

**УНИВЕРЗИТЕТ У ПРИШТИНИ**

**МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



**Клиника за стоматологију / Орална хирургија**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**ОДРЕЂИВАЊЕ БИОМАРКЕРА ГУБИТКА ПЕРИИМПЛАНТНЕ АЛВЕОЛАРНЕ  
КОСТИ И ЊИХОВА ВАЛИДАЦИЈА ЗА КЛИНИЧКУ ПРИМЕНУ У ОКВИРУ  
ДИЈАГНОЗЕ ПЕРИИМПЛАНТИТИСА И РАНЕ ПРОЦЕНЕ ИСХОДА СТАНДАРДНЕ  
ХИРУРШКЕ ТЕРАПИЈЕ**

**Кандидат: др Борис Ђуран**

**Ментор: Проф. др Бранко Михаиловић**

**Ментор: др Миа Ракић**

**Чланови комисије:**

**Професор Др Бранко Михаиловић**

**Медицински факултет у Приштини са привременим седиштем у Косовској Митровици**

**Др Миа Ракић**

**University of Complutense of Madrid, Spain**

**Професор Др Зоран Лазић**

**Војномедицинска академија, Београд**

**Професор Др Данило Војводић**

**Војномедицинска академија, Београд**

**Професор Др Зоран Татић**

**Војномедицинска академија, Београд**

## **ЗАХВАЛЕ**

Професору Бранку Михаиловићу који ме је позвао и увео у оралну хирургију и у оралну имплантологију, човеку који ми је отворио могућности и видике на свим нивоима оралне хирургије и који ме је непрестано подржавао на моралном, научном, клиничком и пријатељском нивоу дугујем неизмерну захвалност.

Др Мији Ракић која је била мој узорни научник још из доба почетака мог научног рада, а сада мојој блиској и драгој пријатељици, особи која је посветила неизмерни труд и пажњу да ме научи и усмери ка најсавременијим трендовима оралне хирургје, пародонтологије и имплантологије дугујем изразиту захвалност.

Професору Зорану Татићу, мом учитељу и драгом пријатељу, особи која ме је учила основима оралне имплантологије и која је била уз мене све време мог научног и клиничког развоја, захваљујем на свему и пре свега на сталној моралној подршци.

Професору Данилу Војводићу дугујем захвалност што ме је увео у имунологију, и пре свега на моралној подршци коју ми је стално пружао.

Неизмерну захвалност исказујем мојим драгим пријатељима са Војномедицинске академије који су ме увели у истраживање у имплантологији без којих овај докторат не би био могућ, посебну захвалност исказујем професору Зорану Лазићу који ме је увео у клиничку имплантологију и који је био моја велика морална подршка.

Велику захвалност исказујем професорки Марији Бубало, са којом сам направио прве хируршке резове и која је стрпљиво била уз мене све време мог рада, такође велику захвалност исказујем колективу одељења за имплантологију, Клинике за стоматологију, Војномедицинске академије. Захваљујем се свим члановима моје комисије на драгоценим сугестијама и труду да унапреде овај истраживачки рад.

Велику захвалност исказујем мојој породици, мојим родитељима, мојој мајци и мом оцу на свој љубави и подршци коју ми непрестано пружају.

# САДРЖАЈ

## 1. УВОД

- 1.1. ПЕРИ-ИМПЛАНТИТИС: ДЕФИНИЦИЈА, ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА
- 1.2. ПЕРИ-ИМПЛАНТНА ТКИВА: КАРАКТЕРИСТИКЕ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ОД  
ЗНАЧАЈА ЗА КЛИНИЧКУ ДИЈАГНОЗУ
- 1.3. ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИ-ИМПЛАНТНИХ БОЛЕСТИ
- 1.4. СТАНДАРДНА ДИЈАГНОЗА ПЕРИ-ИМПЛАНТНИХ ОБОЉЕЊА: ЗАХТЕВИ И  
ОГРАНИЧЕЊА
- 1.5. СТАНДАРДНА ТЕРАПИЈА ПЕРИ-ИМПЛАНТНИХ ОБОЉЕЊА
- 1.6. БИОМАРКЕРИ У ДИЈАГНОСТИЦИ ПЕРИИМПЛАНТНИХ СТАЊА: ДЕФИНИЦИЈА,  
ЗАХТЕВИ

## 2. ЦИЉ И ХИПОТЕЗА

## 3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

- 3.1. ПОПУЛАЦИЈА, ГРУПЕ И КРИТЕРИЈУМИ УКЉУЧЕЊА И ИСКЉУЧЕЊА
- 3.2. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД И ИНТЕРВЕНЦИЈЕ
- 3.3. ОДРЕЂИВАЊЕ КОШТАНИХ МАРКЕРА**
- 3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

## 4. РЕЗУЛТАТИ

- 4.1. ДЕМОГРАФСКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ГРУПА
- 4.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ
- 4.3. ВРЕДНОСТИ КОШТАНИХ МАРКЕРА ИЗМЕЂУ ГРУПА
- 4.4. ПРОЦЕНА УСПЕХА СТАНДАРДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА КЛИНИЧКЕ ПАРАМЕТРЕ
- 4.5. ДИЈАГНОСТИЧКА ВАЛИДНОСТ МЕРЕНИХ МАРКЕРА
- 4.6. КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА СА КОШТАНИМ МАРКЕРИМА
- 4.7. ЕФЕКАТ СТАНДАРДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА КОШТАНЕ МАРКЕРЕ

