticala akumulacija plaka na eksperimentalnom modelu (233).

Krvarenje na provokaciju izazvano pažljivim sondiranjem periimplantantnog sulkusa predstavlja koristan dijagnostički parametar inflamacije mekih periimplantantnih tkiva (229). Klinička studija Langa i sar. pokazala je odsustvo krvarenja na provokaciju u predelu neinflamiranih sulkusa dok su zabeleženi porasti mBI u slučaju mukozitisa (67 %) i periimplantitisa (91 %) (234). Kliničko istraživanje Džepsena i sar. istaklo je da odsustvo krvarenja na provokaciju predstavlja pouzdani indikator stabilnosti periimplantantnih mekih tkiva (235). Dodatno, prisustvo krvarenja na provokaciju je označeno kao moguća najava gubitka tkivne potpore oko implantata (229).

U ovoj studiji, tokom opservacionog perioda od godinu dana, primećen je rast učestalosti ocene 0 (*bez krvarenja*) modifikovanog indeksa krvarenja u obe ispitivane grupe. Ovakav rezultat jasno ukazuje na opravak gingive nakon postoperativne inflamacije i njenu stabilizaciju tokom vremena. Inflamacija mekih tkiva nakon ugradnje implantata je

očekivana pojava tokom zarastanja rane. Javlja se neposredno nakon hirurške traume i formiranja krvnog ugruška. U prvim danima po operaciji karakteriše je hemotaksa, pre svega neutrofilnih granulocita i monocita, na kojima počiva debridman rane, njena dekontaminacija od bakterija i uklanjanje nekrotičnog tkiva. Prelaskom inflamacije u kasnu fazu, nastupa predominacija makrofaga koji sekretuju brojne signalne molekule za ciljne ćelije uključene u proces zarastanja rane (236, 237).

Odizanje mukoperiostalnog flapa pune debljine prilikom implantacije uvećava ukupni nivo hirurške traume, oštećuje ili uništava male krvne sudove režnja, što posledično uslovljava nastanak ožiljka u zoni periimplantantnog vezivnog tkiva (238). U ovoj studiji, prilikom ugradnje implantata, odizan je režanj pune debljine kako bi se obezbedila dobra vidljivost radnog polja i predupredila perforacija kortikalne koštane lamine, što je svakako uslovilo inflamatorni odgovor u postoperativnom periodu. Osim navedenog, na inflamaciju utiče i akumulacija plaka, koja je u ranoj fazi nakon operacije uvećana i zbog prisustva šavova u području hirurške rane. Preporuke i nalažu da bi hirurške šavove trebalo ukloniti što je moguće ranije nakon operacije, kao i da je ovakav stav nezavisan od toga da li su korišćeni resorptivni ili neresorptivni konci (239). U ovom istraživanju šavovi i jesu uklanjani posle nedelju dana, nakon čega se meko tkivo vremenom oporavilo i stabilizovalo.

Merenje dubine periimplantantnog sondiranja je esencijalni postupak u dijagnostici periimplantantnih oboljenja (229). Ranije je pokazano da sondiranje periimplantantnog sulkusa, uz upotrebu male sile (0,2-0,3 N), predstavlja pouzdan pokazatelj zdravog i obolelog periimplantantnog tkiva. Ukoliko nije prisutna inflamacija, vrh parodontalne sonde se zaustavlja na apikalnom kraju pripojnog epitela. Međutim, u slučaju marginalne inflamacije oko implantata, dubina prodiranja sonde se uvećava sa pojačanjem stepena inflamacije. Čak i prisutno blago zapaljenje povećava dubinu sondiranja periimplantantnog sulkusa (234, 240). Kliničkim ispitivanjem je ukazano da su meka periimplantantna tkiva osetljivija na sondiranje u odnosu na komparabilna parodontalna tkiva oko zuba, tj. statistički značajno više DPS vrednosti su izmerene u predelu implantata nego oko zuba,

nezavisno od primenjene sile pri sondiranju. Kako bi se izbeglo lažno pozitivno krvarenje na provokaciju oko implantata, savetovana je primena još manje sile, do 0,15 N (241).

U prilog ovim navodima govori podatak iz ove studije gde je statistički značajan pad dubine sondiranja u grupi sa SLActive implantatima uočen između pete i šeste postoperativne sedmice, dok je u grupi sa SLA implantatima takvo značajno smanjenje DPS zabeleženo nešto kasnije, između šeste nedelje i trećeg meseca po ugradnji implantata. Moglo bi se zaključiti da se značajnije smanjenje dubine periimplantantnog sondiranja dogodilo nakon povlačenja postimplantacijske inflamacije i stabilizacije mekih tkiva oko implantata.

Dubine periimplantantnog sondiranja su bile približne u obe ispitivane grupe, sa srednjim i medijalnim vrednostima manjim od 2 mm. Ovakvi rezultati nagoveštavaju dobru mekotkivnu integraciju oko TiZr implantata tokom perioda zarastanja. Eksperimentalna studija Gomez-Florit i sar. na humanim gingivalnim fibroblastima je takođe ustanovila da, uzimajući u obzir njena bolja mehanička svojstva u odnosu na Ti, TiZr je mogući klinički kandidat za mekotkivnu integraciju i uspeh implantacije (169). Međutim, potrebno je naglasiti da se isključivo DPS ne može koristiti kao pokazatelj stanja periimplantantnog tkiva, s obzirom da drugi činioci, kao što su debljina tkiva, visina abatmenta ili sila upotrebljena pri prolasku sonde kroz sulkus, mogu uticati na određivanje dubine sondiranja. Stoga, progresivno povećanje dubine sondiranja s vremenom bi moglo biti bolji pokazatelj mogućeg gubitka implantata, nego sama apsolutna izmerena vrednost DPS (158).

Rezultati ovog istraživanja nisu pokazali postojanje statistički značajne razlike u parametrima procene stanja mekih periimplantantnih tkiva između implantata sa hidrofilnom i hidrofobnom površinom. Suprotno ovom, eksperimentalna studija Švarca i sar. utvrdila je da hidrofilna SLActive površina može imati potencijal da unapredi vezivanje subepitelnog vezivnog tkiva za transmukozni deo implantata (127). Animalna studija istih autora je zaključila da je pretežno hidrofilnost površine uticala na mekotkivnu integraciju implantata. Uočeno je dobro vaskularizovano subepitelno vezivno tkivo sa vidljivim kolagenim vlaknima koja su se pružala i delimično upravno na hidrofilnu



površinu implantata (161). Takođe, laboratorijska studija Ana i sar. pokazala je da hidrofilitnost površine može pozitivno uticati na pričvršćivanje epitela oko dentalnih implantata (163).