## 5. ДИСКУСИЈА

- 5.1. ГЛАВНИ РЕЗУЛТАТИ

5.2. ПОРЕЂЕЊЕ СА ДОСТУПНИМ СТУДИЈАМА

5.3. ЗНАЧАЈ РЕЗУЛТАТА

5.4. ОГРАНИЧЕЊА И ПРЕПОРУКЕ ЗА БУДУЋЕ СТУДИЈЕ

**6. ЗАКЉУЧАК**

**7. ЛИТЕРАТУРА**

# 1. УВОД

Дентални имплантати су златни стандард за надокнађивање изгубљених зуба, што се приписује њиховом биомиметичком концепту високог степена који пружа оптимална функционална и естетска својства. Услед константе изложености богатом оралном микробиому као и високе преваленце пародонтитиса у адултној популацији, инфекција пери-имплантних ткива представља најчешћу компликацију (Derks et al. 2016). Периимплантитис је квалификовани растући проблем у стоматологији и јавном здрављу са значајним негативним социо-економским ефектом и озбиљним последицама на орално и системско здравље (Tonetti et al. 2015; Derks et al. 2016). Главни разлози који квалификују периимплантитис као приоритетно питање у стоматологији и јавном здрављу су растућа преваленца и одсуство предиктивног терапијског протокола што је удружено са високом стопом рекуренције (Figuro et al. 2014; Schwarz et al. 2018). Заправо, главни социо-економски аспект периимплантитиса произилази из чињенице да ниједан доступан терапијски протокол не даје предиктиван исход и комплетну резолуцију болести (Koldslund et al. 2018) Дакле, висока стопа рецидива од 58% до 100% (Claffey et al. 2008; Esposito et al. 2012), заједно са смањењем стопе успешности терапије током времена (Heitz-Mayfield et al. 2018) има негативан утицај на однос исплативости терапије имплантатима (Schwendicke Falk et al. 2015), кавилетом живота и општом перцепсијом терапије од стране пацијента. Свака рекурентна епизода болести доводи до даље деструкције пери-имплантних ткива која захтевају додатне комплексније терапијске интервенције нарушавајући позитивну прогнозу исхода терапије, при чему повећавајући трошкове терапије (Koldslund et al. 2010; Koldslund et al. 2018). Коначно, пери-имплантитис је први узрок губитка имплантата (Ramseier et al. 2016). Из тог разлога, рана дијагноза исхода терапије и процена одговора пацијената на терапију је од критичне важности за правовремено прилагођавање плана терапије у циљу превенције даље прогресије болести која захтева сложенији приступ и има негативну прогностичку вредност (Koldslund et al. 2018). У том контексту, валидација поузданих дијагностичких метода за рану дијагнозу периимплантитиса и за рану процену пацијената код којих терапија неће резултирати

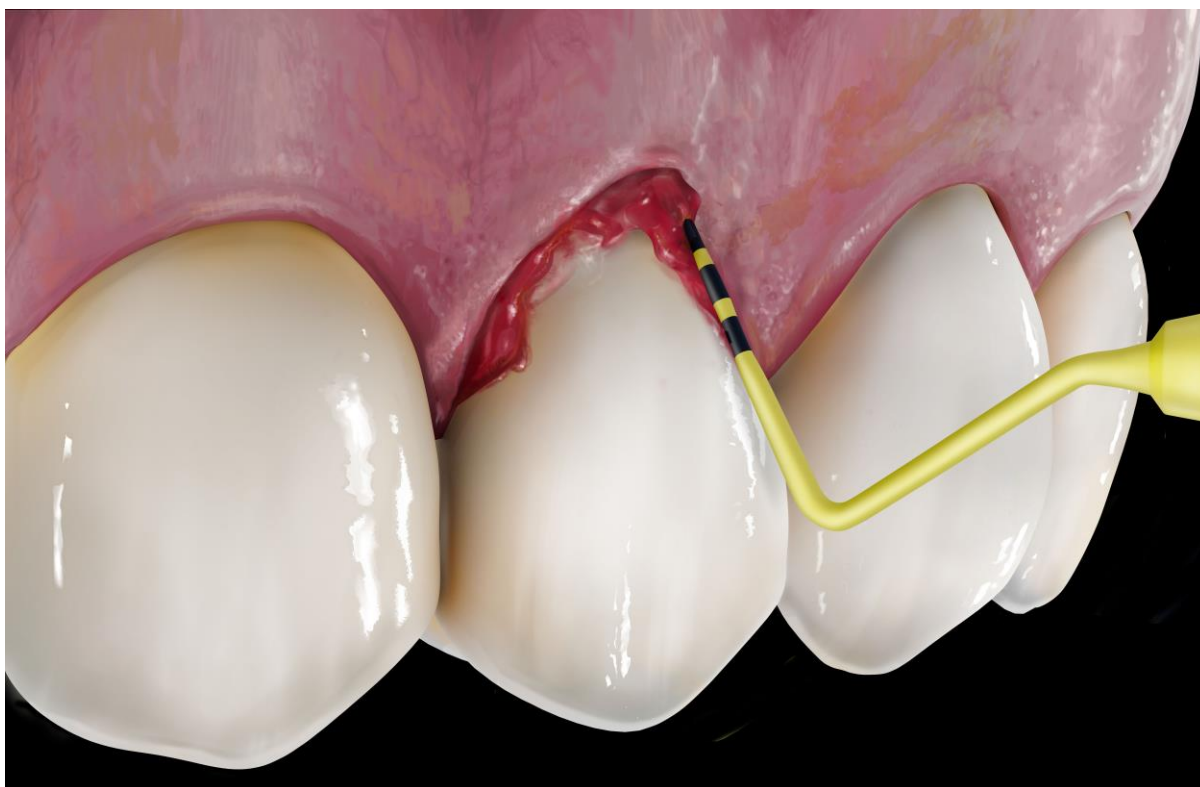
успешном резолуцијом болести предсавља ултимативни приоритет у оквиру научних истраживања у домену оралне имплантологије (Berglundh et al. 2018; Monje et al. 2018a). Доступни дијагностички протоколи немају потенцијал да пруже информацију о почетку периимплантитис у раној фази, као ни да одговоре на питање да ли је спроведена терапија била успешна како би се адаптирао план будуће терапије или одржавања постигнутих резултата. Из тог разлога, један од водећих приоритета у савременом истраживању у области оралне имплантологије јесте валидација дијагностичких протокола који имају капацитет да компензују недостатке доступних клиничких протокола.

## **1.1. ПЕРИ-ИМПЛАНТНА ОБОЉЕЊА: ДЕФИНИЦИЈА, ЕПИДЕМИОЛОГИЈА, ПАТОГЕНЕЗА**

### *Дефиниција*

Пери-имплантне болести су хроничне запаљенске болести потпроних пери-имплантних ткива изазвана инфекцијом (Berglundh et al. 2018; Renvert et al. 2018a; Albrektsson and Isidor 1994). Пери-имплантне болести се класификују у односу на захваћеност периимплантних ткива и постоје два основна обољења, периимплантни мукозитис и периимплантитис (Berglundh et al. 2018; Renvert et al. 2018b).

Пери-имплантни мукозитис је запаљенско обољење меких периимплантних ткива у коме је патолошки процес ограничен на епително и редуковано везивно ткиво (Heitz-Mayfield 2008; Heitz-Mayfield and Salvi 2018) (слика X). Клинички се карактерише сличним патолошким знацима као гингивитис, укључујући црвенило и оток гингиве, који се манифестују позитивним крварењем на пробу и повећаном дубином сондирања (Ramanauskaite et al. 2018). У фази периимплантног мукозитиса се може појавити и супурација на пробу, али је то ретко. Како се дисбиотски бактеријски биофилм сматра основним узроком периимплантног мукозитиса, ови пацијенти обично показују високе вредности плак индекса.

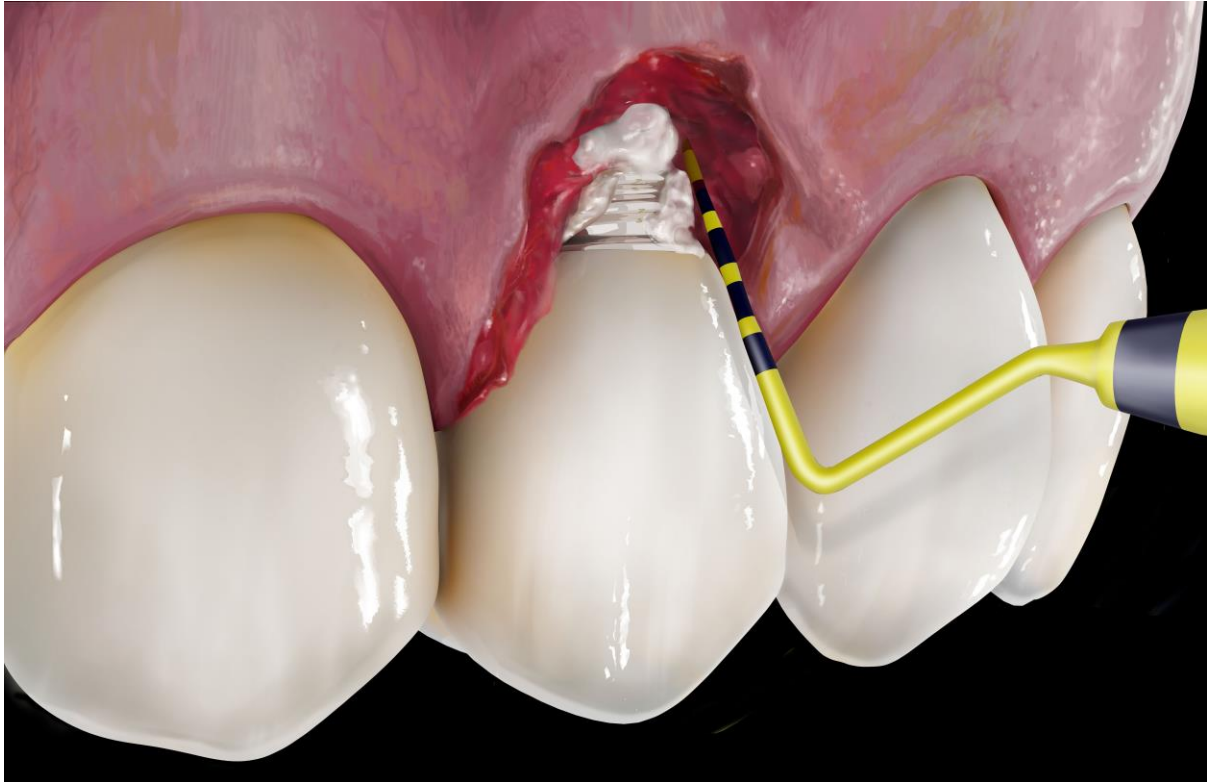


**Слика X. Пери-имплантни мукозитис**

Перзистентно запаљење меких периимплантних ткива доводи до прогресије запаљенског процеса и последично ширење на потпорну алвеоларну кост што означава почетак периимплантитиса. (Heitz-Mayfield 2008; Heitz-Mayfield and Salvi 2018; Schwarz et al. 2018). Дакле периимплантитис је запаљенско обољење свих потпорних периимплантних ткива чији је диференцијално дијагностички и патогномонични знак патолошки губитак потпорне кости имплантата. (Heitz-Mayfield 2008; Heitz-Mayfield and Salvi 2018; Schwarz et al. 2018) (сликаX). Периимплантни дефекти су удружени са типичним кратерским инфракоштаним дефектима који прате контуру и циркумференцију оралног имплантата (Sanz et al. 2012; Schwarz et al. 2018; Monje et al. 2019) Мобилност се може јавити у напредним стадијумом периимплантитиса и повезана је са лошом прогнозом имплантата јер указује на апикализацију коштаног дефекта. Али, повећана дубина сондирања, позитивно крварење при сондирању и посебно присуство супурације су кључни дијагностички и докатори и показатељи периимплантитиса (Monje et al. 2021). Међутим, дијагноза патолошког губитка кости око имплантата носи посебан изазов јер дијагностички интервали из пародонтологије нису примењиви на периимплантна ткива (Galindo-Moreno et al. 2017). Наиме, недостатак периодонцијума и анкилотички спој имплантата и кости доводе до континуиране кочтане ремоделације која се манифестију спуштањем нивоа кости која је изражена у периоду адаптације након протетског оптерећивања имплнтата, и у првој години генерално, међутим овај процес се наставља у успореној динамици. Поред тога, варијација у