## ***6. Zaključci***

Na osnovu iznetih rezultata ovog istraživanja, izvedeni su sledeći zaključci:

1. Ti Zr implantati malog dijametra su postigli maksimalnu stopu opstanka i uspešnosti godinu dana nakon ugradnje pacijentima na OAT;
2. rezultati istraživanja ukazuju da implantati malog dijametra izrađeni od TiZr legure mogu predvidljivo postići adekvatnu koštanu integraciju kod pacijenata na kontinuiranoj OAT;
3. TiZr implantati malog dijametra se mogu uspešno koristiti u populaciji medicinski kompromitovanih pacijenata na OAT, kako bi se izbegle invazivnije i zahtevnije hirurške procedure nadoknade alveolarne kosti u slučaju nedovoljne širine rezidualnog alveolarnog grebena;
4. OAT utiče na koštano zarastanje implantata, uzrokujući niže ISQ vrednosti u odnosu na početnu vrednost tokom tromesečnog praćenja, mada bez ugrožavanja stabilnosti implantata;
5. i hidrofилna i hidrofobna površina TiZr implantata omogućavaju zadovoljavajuće periimplantantno koštano i mekotkivno zarastanje, bez međusobno statistički značajne razlike;
6. kao i prilikom ugradnje implantata zdravim osobama, i kod pacijenata na OAT, vrednosti stabilnosti implantata su se smanjivale sve do treće postoperativne nedelje, kada su i zabeležene najniže ISQ vrednosti, i u grupi implantata sa hidrofилnom, i u grupi sa hidrofobnom površinom;
7. TiZr implantati malog dijametra ugrađeni pacijentima na OAT mogu postići zadovoljavajuću integraciju mekih periimplantantnih tkiva i njihovu stabilnost godinu dana od ugradnje;
8. primenjeni protokol preoperativne medikacije pacijenata ne utiče na vrednosti INR određene uoči planirane ugradnje implantata;

9. komplikacije koje se javljaju nakon ugradnje TiZr implantata malog dijametra nisu ozbiljnog karaktera i mogu se uspešno iskontrolisati merama lokalne hemostaze;
10. TiZr implantati malog dijametra se bezbedno mogu ugrađivati pacijentima na OAT, ukoliko se pažljivo isplanira hirurška intervencija, ostvari odgovarajuća koordinacija sa nadležnim lekarima koji leče osnovno oboljenje pacijenata, uz primenu atraumatskog hirurškog rada i mera lokalne hemostaze;
11. preoperativno potvrđena INR vrednost niža od 2,0 smanjuje rizik od odloženih postoperativnih krvarenja i hematoma.

# ***7. Literatura***

1. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. Prvo srpsko izdanje ed. Beograd: Data status; 2005. p. 314-39.
2. Varagić VM, Milošević MP. Farmakologija. 13. prerađeno i dopunjeno izdanje ed. Beograd: Elit medica; 2009. p. 395-424.
3. Guyton AC, Hall JE. Medicinska fiziologija. Deseto izdanje ed. Beograd Savremena administracija; 2003. p. 419-29.
4. Bankiewicz DS, Taloyan AM. Coagulation: kinetics, structure formation and disorders. New York: Nova Science Publishers, Inc; 2012. p. 79.
5. Scully C, Wolff A. Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology. 2002;94(1):57-64.
6. Horlocker TT, Heit JA. Low molecular weight heparin: Biochemistry, pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. Anesthesia and Analgesia. 1997;85(4):874-85.
7. Young E, Wells P, Holloway S, Weitz J, Hirsh J. Ex-vivo and in-vitro evidence that low molecular weight heparins exhibit less binding to plasma proteins than unfractionated heparin. Thrombosis and Haemostasis. 1994;71(3):300-4.
8. Holbrook AM, Pereira JA, Labiris R, McDonald H, Douketis JD, Crowther M, et al. Systematic overview of warfarin and its drug and food interactions. Archives of Internal Medicine. 2005;165(10):1095-106.
9. Kaminsky LS, Zhang ZY. Human P450 metabolism of warfarin. Pharmacology & Therapeutics. 1997;73(1):67-74.
10. Sinauridze EI, Panteleev MA, Ataulakhanov FI. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2012;23(6):482-93.
11. Tadros R, Shakib S. Warfarin Indications, risks and drug interactions. Australian Family Physician. 2010;39(7):476-9.
12. Hirsh J, Dalen JE, Anderson DR, Poller L, Bussey H, Ansell J, et al. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. Chest. 2001;119(1):8S-21S.

13. Landefeld CS, Anderson PA. Guideline-based consultation to prevent anticoagulant-related bleeding. A randomized, controlled trial in a teaching hospital. *Annals of Internal Medicine*. 1992;116(10):829-37.
14. Thrift AG, McNeil JJ, Forbes A, Donnan GA. Risk of primary intracerebral haemorrhage associated with aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drugs: case-control study. *British Medical Journal*. 1999;318(7186):759-64.
15. Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Annals of Internal Medicine*. 1994;121(9):676-83.
16. Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: Clinical epidemiology, prediction, and prevention. *American Journal of Medicine*. 1993;95(3):315-28.
17. Harris JE. Interaction of Dietary Factors with Oral Anticoagulants. Review and Applications. *Journal of the American Dietetic Association*. 1995;95(5):580-4.
18. Booth SL, Charnley JM, Sadowski JA, Saltzman E, Bovill EG, Cushman M. Dietary vitamin K1 and stability of oral anticoagulation: Proposal of a diet with constant vitamin K1 content. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;77(3):504-9.
19. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *Journal of Internal Medicine*. 1991;229(6):517-20.
20. Litin SC, Gastineau DA. Current concepts in anticoagulant therapy. *Mayo Clinic Proceedings*. 1995;70(3):266-72.
21. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: A practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutrition Reviews*. 1999;57(9 I):288-96.
22. Hoshino M, Ikarashi N, Tsukui M, Kurokawa A, Naito R, Suzuki M, et al. Menthol reduces the anticoagulant effect of warfarin by inducing cytochrome P450 2C expression. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;56:92-101.
23. van Dijk KN, Plat AW, van Dijk AAC, Piersma-Wichers M, de Vries-Bots AMB, Slomp J, et al. Potential interaction between acenocoumarol and diclofenac, naproxen and ibuprofen and role of CYP2C9 genotype. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;91(1):95-101.
24. Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants - An update. *Clinical Pharmacokinetics*. 1996;30(6):416-44.

25. Knijff-Dutmer EAJ, Schut GA, van de Laar M. Concomitant coumarin-NSAID therapy and risk for bleeding. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(1):12-6.
26. Knijff-Dutmer EAJ, Van der Palen J, Schut G, Van de Laar M. The influence of cyclo-oxygenase specificity of non-steroidal anti-inflammatory drugs on bleeding complications in concomitant coumarine users. *Qjm-an International Journal of Medicine*. 2003;96(7):513-20.
27. Chan T. Prolongation of prothrombin time with the use of indomethacin and warfarin. *British Journal of Clinical Practice*. 1997;51(3):177-8.
28. Schaefer MG, Plowman BK, Morreale AP, Egan M. Interaction of rofecoxib and celecoxib with warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2003;60(13):1319-23.
29. Choi KH, Kim AJ, Son IJ, Kim KH, Kim KB, Ahn H, et al. Risk Factors of Drug Interaction between Warfarin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Practical Setting. *Journal of Korean Medical Science*. 2010;25(3):337-41.
30. Lopes RD, Horowitz JD, Garcia DA, Crowther MA, Hylek EM. Warfarin and acetaminophen interaction: a summary of the evidence and biologic plausibility. *Blood*. 2011;118(24):6269-73.
31. Gebauer MG, Nyfort-Hansen K, Henschke PJ, Gallus AS. Warfarin and acetaminophen interaction. *Pharmacotherapy*. 2003;23(1):109-12.
32. Prescott LF. Therapeutic misadventure with paracetamol: Fact or fiction? *American Journal of Therapeutics*. 2000;7(2):99-114.
33. Aithal GP, Day CP, Kesteven PJJ, Daly AK. Association of polymorphisms in the cytochrome P450 CYP2C9 with warfarin dose requirement and risk of bleeding complications. *Lancet*. 1999;353(9154):717-9.
34. Thijssen HH, Soute BA, Vervoort LM, Claessens JG. Paracetamol (acetaminophen) warfarin interaction: NAPQI, the toxic metabolite of paracetamol, is an inhibitor of enzymes in the vitamin K cycle. *Thrombosis and Haemostasis*. 2004;92(4):797-802.
35. Zhang Q, Bal-dit-Sollier C, Drouet L, Simoneau G, Alvarez JC, Pruvot S, et al. Interaction between acetaminophen and warfarin in adults receiving long-term oral



- anticoagulants: a randomized controlled trial. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;67(3):309-14.
36. Zhang QA, Simoneau G, Verstuyft C, Drouet L, Sollier CBD, Alvarez JC, et al. Amoxicillin/clavulanic acid-warfarin drug interaction: a randomized controlled trial. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(2):232-6.
37. Penning-Van Beest FJA, Koerselman J, Herings RMC. Risk of major bleeding during concomitant use of antibiotic drugs and coumarin anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008;6(2):284-90.
38. Penning-van Beest FJA, van Meegen E, Rosendaal FR, Stricker BH. Drug interactions as a cause of overanticoagulation on phenprocoumon or acenocoumarol predominantly concern antibacterial drugs. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(6):451-7.
39. Davydov L, Yermolnik M, Cuni LJ. Warfarin and amoxicillin/clavulanate drug interaction. *Annals of Pharmacotherapy*. 2003;37(3):367-70.
40. Wen X, Wang JS, Backman JT, Laitila J, Neuvonen PJ. Trimethoprim and sulfamethoxazole are selective inhibitors of CYP2C8 and CYP2C9, respectively. *Drug Metabolism and Disposition*. 2002;30(6):631-5.
41. Renton KW. Cytochrome P450 regulation and drug biotransformation during inflammation and infection. *Current Drug Metabolism*. 2004;5(3):235-43.
42. Schelleman H, Bilker WB, Brensinger CM, Han X, Kimmel SE, Hennessy S. Warfarin With Fluoroquinolones, Sulfonamides, or Azole Antifungals: Interactions and the Risk of Hospitalization for Gastrointestinal Bleeding. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2008;84(5):581-8.
43. Abbas S, Ihle P, Harder S, Schubert I. Risk of bleeding and antibiotic use in patients receiving continuous phenprocoumon therapy. *Thrombosis and Haemostasis*. 2014;111(5):912-22.
44. Schalekamp T, van Geest-Daalderop JHH, Kramer MHH, van Holten-Verzantvoort ATM, de Boer A. Coumarin anticoagulants and co-trimoxazole: avoid the combination rather than manage the interaction. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2007;63(4):335-43.

45. Howard-Thompson A, Hurdle AC, Arnold LB, Finch CK, Sands C, Self TH. Intracerebral hemorrhage secondary to a warfarin-metronidazole interaction. *American Journal of Geriatric Pharmacotherapy*. 2008;6(1):33-6.
46. Hersh EV. Adverse drug interactions in dental practice: Interactions involving antibiotics - Part II of a series. *Journal of the American Dental Association*. 1999;130(2):236-51.
47. Martinez V, Caumes E. Metronidazole. *Annales De Dermatologie Et De Venereologie*. 2001;128(8-9):903-9.
48. Dentali F, Riva N, Crowther M, Turpie AGG, Lip GYH, Ageno W. Efficacy and Safety of the Novel Oral Anticoagulants in Atrial Fibrillation A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *Circulation*. 2012;126(20):2381-+.
49. Baglin T. Clinical use of new oral anticoagulant drugs: dabigatran and rivaroxaban. *British Journal of Haematology*. 2013;163(2):160-7.
50. Verheugt FWA. The new oral anticoagulants in atrial fibrillation: an update. *Netherlands Heart Journal*. 2013;21(11):480-4.
51. Schulman S. Advantages and limitations of the new anticoagulants. *Journal of Internal Medicine*. 2014;275(1):1-11.
52. Gallego P, Roldan V, Lip GYH. Novel Oral Anticoagulants in Cardiovascular Disease. *Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics*. 2014;19(1):34-44.
53. Capodanno D, Capranzano P, Giacchi G, Calvi V, Tamburino C. Novel oral anticoagulants versus warfarin in non-valvular atrial fibrillation: A meta-analysis of 50,578 patients. *International Journal of Cardiology*. 2013;167(4):1237-41.
54. Stangier J, Staehle H, Rathgen K, Roth W, Shakeri-Nejad K. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dabigatran Etexilate, an Oral Direct Thrombin Inhibitor, Are Not Affected by Moderate Hepatic Impairment. *Journal of Clinical Pharmacology*. 2008;48(12):1411-9.
55. Huel NH, Nar H, Priepke H, Ries U, Stassen JM, Wienen W. Structure-based design of novel potent nonpeptide thrombin inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2002;45(9):1757-66.

56. Connolly SJ, Ezekowitz MD. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation REPLY. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(27):2674-5.
57. Dans AL, Connolly SJ, Wallentin L, Yang S, Nakamya J, Brueckmann M, et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation*. 2013;127(5):634-40.
58. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants. *International Journal of Clinical Practice*. 2010;64(7):956-67.
59. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, Liesenfeld K-H, Wienen W, Feuring M, et al. Dabigatran etexilate - a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010;103(6):1116-27.
60. Kubitza D, Becka M, Voith B, Zuehlsdorf M, Wensing G. Safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetics of single doses of BAY 59-7939, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2005;78(4):412-21.
61. Harenberg J, Marx S, Weiss C, Krämer R, Samama M, Schulman S. Report of the Subcommittee of Control of Anticoagulation on the determination of the anticoagulant effects of rivaroxaban. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2012;10(7):1433-6.
62. Raghavan N, Frost CE, Yu Z, He K, Zhang H, Humphreys WG, et al. Apixaban metabolism and pharmacokinetics after oral administration to humans. *Drug Metabolism and Disposition*. 2009;37(1):74-81.
63. Riley RS, Rowe D, Fisher LM. Clinical utilization of the international normalized ratio (INR). *Journal of Clinical Laboratory Analysis*. 2000;14(3):101-14.
64. Van den Besselaar AMHP. The response of Quick's prothrombin time test to oral anticoagulation: Influence of thromboplastin source and calcium chloride concentration. *Archives of Pathology and Laboratory Medicine*. 1994;118(2):145-9.
65. Kirkwood TBL. Calibration of reference thromboplastins and standardisation of the prothrombin time ratio. *Thrombosis and Haemostasis*. 1983;49(3):238-44.

66. Taberner DA, Poller L, Thomson JM, Darby KV. Effect of internal sensitivity index (ISI) of thromboplastins on precision of international normalised ratios (INR). *Journal of Clinical Pathology*. 1989;42(1):92-6.
67. Ansell J, Hirsh J, Hylek E, Jacobson A, Crowther M, Palareti G. Pharmacology and management of the vitamin K antagonists. *Chest*. 2008;133(6):160S-98S.
68. Johnston M, Harrison L, Moffat K, Willan A, Hirsh J. Reliability of the international normalized ratio for monitoring the induction phase of warfarin: Comparison with the prothrombin time ratio. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 1996;128(2):214-7.
69. Lind SE, Pearce LA, Feinberg WM, Bovill EG. Clinically significant differences in the International Normalized Ratio measured with reagents of different sensitivities. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 1999;10(5):215-27.
70. Ray MJ, Smith IR. The dependence of the International Sensitivity Index on the coagulometer used to perform the prothrombin time. *Thrombosis and Haemostasis*. 1990;63(3):424-9.
71. Duncan EM, Casey CR, Duncan BM, Lloyd JV. Effect of concentration of trisodium citrate anticoagulant on calculation of the international normalised ratio and the international sensitivity index of thromboplastin. *Thrombosis and Haemostasis*. 1994;72(1):84-8.
72. Adcock DM, Kressin DC, Marlar RA. Effect of 3.2% vs 3.8% sodium citrate concentration on routine coagulation testing. *American Journal of Clinical Pathology*. 1997;107(1):105-10.
73. Douketis JD. Perioperative Management of Antithrombotic Therapy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (vol 141, pg e326S, 2012). *Chest*. 2012;141(4):1129-.
74. Baron TH, Kamath PS, McBane RD. CURRENT CONCEPTS Management of Antithrombotic Therapy in Patients Undergoing Invasive Procedures. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(22):2113-24.