протоколима имплантације, оптерећивања, као и варијација дизајна имплнтата и абатмента додатно отежава дефинисање егзактног дијагностичког прага између физиолошке коштане ремоделације и патолошке коштане ресорпције (Romandini, Berglundh, et al. 2021).



**Слика X. Пери-имплантитис.**

Пери-имплантне болести су се дуго сматрале патолошким еквивалентом пародонталних обољења, али је данас научно доказано да постоје критичне разлике између ових обољења (Gualini and Berglundh 2003; Heitz-Mayfield 2008; Berglundh et al. 2011; Carcuac and Berglundh 2014; Berglundh et al. 2018). Главни фактор разлике је одсуство периодонцијума, и пре свега одсуство Шарпејевих влакана због чега су колагена влакна субмукозног везивног ткива распоређена паралелно са површином имплантата што фаворизује дубљу пенетрацију бактерија. Недостатак периодонцијума заправо узрокује представља низ биолошких „недостатака“ око имплантата у поређењу са природним зубима од којих је смањена физичка баријерност бакзтеријској инвазији само један. Још један битан недостатак је смањена прокрвљености па се мека периимплантна ткива, снабдевање преко супрапериосталних судова, а не преко пародонталног лигамента. Ово последично смањује снабдевање хранљивим материјама и ћелијама имуног система, који су потребни како би се инфекција елиминисала у раној фази. Постоје и хипотезе да редукован васкуларни садржај око имплантата смањује амротизациони

капацитет под дејством јаких оклузалних и мастикаторних сила. Допринесећи већој склоности периимплантних ткива биомеханичком трауматизму.

Без обзира на евидентне разлике, пародонталне и пери-имплантне болести деле патогенетске механизме и факторе ризика, тако да пародонтитис сам по себи неминовно представља фактор ризика за појаву пери-имплантних обољења (Monje et al. 2017; Monje et al. 2018a; Romandini, Lima, et al. 2021). Бактерије се акумулирају на природним (зуб, слузокожа) или вештачким (протезе, имплантати) површинама формирајући комплексну структуру биофилма. Дакле површине денталних имплантата, поготово храпаве површине модификованих имплантних су пријемчиве за адхезију и колонизацију микроба и формирање биофилма, што на крају изазива инфекцију периимплантних ткива. Дакле, већа храпавост и већа слободна енергија површине имплантата могу погодовати формирању биофилма, док се периимплантитис може јавити раније, уз бржу и екстензивнију прогресију код имплантата са грубљом површином, такође (Quirynen and Vollen 1995). У оквиру структуре биофилма, бактерије постају вирулентније од својих планктонских облика и мање доступне елементима имуног система, као што су неутрофили и антитела, или антимикуробни фактори који имају за циљ њихову елиминацију. Заправо према савременој хипотези, међуоднос између бактерија и одговора домаћина је основна детерминанта здравља или болести. Промене локалних фактора могу довести до промене састава квалитативног и квантитативног биофилма (George Hajishengallis 2014). У новоствореним условима, доминантне микробне врсте могу показати повећану вируленцију и деловати као опортунистички патогени, изазивајући болест код суцептибилног домаћина (G. Hajishengallis 2014).

### *Микрофлора и бактеријска инфекција*

Бактеријска колонизација имплантне површине почиње већ 30 минута након уградње имплантата, а сличан састава бактеријске микрофлоре је утврђен на имплантатима и суседним зубима (Fürst et al. 2007; Cortellini et al. 2019). Зато се сматра да су резидуални пародонтални џепови „резервоар“ за бактеријске инфекције и биофилмове који се акумулирају на оралним имплантатима. У погледу почетне субгингивалне колонизације, учесталост детекције различитих врста је слична између природних зуба и имплантата (Belibasakis and Manoil 2020 Aug 12). Периимплантну микрофлору око здравих имплантата чине углавном грам-позитивне коке и непокретни бацили, као и ограничен број грам-негативних анаеробних врста, које су

сличне по саставу субгингивалној флори код пародонтолошки здравих пацијената. Конверзија конверзије здравог стања у периимплантни мукозитис праћен је повећаним присуством кока, покретних бацила и спирохета, у пропорцијама које су упоредиве са гингивитисом. На крају, настанак периимплантитиса повезан је углавном са појавом грам-негативних, покретних и анаеробних врста које се обично налазе у пародонтитисима, мада се три врсте „црвеног комплекса“, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola*, могу наћи у већем броју у периимплантитиса у поређењу са пародонтитисом. Осим тога, биофилми пореклом од пацијената са периимплантитисом такође садрже бактерије које показују ин витро резистенцију на један или више стандардних третмана антибиотицима који се примењују код пародонтолошких пацијената, од којих су најчешће *Prevotella intermedia* или *Streptococcus constelatus* (Belibasakis et al. 2015; Belibasakis et al. 2016). Ипак, неки микроорганизми који су идентификовани у периимплантитису нису свосјствени за пародонтитис, као што су *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloace*, *Echerihia colli*, *Helicobacter pilori*, Учестало, готово ситематско присуство *Staphylococcus aureus* убрзо након уградње имплантата може се потврдити чак и годину дана касније (Persson and Renvert 2014). Такође је показано да до 18,6% периимплантитисних лезија садржи аеробне Грам-негативне бациле. Што се тиче карактеристика микрофлоре између парцијално и комплетно безубих пацијената, показано је да је микрофлора око здравих имплантата код потпуно безубих особа слична оној на пародонтолошки здравим зубима. Код пацијената са делимично безубошћу, површина имплантата је колонизирана од стране истих бактеријских врста као и суседни зуби, мека ткива, језик и пљувачка. Генерално се сматра да пародонтални патогени могу бити присутни у већем броју код парцијално безубих пацијената у односу на потпуно безубе пацијенате.