75. Gallego P, Apostolakis S, Lip GYH. Bridging Evidence-Based Practice and Practice-Based Evidence in Periprocedural Anticoagulation. *Circulation*. 2012;126(13):1573-6.
76. Feng L, Li Y, Li J, Yu B. Oral anticoagulation continuation compared with heparin bridging therapy among high risk patients undergoing implantation of cardiac rhythm devices. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(6):1124-31.
77. Limantoro I, Pisters R. Pen-procedural antithrombotic bridging and the assessment of the associated risk of major bleeding. *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(1):9-10.
78. Douketis JD. Contra: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption when patients require elective surgery". *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(2):210-2.
79. Spyropoulos AC. Pro: "Bridging anticoagulation is needed during warfarin interruption in patients who require elective surgery". *Thrombosis and Haemostasis*. 2012;108(2):213-6.
80. Bacci C, Berengo M, Favero L, Zanon E. Safety of dental implant surgery in patients undergoing anticoagulation therapy: a prospective case-control study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(2):151-6.
81. Madrid C, Sanz M. What influence do anticoagulants have on oral implant therapy? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20:96-106.
82. Scully C, Hobkirk J, Dios PD. Dental endosseous implants in the medically compromised patient. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2007;34(8):590-9.
83. Clemm R, Neukam FW, Rusche B, Bauersachs A, Musazada S, Schmitt CM. Management of anticoagulated patients in implant therapy: a clinical comparative study. *Clinical Oral Implants Research*. 2016;27(10):1274-82.
84. Gomez-Moreno G, Fernandez-Cejas E, Aguilar-Salvatierra A, Carlos Fd, Delgado-Ruiz RA, Calvo-Guirado JL. Dental implant surgery in patients in treatment by dabigatran.: *Clinical Oral Implants Research*; 2016.
85. Al Zoman H, Al Jetaily S, Robert AA, Baskaradoss JK, Al-Suwyyed A, Ciancio S, et al. Flapless Dental Implant Surgery for Patients on Oral Anticoagulants-The "Warless Procedure": A Report of 2 Cases. *Journal of Oral Implantology*. 2013;39:264-70.

86. Kalpidis CDR, Setayesh RM. Hemorrhaging associated with endosseous implant placement in the anterior mandible: A review of the literature. *Journal of Periodontology*. 2004;75(5):631-45.
87. Del Castillo-Pardo de Vera JL, López-Arcas Calleja JM, Burgueño-García M. Hematoma of the floor of the mouth and airway obstruction during mandibular dental implant placement: A case report. *Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008;12(4):223-6.
88. Pigadas N, Simoes P, Tuffin JR. Massive sublingual haematoma following osseointegrated implant placement in the anterior mandible. *British Dental Journal*. 2009;206(2):67-8.
89. Woo BM, Al-Bustani S, Ueeck BA. Floor of mouth haemorrhage and life-threatening airway obstruction during immediate implant placement in the anterior mandible. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2006;35(10):961-4.
90. Atkins GJ, Welldon KJ, Wijenayaka AR, Bonewald LF, Findlay DM. Vitamin K promotes mineralization, osteoblast-to-osteocyte transition, and an anticatabolic phenotype by gamma-carboxylation-dependent and -independent mechanisms. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. 2009;297(6):C1358-C67.
91. Poser JW, Esch FS, Ling NC, Price PA. Isolation and sequence of the vitamin K-dependent protein from human bone. Undercarboxylation of the first glutamic acid residue. *Journal of Biological Chemistry*. 1980;255(18):8685-91.
92. Price PA, Williamson MK. Primary structure of bovine matrix Gla protein, a new vitamin K-dependent bone protein. *Journal of Biological Chemistry*. 1985;260(28):14971-5.
93. Coutu DL, Wu JH, Monette A, Rivard G-E, Blostein MD, Galipeau J. Periostin, a member of a novel family of vitamin K-dependent proteins, is expressed by mesenchymal stromal cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2008;283(26):17991-8001.
94. Amizuka N, Li M, Hara K, Kobayashi M, de Freitas PHL, Ubaidus S, et al. Warfarin administration disrupts the assembly of mineralized nodules in the osteoid. *Journal of Electron Microscopy*. 2009;58(2):55-65.

95. Jeong HM, Cho DH, Jin YH, Chung JO, Chung MY, Chung DJ, et al. Inhibition of Osteoblastic Differentiation by Warfarin and 18-alpha-Glycyrrhetic Acid. *Archives of Pharmacal Research*. 2011;34(8):1381-7.
96. Simon RR, Beaudin SM, Johnston M, Walton KJ, Shaughnessy SG. Long-term treatment with sodium warfarin results in decreased femoral bone strength and cancellous bone volume in rats. *Thrombosis Research*. 2002;105(4):353-8.
97. Sugiyama T, Takaki T, Sakanaka K, Sadamaru H, Mori K, Kato Y, et al. Warfarin-induced impairment of cortical bone material quality and compensatory adaptation of cortical bone structure to mechanical stimuli. *Journal of Endocrinology*. 2007;194(1):213-22.
98. Binkley N, Krueger D, Engelke J, Suttie J. Vitamin K deficiency from long-term warfarin anticoagulation does not alter skeletal status in male rhesus monkeys. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(5):695-700.
99. Stenova E, Steno B, Killinger Z, Baqi L, Payer J. Effect of long-term oral anticoagulant therapy on bone mineral density and bone turnover markers: a prospective 12 month study. *Bratislava Medical Journal-Bratislavske Lekarske Listy*. 2011;112(2):71-6.
100. Pearson DA. Bone health and osteoporosis: The role of vitamin K and potential antagonism by anticoagulants. *Nutrition in Clinical Practice*. 2007;22(5):517-44.
101. Rezaieyazdi Z, Falsoleiman H, Khajehdaluee M, Saghafi M, Mokhtari-Amirmajdi E. Reduced bone density in patients on long-term warfarin. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2009;12(2):130-5.
102. Street JT, McGrath M, O'Regan K, Wakai A, McGuinness A, Redmond HP. Thromboprophylaxis using a low molecular weight heparin delays fracture repair. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2000(381):278-89.
103. Lindner T, Cockbain AJ, El Masry MA, Katonis P, Tsiridis E, Schizas C, et al. The effect of anticoagulant pharmacotherapy on fracture healing. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2008;9(7):1169-87.
104. Osborn J, Newesley H. Dynamic aspects of the implant-bone interface. *Dental implants-materials and systems*. Heimke G ed. Munich: Carl Hanser; 1980. p. 111-23.

105. Davies JE. Understanding peri-implant endosseous healing. *Journal of dental education*. 2003;67(8):932-49.
106. Davies JE. Mechanisms of endosseous integration. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5):391-401.
107. Broberg M, Eriksson C, Nygren H. GPIIb/IIIa is the main receptor for initial platelet adhesion to glass and titanium surfaces in contact with whole blood. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 2002;139(3):163-72.
108. Park JY, Davies JE. Red blood cell and platelet interactions with titanium implant surfaces. *Clinical Oral Implants Research*. 2000;11(6):530-9.
109. Enever PAJ, Shreiber DI, Tranquillo RT. A novel implantable collagen gel assay for fibroblast traction and proliferation during wound healing. *Journal of Surgical Research*. 2002;105(2):160-72.
110. Oprea WE, Karp JM, Hosseini MM, Davies JE. Effect of platelet releasate on bone cell migration and recruitment in vitro. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2003;14(3):292-300.
111. Le Guehennec L, Soueidan A, Layrolle P, Amouriq Y. Surface treatments of titanium dental implants for rapid osseointegration. *Dental Materials*. 2007;23(7):844-54.
112. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *Journal of Bone and Joint Surgery-American Volume*. 2000;82A(4):457-77.
113. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, Fiorellini JP, Fox CH, Stich H. Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1991;25(7):889-902.
114. Aparicio C, Gil FJ, Fonseca C, Barbosa M, Planell JA. Corrosion behaviour of commercially pure titanium shot blasted with different materials and sizes of shot particles for dental implant applications. *Biomaterials*. 2003;24(2):263-73.
115. Zinger O, Anselme K, Denzer A, Habersetzer P, Wieland M, Jeanfils J, et al. Time-dependent morphology and adhesion of osteoblastic cells on titanium model surfaces featuring scale-resolved topography. *Biomaterials*. 2004;25(14):2695-711.



116. Cochran DL, Schenk RK, Lussi A, Higginbottom FL, Buser D. Bone response to unloaded and loaded titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: A histometric study in the canine mandible. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1998;40(1):1-11.
117. Buser D, Nydegger T, Oxland T, Cochran DL, Schenk RK, Hirt HP, et al. Interface shear strength of titanium implants with a sandblasted and acid-etched surface: A biomechanical study in the maxilla of miniature pigs. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1999;45(2):75-83.
118. Rocuzzo M, Bunino M, Prioglio F, Bianchi SD. Early loading of sandblasted and acid-etched (SLA) implants: A prospective split-mouth comparative study - One-year results. *Clinical Oral Implants Research*. 2001;12(6):572-8.
119. Cochran DL, Buser D, ten Bruggenkate CM, Weingart D, Taylor TM, Bernard JP, et al. The use of reduced healing times on ITI (R) implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: Early results from clinical trials on ITI (R) SLA implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2002;13(2):144-53.
120. Bornstein MM, Lussi A, Schmid B, Belser UC, Buser D. Early loading of nonsubmerged titanium implants with a sandblasted and acid-etched (SLA) surface: 3-year results of a prospective study in partially edentulous patients. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(5):659-66.
121. Kilpadi DV, Lemons JE. Surface energy characterization of unalloyed titanium implants. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1994;28(12):1419-25.
122. Steinemann SG. Titanium - the material of choice? *Periodontology* 2000. 1998;17:7-21.
123. Buser D, Broggini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, et al. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *Journal of Dental Research*. 2004;83(7):529-33.
124. Bornstein MM, Valderrama P, Jones AA, Wilson TG, Seibl R, Cochran DL. Bone apposition around two different sandblasted and acid-etched titanium implant surfaces: a histomorphometric study in canine mandibles. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(3):233-41.

125. Ferguson SJ, Brogini N, Wieland M, de Wild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Biomechanical evaluation of the interfacial strength of a chemically modified sandblasted and acid-etched titanium surface. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2006;78A(2):291-7.
126. Abdel-Haq J, Karabuda CZ, Arisan V, Mutlu Z, Kurkcu M. Osseointegration and stability of a modified sand-blasted acid-etched implant: an experimental pilot study in sheep. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(3):265-74.
127. Schwarz F, Herten M, Sager M, Wieland M, Dard M, Becker J. Histological and immunohistochemical analysis of initial and early subepithelial connective tissue attachment at chemically modified and conventional SLA (R) titanium implants. A pilot study in dogs. *Clinical Oral Investigations*. 2007;11(3):245-55.
128. Mamalis AA, Markopoulou C, Vrotsos I, Koutsilirieris M. Chemical modification of an implant surface increases osteogenesis and simultaneously reduces osteoclastogenesis: an in vitro study. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(6).
129. Donos N, Hamlet S, Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Bosshardt DD, et al. Gene expression profile of osseointegration of a hydrophilic compared with a hydrophobic microrough implant surface. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(4):365-72.
130. Lang NP, Salvi GE, Huynh-Ba G, Ivanovski S, Donos N, Bosshardt DD. Early osseointegration to hydrophilic and hydrophobic implant surfaces in humans. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(4):349-56.
131. Karabuda ZC, Abdel-Haq J, Arisan V. Stability, marginal bone loss and survival of standard and modified sand-blasted, acid-etched implants in bilateral edentulous spaces: a prospective 15-month evaluation. *Clinical Oral Implants Research*. 2011;22(8):840-9.
132. Ganeles J, Zollner A, Jackowski J, ten Bruggenkate C, Beagle J, Guerra F. Immediate and early loading of Straumann implants with a chemically modified surface (SLActive) in the posterior mandible and maxilla: 1-year results from a prospective multicenter study. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(11):1119-28.
133. Morton D, Bornstein MM, Wittneben JG, Martin WC, Ruskin JD, Hart CN, et al. Early Loading after 21 Days of Healing of Nonsubmerged Titanium Implants with a Chemically Modified Sandblasted and Acid-Etched Surface: Two-Year Results of a

Prospective Two-Center Study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2010;12(1):9-17.

134. Markovic A, Colic S, Scepanovic M, Misic T, Dinic A, Bhusal DS. A 1-Year Prospective Clinical and Radiographic Study of Early-Loaded Bone Level Implants in the Posterior Maxilla. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2015;17(5):1004-13.

135. Markovic A, Colic S, Drazic R, Gacic B, Todorovic A, Stajcic Z. Resonance Frequency Analysis as a Reliable Criterion for Early Loading of Sandblasted/Acid-Etched Active Surface Implants Placed by the Osteotome Sinus Floor Elevation Technique. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2011;26(4):718-24.

136. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery Supplementum*. 1977;16:1-132.

137. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants - A model study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(3):251-62.

138. Sennerby L, Meredith N. Implant stability measurements using resonance frequency analysis: biological and biomechanical aspects and clinical implications. *Periodontology 2000*. 2008;47:51-66.

139. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. *International Journal of Prosthodontics*. 1998;11(5):491-501.

140. Lekholm U, Zarb G. Patient selection and preparation. In: Branemark P, Zarb G, Albrektsson T, editors. *Tissue-Integrated Prosthesis: Osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence; 1985. p. 199-210.

141. Marković A, Calvo-Guirado JL, Lazić Z, Gómez-Moreno G, Calasan D, Guardia J, et al. Evaluation of primary stability of self-tapping and non-self-tapping dental implants. A 12-week clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2013;15(3):341-9.