### *Запањенска реакција*

Као и код природних зуба, акумулација биофилма на површини имплантата погодује покретању запаљења ткива. Периимплантацијски мукозитис карактерише упала која кулминира

акантотичним епителом, губитком везивног ткива, микроваскуларним променама и повећаном инфилтрацијом Т- и Б-ћелија, неутрофила и макрофага цлично као у гингивитису, али у већем обиму. Треба напоменути, у поређењу са гингивом, периимплантна мукоза може представљати мање Лангерханових ћелија и више интерстицијалних дендритских ћелија. Тип површине имплантата такође може утицати на профил инфламаторне реакције периимплантног мукозног ткива. Конверзија периимплантног мукозитиса у периимплантитис карактерише се повећаним уделом неутрофила, макрофага, Т- и Б-ћелија, него периимплантног мукозитиса или пародонтитиса. Транскриптомска анализа људских биопсија показала је и заједничке и различите експресија гена „потписи“ између периимплантитиса и пародонтитиса. Међутим, обим инфламаторног инфилтрата је већи код периимплантитиса у односу на пародонтитис, и има тенденцију ширења према коштаном сржи, при чему је присутан и већи удео неутрофила и остеокласта. Урођени имуни одговори меког везивног ткива такође се могу разликовати између пародонтитиса и периимплантитиса. Гранулационо ткиво са места периимплантитиса показује већу експресију мРНК проинфламаторних цитокина интерлеукина(ИЛ)-6, ИЛ-8 и фактора туморске некрозе (ТНФ)- $\alpha$ , у поређењу са подударним ткивом са места пародонтитиса.<sup>55</sup> Имунохистохемијско поређење открило је да ИЛ -1 $\alpha$  бојење је било заступљеније у ткиву периимплантитиса, док је ТНФ- $\alpha$  био заступљенији у ткиву пародонтитиса.<sup>56</sup> Интересантно је да су фибробласти изоловани из периимплантитисног гранулационог ткива показали појачану производњу фактора васкуларизације, матриксних металопротеаза и рецептора Ц1к комплемента, такође. као смањену производњу инхибитора металопротеаза и фактора раста који стимулишу синтезу колагена, у поређењу са фибробластима из гранулационог ткива пародонтитиса. Овај специјализовани урођени имуни одговор периимплантног везивног ткива може подстаћи миграцију и одржавање инфилтрата инфламаторних ћелија у захваћено место. Отуда се чини да је редослед инфламаторних догађаја и квалитативни састав имуних ћелија код периимплантитиса прилично сличан пародонтитису. Оно што разликује периимплантитис је већи удео имуних ћелија и придружених инфламаторних медијатора, и већи инфилтрат који шири апикално до спојног епитела према коштаном сржи

## *Фактори ризика*

Показано је да пацијенти са историјом пародонтитиса, лошим оралном хигијеном и без редовне неге одржавања након имплантације имају већу вероватноћу да развију периимплантитис. Постоји ограничен број научних доказа који повезују периимплантитис са другим факторима као што су присуство заосталог цемента у субмукозној регији, смањени дијаметар или недостатак периимплантног кератинизоване гингиве и неправилан положај имплантата који отежава правилну оралну хигијену. Главни фактори ризика за периимплантитис су свакако лоша орална хигијена, пушење, системска стања (нпр. дијабетес мелитус), генетска осетљивост, потенцијална конзумација алкохола и претходна историја пародонтитиса (Heitz-Mayfield 2008; Romandini, Lima, et al. 2021). Различити извештаји су покушали да повежу специфичне генотипове имуног одговора са периимплантитисом. Постоје неки докази да полиморфизми ИЛ-1, посебно у вези са пушењем, могу да доведу до повећаног ризика за губитак кости око имплантата или губитак имплантата, 61, 62, али то можда не одражава адекватно произведене нивое инфламаторних медијатора. 63, 64, 65 Према томе, до данас не постоји специфичан генотип или системски инфламаторни маркер који би поуздано указивао на прогресију периимплантатне болести или осетљивост. Оправданост опсежних истраживање ПИЦФ Без обзира на то, на нивоу захваћеног места, постоји добра заслуга да се истражи молекуларни садржај периимплантатне цревикуларне течности (ПИЦФ), која је инфламаторни ексудат периимплантатног сулкуса, на аналоган начин као и гингивална цревикуларна течност. (ГЦФ) природних зуба. Молекули кандидати могу бити они који су већ валидирани код пародонтитиса, као што су матрикс металопротеиназе, или рецептор активатор НФ-каппаБ лиганда (РАНКЛ) – остеопротегерин (ОПГ) система, који показују позитивну повезаност са појавом болести. и озбиљност. Све већи низ доказа показује повезаност ових фактора са периимплантитисом. Штавише, веће концентрације ТНФ-а  $\alpha$ , ИЛ-17, ИЛ-1 $\beta$  и азот оксид су приказани у ПИЦФ пацијената са периимплантитисом, у поређењу са здравим контролама док разлике нису откривене у погледу ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, 85 или простагландин Е2. Ови налази захтевају даље

истраживање, јер би се потенцијално могли користити у развоју молекуларних дијагностичких алата и циљева за имуно-модулаторни третман периимплантних болести.

#### **Нелечени периимплантитис може довести до следећих последица:**

- Велики хоризонтални и вертикални коштани дефекти
- Велики хоризонтални и вертикални дефекти меког ткива
- Ограниченост доступног тврдог и меког ткива за будућу замену импланта
- Естетски несклад
- Максиларни синуситис код периимплантитиса који утиче на имплантате у задњој максили.

#### **Епидемиологија**

Различите дефиниције случајева које се користе у спроведеним епидемиолошким студијама одговорне су за варирање пријављених стопа преваленце периимплантитиса у литератури (Derks and Tomasi 2015). Деркс и сарадници показују да је преваленца губитка кости око имплантата 45% (>0,5 мм), 26,9% (>1 мм), 14,5% (>2 мм), 10,1% (>3 мм) . мм) и 5,9% (>4 мм).(Derks et al. 2016). Две мета анализе су показале да се преваленција периимплантитиса на нивоима пацијената креће од 1% до 47% и од 12,5% до 36,5% (Derks and Tomasi 2015; Monje et al. 2016). Ракић и сарадници су показали да преваленција периимплантитиса 12,8% на нивоу пацијента, уз примену дефиниција случаја како је дефинисала Европска федерација парадонтологије (Rakić et al. 2018). Нове епидемијолошке студије показују значајно вишу преваленцу периимплантитиса што се доводи у везу са сталним растом имплантолошког тржишта. (Romandini, Lima, et al. 2021).

## 1.2. ПЕРИ-ИМПЛАНТНА ТКИВА: КАРАКТЕРИСТИКЕ И СПЕЦИФИЧНОСТИ ОД ЗНАЧАЈА ЗА КЛИНИЧКУ ДИЈАГНОЗУ

Квалитативни и квантитативни састав периимплантних и парадонталних ткива це знатно разликује. Основно разликовање у структури периимплантних и парадонталних ткива је првенствено у томе што периимплантна ткива у својој структури не садрже цемент и периодонцијум који нестају приликом екстракције зуба. Недостатак периодонцијума и цемента условљавају низ сложених биолошких специфичности које диктирају значајне разлике морфологије и биолошког профила између периимплантног и парадонталног ткива. За сложену периимплантну биологију као и потенцијалне компликације одговорни су недостатак парадонталног лигамента (ПДЛ), анкиолитички спој кости за имплант и изложеност микробиолошким ризицима. До умањења баријерне способности долази због знатно умањеног броја и одсуства неких влакана пре свега коштаних која се губе у цементу зуба (Берглундх и сар. 1991) а која представљају највећи заштитни потенцијал у чувању дубљих парадонталних ткива од продора инфекције, смањене могућности амортизације оклузалних сила и тиме већа подложност трауми.

Од нарочитог значаја за клиничку дијагностику су паралелна оријентација влакана меких периимплантних ткива као и слабо везивање хемидесмозама обзиром да утичу на дијагностички концепт сондирања док у патогенеском смислу, доприносе смањеној баријерности и издржљивости периимплантних ткива на инфекцију и трауму. ПДЛ је специјализовано метаболички активно везивно ткиво које је у једној целовитој функционалној целини зуба, гингиве као и алвеоларне кости. ПДЛ пружа потпору зубу и парадонталним ткивима, као и исхрану, инервацију, заштиту и представља извор њене репарације и регенерацију. Осим тога, својствена функција ПДЛ-а укључује дисперзију јаких биомеханичких сила и синхронизацију апарата за жвакање преко проприоцептивне регулације. Евидентно је да недостатак ПДЛ значајно утиче на биологију периимплантног ткива обзиром да парадонтална ткива зависе од хистолошких својстава парадонталне мреже влакана.

Са биолошког аспекта, недостатак ПДЛ-а доводи до смањења нутритивног и регенеративног снабдевања периимплантних ткива и чињенице да ова ткива постају више подложна компликацијама. Ближе, у недостатку колагенске мреже, смањује се капацитет баријере у односу на инфекције и олакшава се напредовање болести уз настанак кратероликих дефеката. Осим тога, смањена васкуларизација може да доведе до упала услед смањене оксигенације и смањеног снабдевања ћелија домаћина. Даље, мањи број имуних ћелија ће свакако довести до одложеног и ослабљеног одговора домаћина на патогене. И поред компензаторне осетоперцепције, уз одсуство ПДЛ долази до знатно мањег броја неуронских влакна и рецептора за бол,16 резултирајући потенцијално асимптоматском току периимплантних болести. Такође, мањи број Руфинијевих телашца као и недостатак ПДЛ-а утичу на већу осетљивост периимплантног ткива на трауму изазвану биомеханичким силама. Упркос високо софистицираном биомиметичком концепту зубних имплантата, недостатак два пародонтална ткива само присуство зубног имплантата са варијабилним микро и макро карактеристикама дизајна, битно отежава клиничко дијагностиковање имплантата, које се махом ослања на пародонталне параметре. Недостатак пародонталне мреже влакана чини периимплантна ткива мање отпорнима и негативно утиче на репродукцибилност дубине сондирања (ПД).

На контуру периимплантне кости додатно утичу и анатомски статус места за имплантацију као и примена различитих хируршких протокола. Ови фактори могу истовремено допринети прогресивном току периимплантатне болести. Храпава површина имплантата погодује акумулацији биофилмова бактерија, а недостатак искошених и хоризонталних пародонталних влакна олакшавају апикалну миграцију инфективног и инфламаторног инфилтрата тиме доприносе бржем сазревању биофилма и претварањем у агресивну анаеробну микрофлору. Недостатак пародонталних влакана генерално доприноси брзом напретку болести и стварању карактеристичних кратероликих дефеката. Ова чињеница нарочито забрињава обзиром да се 90% инервације губи након екстракције водећи до асимптоматског тока болести периимплантитиса.