142. Friberg B, Ekestubbe A, Sennerby L. Clinical outcome of branemark system implants of various diameters: A retrospective study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2002;17(5):671-7.
143. Shalabi MM, Wolke JGC, Jansen JA. The effects of implant surface roughness and surgical technique on implant fixation in an in vitro model. *Clinical Oral Implants Research*. 2006;17(2):172-8.
144. Markovic A, Calasan D, Colic S, Stojcev-Stajcic L, Janjic B, Misic T. Implant stability in posterior maxilla: bone-condensing versus bone-drilling: a clinical study. *Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology*. 2011;112(5):557-63.
145. Hahn J. Clinical uses of osteotomes. *The Journal of oral implantology*. 1999;25(1):23-9.
146. Summers RB. A new concept in maxillary implant surgery: the osteotome technique. *Compendium (Newtown, Pa)*. 1994;15(2):152, 4-6, 8 passim; quiz 62.
147. Atsumi M, Park SH, Wang HL. Methods used to assess implant stability: Current status. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(5):743-54.
148. O'Sullivan D, Sennerby L, Jagger D, Meredith N. A comparison of two methods of enhancing implant primary stability. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2004;6(1):48-57.
149. Turkyilmaz I, Aksoy U, McGlumphy EA. Two Alternative Surgical Techniques for Enhancing Primary Implant Stability in the Posterior Maxilla: A Clinical Study Including Bone Density, Insertion Torque, and Resonance Frequency Analysis Data. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2008;10(4):231-7.
150. Valderrama P, Oates TW, Jones AA, Simpson J, Schoolfield JD, Cochran DL. Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability: A clinical trial. *Journal of Periodontology*. 2007;78(2):262-72.
151. Huwiler MA, Pjetursson BE, Bosshardt DD, Salvi GE, Lang NP. Resonance frequency analysis in relation to jawbone characteristics and during early healing of implant installation. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(3):275-80.

152. Barewal RM, Oates TW, Meredith N, Cochran DL. Resonance frequency measurement of implant stability in vivo on implants with a sandblasted and acid-etched surface. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2003;18(5):641-51.
153. Han J, Lulic M, Lang NP. Factors influencing resonance frequency analysis assessed by Osstell (TM) mentor during implant tissue integration: II. Implant surface modifications and implant diameter. *Clinical Oral Implants Research*. 2010;21(6):605-11.
154. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces - An experimental study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 2004;15(4):381-92.
155. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch Jr E, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral microbiology and immunology*. 1987;2(4):145-51.
156. Zitzmann NU, Berglundh T. Definition and prevalence of peri-implant diseases. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35:286-91.
157. Mombelli A, Lang NP. Clinical parameters for the evaluation of dental implants. *Periodontology 2000*. 1994;4:81-6.
158. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (I). Success criteria and epidemiology. *European Journal of Oral Sciences*. 1998;106(1):527-51.
159. Salvi GE, Lang NP. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2004;19:116-27.
160. Renvert S, Polyzois I, Claffey N. How do implant surface characteristics influence peri-implant disease? *Journal of Clinical Periodontology*. 2011;38:214-22.
161. Schwarz F, Ferrari D, Herten M, Mihatovic I, Wieland M, Sager M, et al. Effects of surface hydrophilicity and microtopography on early stages of soft and hard tissue integration at non-submerged titanium implants: An immunohistochemical study in dogs. *Journal of Periodontology*. 2007;78(11):2171-84.
162. Schwarz F, Wieland M, Schwartz Z, Zhao G, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, et al. Potential of Chemically Modified Hydrophilic Surface Characteristics to Support Tissue

Integration of Titanium Dental Implants. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2009;88B(2):544-57.

163. An N, Rausch-fan X, Wieland M, Matejka M, Andrukhov O, Schedle A. Initial attachment, subsequent cell proliferation/viability and gene expression of epithelial cells related to attachment and wound healing in response to different titanium surfaces. *Dental Materials*. 2012;28(12):1207-14.

164. Lindhe J, Berglundh T. The interface between the mucosa and the implant. *Periodontology 2000*. 1998;17:47-54.

165. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clinical oral implants research*. 1991;2(2):81-90.

166. Zhao BR, van der Mei HC, Rustema-Abbing M, Busscher HJ, Ren YJ. Osteoblast integration of dental implant materials after challenge by sub-gingival pathogens: a co-culture study in vitro. *International Journal of Oral Science*. 2015;7(4):250-8.

167. Linares A, Domken O, Dard M, Blanco J. Peri-implant soft tissues around implants with a modified neck surface. Part 1. Clinical and histometric outcomes: a pilot study in minipigs. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(4):412-20.

168. Gomez-Florit M, Xing R, Ramis JM, Taxt-Lamolle S, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, et al. Human gingival fibroblasts function is stimulated on machined hybridized titanium zirconium dental implants. *Journal of Dentistry*. 2014;42(1):30-8.

169. Gomez-Florit M, Ramis JM, Xing R, Taxt-Lamolle S, Haugen HJ, Lyngstadaas SP, et al. Differential response of human gingival fibroblasts to titanium- and titanium-zirconium-modified surfaces. *Journal of Periodontal Research*. 2014;49(4):425-36.

170. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Eick S, Iglhaut T, Becker J. Experimental peri-implant mucositis at different implant surfaces. *Journal of Clinical Periodontology*. 2014;41(5):513-20.

171. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Bradu S, Sager M, Becker J. Impact of plaque accumulation on the osseointegration of titanium-zirconium alloy and titanium implants. A histological and immunohistochemical analysis. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(11):1281-7.

172. Araujo MG, Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *Journal of Clinical Periodontology*. 2005;32(2):212-8.
173. Cardaropoli G, Wennstrom JL, Lekholm U. Peri-implant bone alterations in relation to inter-unit distances - A 3-year retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*. 2003;14(4):430-6.
174. Schropp L, Wenzel A, Kostopoulos L, Karring T. Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: A clinical and radiographic 12-month prospective study. *International Journal of Periodontics & Restorative Dentistry*. 2003;23(4):313-23.
175. Trombelli L, Farina R, Marzola A, Bozzi L, Liljenberg B, Lindhe J. Modeling and remodeling of human extraction sockets. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35(7):630-9.
176. Sierra-Sanchez J-L, Martinez-Gonzalez A, Garcia-Sala Bonmati F, Manes-Ferrer J-F, Brotons-Oliver A. Narrow-diameter implants: Are they a predictable treatment option? A literature review. *Medicina Oral Patologia Oral Y Cirugia Bucal*. 2014;19(1):E74-E81.
177. Degidi M, Piattelli A, Carinci F. Clinical outcome of narrow diameter implants: A retrospective study of 510 implants. *Journal of Periodontology*. 2008;79(1):49-54.
178. Allum SR, Tomlinson RA, Joshi R. The impact of loads on standard diameter, small diameter and mini implants: a comparative laboratory study. *Clinical Oral Implants Research*. 2008;19(6):553-9.
179. Romeo E, Lops D, Amorfini L, Chiapasco M, Ghisolfi M, Vogel G. Clinical and radiographic evaluation of small-diameter (3.3-mm) implants followed for 1-7 years: a longitudinal study. *Clinical Oral Implants Research*. 2006;17(2):139-48.
180. Schwarz MS. Mechanical complications of dental implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2000;11:156-8.
181. Shemtov-Yona K, Rittel D, Levin L, Machtei EE. Effect of Dental Implant Diameter on Fatigue Performance. Part I: Mechanical Behavior. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014;16(2):172-7.