*Недостатак ПДЛ-а у смислу патологије пери имплантата укључује:*



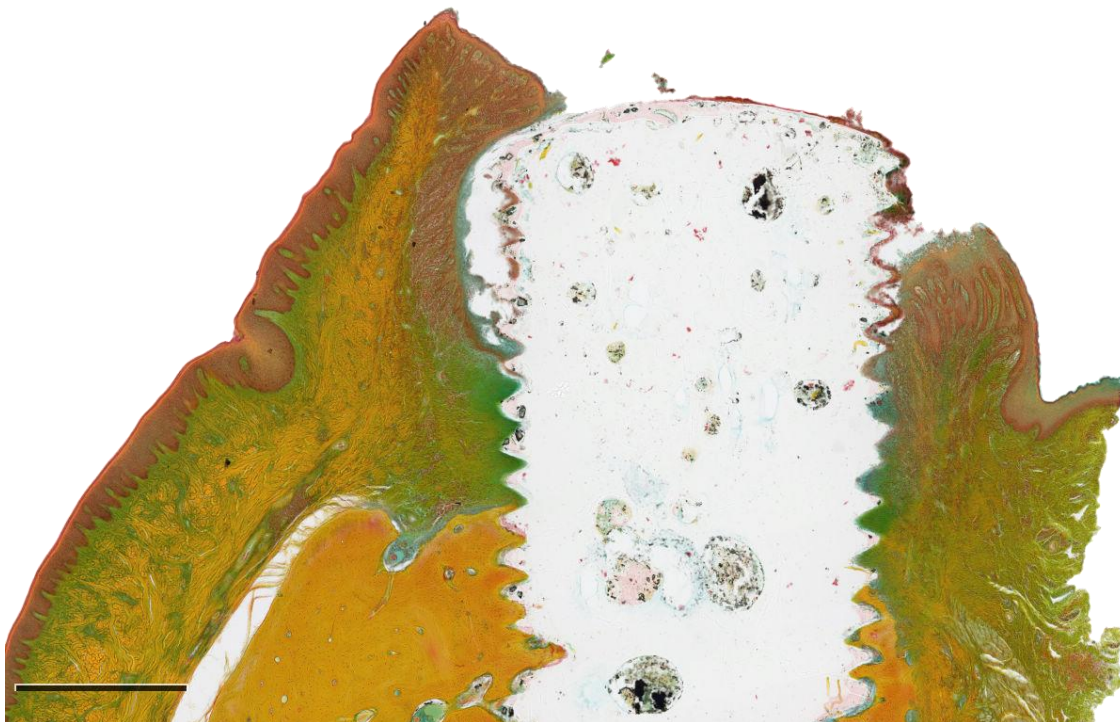
- Смањена дијагностичка тачност и репродуцибилност БОП и сондирања ПД због мање отпорности ткива
- Смањена репродуцибилност процене коштаног нивоа због изражене коштане ремоделације
- Олакшана прогресија апикалног биофилма и патолошких процеса
- Асимптоматски ток болести због постекстракциони пада сензорноог неуролоћког садржаја
- Конфигурација коштаног дефекта налик кратеру због чега је рана дијагностика текућег стања око имплантата и присутних фактора ризика круцијалан у имплантолошкој дијагностици.

Постоје и специфични локални фактори који додатно одређују основне разлике морфолошких и фенотипских карактеристика пародонталног и периимплантног ткива.

*Фактори који утичу на обим коштане ремоделације током почетног зарастања:*

Уочено је да следећи фактори мењају обим коштаног ремоделирања око импланта:

- Велика хируршка траума изазвана приликом уметања или неадекватног бушења за имплантат
- Постављање супракресталних имплантата
- Постоперативна инфекција
- Неуспело вођења регенерација кости
- Постављање у алвеоларне кости које су неодговарајућих димензија
- Имплантат који се налази изван коштаног кућишта или који је постављен у алвеоларне кости које су неодговарајућих димензија
- Идиопатски фактори



**Слика. Пери-имплантна ткива. Микрографија недекалцификованог ласерског пресека у техновиту, бојеног специјализованом пентахром техником.**

У случају примене једнофазне методе одвија се зарастање мукопериосталног режња док се то у случају примене двофазне методе уградње импланта, одвија након пласирања абатмента. Резултат процеса зарастања јесте стварање меког ткивног припоја, познат као трансмукозни припој. Овај припој делује као „лепак“ између меких ткива и супра-кресталне површине оралног имплантата и абатмента, тако доприноси заштити интегритета дубљих периимплантних ткива. Просечна дужина припојног и баријерног епитела мукозе износи приближно 2мм, ствара се 1-2 недеље након хируршке интервенције док су и припојни и баријерни епител припојени за површину имплантата системом хеми-дезмозома.

Зона супра-алвеоларног везивног ткива је 1-1.5мм у висину, док се квалитативни састав периимплантног везива разликује од пародонталног везивног ткива. Периимплантно везиво у супра-кресталној зони се карактерише већим бројем колагенских влакана пореклом из периоста и оријентисана су паралелно у односу на површину имплантата и мањим бројем фибробласта и крвних судова, док је у зони уз имплантат присутно мање влакана и крвних судова, али већи број фибробласта (Moon et al. 1999).

Потпорна кост имплантата представља безуби гребен вилице у који се удрађени орални имплантат сидри механизмом осеоинтеграције. Кортикалне ламеле које укључују ламеларну кост и спонгиозу чине безуби гребен док коштана срж овог дела обилује великим бројем крвих судова као и садржајем адипоцита и мезенхималним плурипотентним ћелијама. Процес осеоинтеграције се одвија кроз две фазе у зависности од типа процеса. Прва фаза укључује осеоинтегрисање имплантата док друга фаза укључује адаптирање ткива на оптерећење оклузалним силама.