182. Shemtov-Yona K, Rittel D, Machtei EE, Levin L. Effect of Dental Implant Diameter on Fatigue Performance. Part II: Failure Analysis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2014;16(2):178-84.
183. Kobayashi E, Matsumoto S, Doi H, Yoneyama T, Hamanaka H. Mechanical properties of the binary titanium-zirconium alloys and their potential for biomedical materials. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1995;29(8):943-50.
184. Bernhard N, Berner S, Wild MD, Wieland M. The binary TiZr alloy- A newly developed Ti alloy for use in dental implants. *Forum implantologicum*; 2009. p. 30-9.
185. Barter S, Stone P, Bragger U. A pilot study to evaluate the success and survival rate of titanium-zirconium implants in partially edentulous patients: results after 24 months of follow-up. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23(7):873-81.
186. Sittig C, Textor M, Spencer ND, Wieland M, Vallotton PH. Surface characterization of implant materials cp Ti, Ti-6Al-7Nb and Ti-6Al-4V with different pretreatments. *Journal of Materials Science-Materials in Medicine*. 1999;10(1):35-46.
187. Han MK, Hwang MJ, Yang MS, Yang HS, Song HJ, Park YJ. Effect of zirconium content on the microstructure, physical properties and corrosion behavior of Ti alloys. *Materials Science and Engineering a-Structural Materials Properties Microstructure and Processing*. 2014;616:268-74.
188. Zhang YM, Chai F, Hornez JC, Li CL, Zhao YM, Traisnel M, et al. The corrosion and biological behaviour of titanium alloys in the presence of human lymphoid cells and MC3T3-E1 osteoblasts. *Biomedical Materials*. 2009;4(1).
189. Chen XB, Nouri A, Li YC, Lin JG, Hodgson PD, Wen C. Effect of surface roughness of Ti, Zr, and TiZr on apatite precipitation from simulated body fluid. *Biotechnology and Bioengineering*. 2008;101(2):378-87.
190. Frank MJ, Walter MS, Lyngstadaas SP, Wintermantel E, Haugen HJ. Hydrogen content in titanium and a titanium-zirconium alloy after acid etching. *Materials Science & Engineering C-Materials for Biological Applications*. 2013;33(3):1282-8.
191. Wu AYJ, Hsu JT, Huang HL. An In Vitro Biomechanical Evaluation of a New Commercial Titanium-Zirconium Alloy Dental Implant: A Pilot Study. *Implant Dentistry*. 2014;23(5):534-8.



192. Shibata N, Okuno O. Bone and fibrous tissue ingrowth into the porous Zr-Ti implants. *Dental materials journal*. 1987;6(2):185-200.
193. Ikarashi Y, Toyoda K, Kobayashi E, Doi H, Yoneyama T, Hamanaka H, et al. Improved biocompatibility of titanium-zirconium (Ti-Zr) alloy: Tissue reaction and sensitization to Ti-Zr alloy compared with pure Ti and Zr in rat implantation study. *Materials Transactions*. 2005;46(10):2260-7.
194. Thoma DS, Jones AA, Dard M, Grize L, Obrecht M, Cochran DL. Tissue Integration of a New Titanium-Zirconium Dental Implant: A Comparative Histologic and Radiographic Study in the Canine. *Journal of Periodontology*. 2011;82(10):1453-61.
195. Gottlow J, Dard M, Kjellson F, Obrecht M, Sennerby L. Evaluation of a New Titanium-Zirconium Dental Implant: A Biomechanical and Histological Comparative Study in the Mini Pig. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(4):538-45.
196. Jimbo R, Naito Y, Galli S, Berner S, Dard M, Wennerberg A. Biomechanical and Histomorphometrical Evaluation of TiZr Alloy Implants: An in vivo Study in the Rabbit. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2015;17:E670-E8.
197. Kammerer PW, Palarie V, Schiegnitz E, Hagmann S, Alshihri A, Al-Nawas B. Vertical osteoconductivity and early bone formation of titanium-zirconium and titanium implants in a subperiosteal rabbit animal model. *Clinical Oral Implants Research*. 2014;25(7):774-80.
198. Saulacic N, Bosshardt DD, Bornstein MM, Berner S, Buser D. Bone apposition to a titanium-zirconium alloy implant, as compared to two other titanium-containing implants. *European Cells & Materials*. 2012;23:273-88.
199. Wen B, Zhu F, Li Z, Zhang P, Lin XN, Dard M. The osseointegration behavior of titanium-zirconium implants in ovariectomized rabbits. *Clinical Oral Implants Research*. 2014;25(7):819-25.
200. Chiapasco M, Casentini P, Zaniboni M, Corsi E, Anello T. Titanium-zirconium alloy narrow-diameter implants (Straumann Roxolid (R)) for the rehabilitation of horizontally deficient edentulous ridges: prospective study on 18 consecutive patients. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23(10):1136-41.

201. Al-Nawas B, Bragger U, Meijer HJA, Naert I, Persson R, Perucchi A, et al. A Double-Blind Randomized Controlled Trial (RCT) of Titanium-13Zirconium versus Titanium Grade IV Small-Diameter Bone Level Implants in Edentulous Mandibles - Results from a 1-Year Observation Period. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2012;14(6):896-904.
202. Quirynen M, Al-Nawas B, Meijer HJA, Razavi A, Reichert TE, Schimmel M, et al. Small-diameter titanium Grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: three-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(7):831-40.
203. Muller F, Al-Nawas B, Storelli S, Quirynen M, Hicklin S, Castro-Laza J, et al. Small-diameter titanium grade IV and titanium-zirconium implants in edentulous mandibles: five-year results from a double-blind, randomized controlled trial. *Bmc Oral Health*. 2015;15:10.
204. Tolentino L, Sukekava F, Seabra M, Lima LA, Garcez-Filho J, Araujo MG. Success and survival rates of narrow diameter implants made of titanium-zirconium alloy in the posterior region of the jaws - results from a 1-year follow-up. *Clinical Oral Implants Research*. 2014;25(2):137-41.
205. Benic GI, Gallucci GO, Mokti M, Hammerle CHF, Weber HP, Jung RE. Titanium-zirconium narrow-diameter versus titanium regular-diameter implants for anterior and premolar single crowns: 1-year results of a randomized controlled clinical study. *Journal of Clinical Periodontology*. 2013;40(11):1052-61.
206. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. *Journal of the American Dental Association*. 2008;139:3S-+.
207. Farbod F, Kanaan H, Farbod J. Infective endocarditis and antibiotic prophylaxis prior to dental/oral procedures: latest revision to the guidelines by the American Heart Association published April 2007. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;38(6):626-31.
208. Lanas A, Serrano P, Bajador E, Fuentes J, Sainz R. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with non-aspirin cardiovascular drugs, analgesics and nonsteroidal

anti-inflammatory drugs. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*. 2003;15(2):173-8.

209. Kacso G, Terézhalmy GT. Acetylsalicylic acid and acetaminophen. *Dental Clinics of North America*. 1994;38(4):633-44.

210. Seymour RA, Williams FM, Oxley A, Ward A, Fearn M, Brighan K, et al. A comparative study of the effects of aspirin and paracetamol (acetaminophen) on platelet aggregation and bleeding time. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 1984;26(5):567-71.

211. Bachmann K, Schwartz JI, Forney Jr R, Frogameni A, Jauregui LE. The effect of erythromycin on the disposition kinetics of warfarin. *Pharmacology*. 1984;28(3):171-6.

212. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, Behneke A, Behneke N, Hirt HP, et al. Long-term evaluation of non-submerged ITI implants .1. 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clinical Oral Implants Research*. 1997;8(3):161-72.

213. Sista S, Wen Ce, Hodgson PD, Pande G. The influence of surface energy of titanium-zirconium alloy on osteoblast cell functions in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2011;97A(1):27-36.

214. Oates TW, Valderrama P, Bischof M, Nedir R, Jones A, Simpson J, et al. Enhanced implant stability with a chemically modified SLA surface: A randomized pilot study. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. 2007;22(5):755-60.

215. Wennerberg A, Galli S, Albrektsson T. Current knowledge about the hydrophilic and nanostructured SLActive surface. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dentistry*. 2011;3:59-67.

216. Eriksson C, Nygren H. The initial reactions of graphite and gold with blood. *Journal of Biomedical Materials Research*. 1997;37(1):130-6.

217. Grunkemeier JM, Tsai WB, McFarland CD, Horbett TA. The effect of adsorbed fibrinogen, fibronectin, von Willebrand factor and vitronectin on the procoagulant state of adherent platelets. *Biomaterials*. 2000;21(22):2243-52.

218. Schurgers LJ, Spronk HMH, Skepper JN, Hackeng TM, Shanahan CM, Vermeer C, et al. Post-translational modifications regulate matrix Gla protein function: importance for

inhibition of vascular smooth muscle cell calcification. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5(12):2503-11.

219. Wolf G. Function of the bone protein osteocalcin: Definitive evidence. *Nutrition Reviews*. 1996;54(10):332-3.

220. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: Skeletal and extra-skeletal effects. *Journal of Cellular Physiology*. 2013;228(6):1149-53.

221. Knepper-Nicolai B, Reinstorf A, Hofinger I, Flade K, Wenz R, Pompe W. Influence of osteocalcin and collagen I on the mechanical and biological properties of Biocement D. *Biomolecular Engineering*. 2002;19(2-6):227-31.

222. Rammelt S, Neumann M, Hanisch U, Reinstorf A, Pompe W, Zwipp H, et al. Osteocalcin enhances bone remodeling around hydroxyapatite/collagen composites. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2005;73A(3):284-94.

223. Chenu C, Colucci S, Grano M, Zigrino P, Barattolo R, Zambonin G, et al. Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol*; 1994. p. 1149-58.

224. Ishida M, Amano S. Osteocalcin fragment in bone matrix enhances osteoclast maturation at a late stage of osteoclast differentiation. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2004;22(5):415-29.

225. Haffa A, Krueger D, Bruner J, Engelke J, Gundberg C, Akhter M, et al. Diet- or warfarin-induced vitamin K insufficiency elevates circulating undercarboxylated osteocalcin without altering skeletal status in growing female rats. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2000;15(5):872-8.

226. Fusaro M, Carbonare LD, Dusso A, Arcidiacono MV, Valenti MT, Aghi A, et al. Differential Effects of Dabigatran and Warfarin on Bone Volume and Structure in Rats with Normal Renal Function. *Plos One*. 2015;10(8):15.

227. Quirynen M, De Soete M, van Steenberghe D. Infectious risks for oral implants: a review of the literature. *Clinical Oral Implants Research*. 2002;13(1):1-19.

228. Fuerst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2007;18(4):501-8.
229. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*. 2008;35:292-304.
230. Xing R, Lyngstadaas SP, Ellingsen JE, Taxt-Lamolle S, Haugen HJ. The influence of surface nanoroughness, texture and chemistry of TiZr implant abutment on oral biofilm accumulation. *Clinical Oral Implants Research*. 2015;26(6):649-56.
231. John G, Becker J, Schwarz F. Modified Implant Surface with Slower and Less Initial Biofilm Formation. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2013.
232. Ferreira SB, Figueiredo CM, Almeida A, Assis GF, Dionisio TJ, Santos CF. Clinical, Histological, and Microbiological Findings in Peri-Implant Disease: A Pilot Study. *Implant Dentistry*. 2009;18(4):334-44.
233. Schwarz F, Mihatovic I, Golubovic V, Bradu S, Sager M, Becker J. Impact of plaque accumulation on osseointegration of titanium–zirconium alloy and titanium implants. A histological and immunohistochemical analysis. *Clinical Oral Implants Research*; 2014.
234. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clinical Oral Implants Research*; 1994. p. 191-201.
235. Jepsen S, Ruhling A, Jepsen K, Ohlenbusch B, Albers HK. Progressive peri-implantitis. Incidence and prediction of peri-implant attachment loss. *Clinical Oral Implants Research*. 1996;7(2):133-42.
236. Guo S, DiPietro LA. Factors Affecting Wound Healing. *Journal of Dental Research*. 2010;89(3):219-29.
237. Gurtner GC, Werner S, Barrandon Y, Longaker MT. Wound repair and regeneration. *Nature*. 2008;453(7193):314-21.
238. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennstrom J, Lindhe J. The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems - A comparative study in the dog. *Clinical Oral Implants Research*. 1996;7(3):212-9.

239. Otten JE, Wiedmann-Al-Ahmad M, Jahnke H, Pelz K. Bacterial colonization on different suture materials - A potential risk for intraoral dentoalveolar surgery. *Journal of Biomedical Materials Research Part B-Applied Biomaterials*. 2005;74B(1):627-35.
240. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjorting-Hansen E, Fiehn NE, Skovgaard LT. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva - A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clinical Oral Implants Research*. 2002;13(2):113-26.
241. Gerber JA, Tan WC, Balmer TE, Salvi GE, Lang NP. Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants. *Clinical Oral Implants Research*. 2009;20(1):75-8.

## Biografija autora

Dr Ana Đinić je rođena u 21. 2. 1985. u Šapcu gde je završila osnovnu školu i gimnaziju. Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu je upisala 2004. godine i diplomirala 2009. godine kao Student generacije sa prosečnom ocenom 9,71. Dobitnik je Nagrade Stomatološkog fakulteta za najboljeg diplomiranog studenta generacije 2009/10, Nagrade *Student generacije* Univerziteta u Beogradu, Nagrade Srpskog lekarskog društva za najboljeg diplomiranog studenta Stomatološkog fakulteta, Nagrade Fondacije Klinike ANLAVE, za najboljeg studenta 2009, nagrada za najboljeg studenta na drugoj, trećoj i četvrtoj godini osnovnih studija.

Pripravnički staž je obavila na istom Fakultetu i položila državni ispit u decembru 2010. Upisala je doktorske studije 2010. na Stomatološkom fakultetu u Beogradu. Govori engleski i španski jezik.

Od decembra 2011. do septembra 2016. godine bila je zaposlena kao saradnik na projektu Ministarstva prosvete, nauke i tehnološkog razvoja Republike Srbije pod nazivom *Interakcija etiopatogenetskih mehanizama parodontopatije i periimplantitisa sa sistematskim bolestima današnjice*. Od septembra 2016. zaposlena je kao instruktor za praktičnu nastavu na predmetu Opšta i oralna biohemija, na Stomatološkom fakultetu Univerziteta u Beogradu.

Dr Ana Đinić je objavijivala naučne radove u domaćim i stranim časopisima sa SCI liste (5 publikacija u časopisima M21a, po jedan u kategorijama M22 i M23). Održala je jedno predavanje po pozivu na Univezitetu u Mursiji, u Španiji.

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а

Ана Ђинић

---

број индекса 4012/2010

---

### Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Клиничко испитивање периимплантног зарастања импланата са хидрофилном и хидрофобном површином код пацијената на оралној антикоагулантној терапији"

---

---

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

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



Прилог 2.

## **Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада**

Име и презиме аутора: Ана Ћинић

Број индекса: 4012/2010

Студијски програм: Докторске академске студије, модул: Базична и клиничка истраживања у стоматологији

Наслов рада: Клиничко испитивање периимплантног зарастања импланата са хидрофилном и хидрофобном површином код пацијената на оралној антикоагулантној терапији"

Ментор: проф. др Алекса Марковић

Потписани/а Ана Ћинић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

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

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

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

### Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

"Клиничко испитивање периимплантног зарастања импланата са хидрофилном и хидрофобном површином код пацијената на оралној антикоагулантној терапији"

која је моје ауторско дело.

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

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

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
- 3. Ауторство – некомерцијално – без прераде**
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

**Потпис докторанда**

У Београду, \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

1. Ауторство - Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.
2. Ауторство – некомерцијално. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.
3. Ауторство - некомерцијално – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.
4. Ауторство - некомерцијално – делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.
5. Ауторство – без прераде. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.
6. Ауторство - делити под истим условима. Дозвољавате умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.