Имплантирање као процес укључује низ ткивних траума почевши од инцизије, одизањем мукопериосталног режња, препаратацијом места-пријема и позиционирањем имплантата. Сам процес осеоинтеграције укључује запаљенску реакцију у циљу елиминисања оштећеног ткива и комбиновани процес регенерације и репарације. По имплантирању, остварује се блиски контакт између контактне кости и површина имплантата као и формирања коагулума, који се формира током прве недеље, који је већ након четвртога дана делимично замењен а затим долази до ангиогенезе и формирања гранулационог ткива у које урастају крвни судови (Berglundh et al. 2003). Додатно, четвртог дана долази до миграције фибробластима-сличних ћелија, да би на крају прве недеље била формирана прва влакнаста кост прожета великим бројем колагенских влакана и која је богата крвним судовима. Контактна кост која је задужена за стабилност имплантата по самој имплантирању је присутна током прве четири недеље након чега се ресорбује док новостворена спонгиозна кост преузима улогу у стабилизацији.

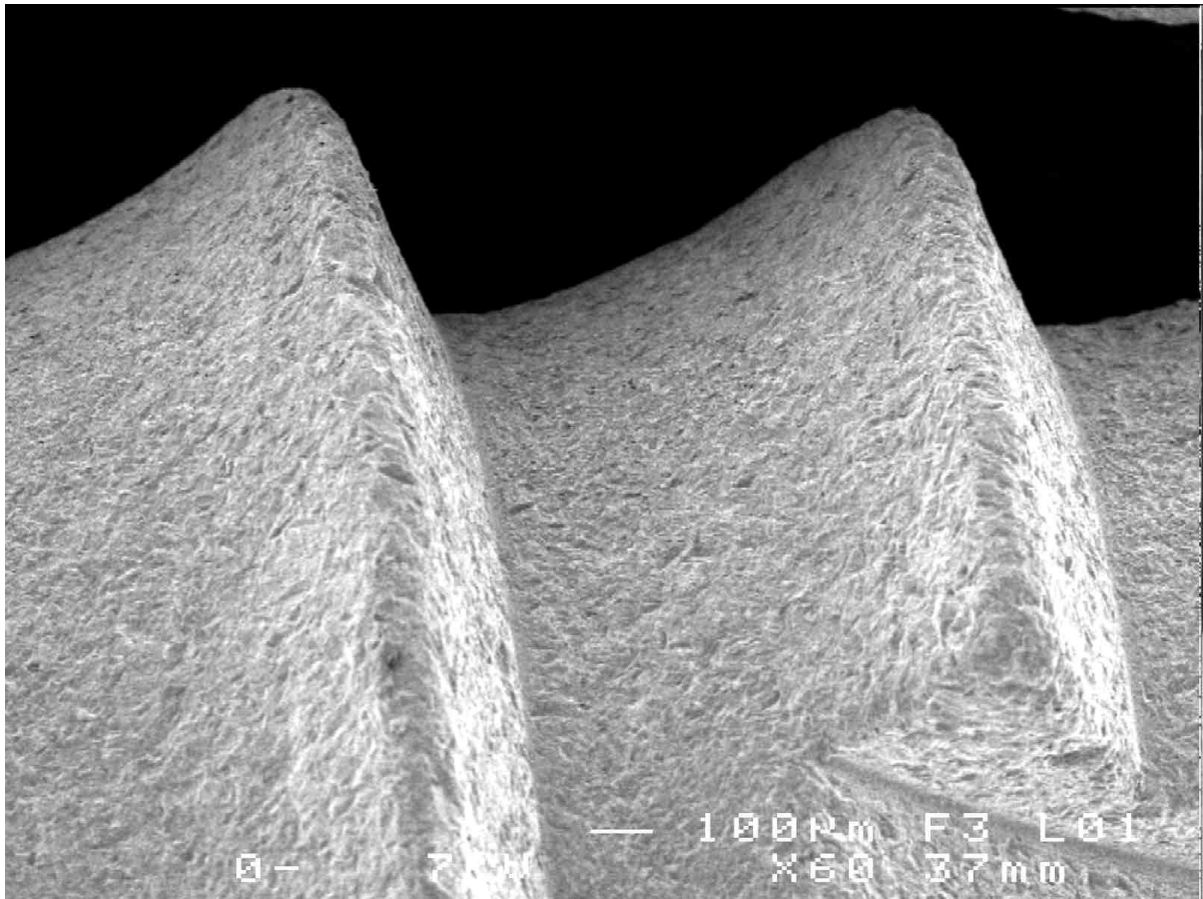
Процес осеоинтеграције је комплексан и вишеструко подложен великом броју доприносиоћих фактора, при чему одступања у најширем смислу речи могу утицати на укупни исход. Чињеница да фибробласти и епителне ћелије поседују знатно већи потенцијал диференцијације од остеобласта, процес диференцијације остеобласта из мезенхималних прогениторних ћелија је најосетљивији процес у низу. Уколико температура у току имплантирање порасте преко 47°C, наступа денатурације главног ензима задуженог за стварање коштаног ткива, односно алкалне фосфатазе, уступајући простор за урастање фиброзног ткива. Осим тога, уколико су силе оптерећења имплантата веће од 150µм у току зарастања стимулисаће се диференцијација фибробласта уместо остеобласта са последичним фиброзним зарастањем. Локални редокс потенцијал је један од најзначајнијих фактора диференцијације преостеокласта. Тако, уколико локално ткиво није довољно оксигенисано због велике површине некрозе изазване траумом или компресијом ткива у току имплантирање, долази до диференцијације фибробласта уместо остеобласта. Такође долази и до пропорцијално повећане активности остеокласта који уклањају некротично ткиво и имају способност уклањања чак и до 5-100µм кости дневно. Пречник самог имплантата је у оквиру овог механизма један од најбитнијих

клиничких фактора, са пропорцијалним утицајем на локалну компресију и са последичним компромитовањем исхране кости.

У контексту промена локалног регенеративног потенцијала и метаболизма ткива који утичу на процес остеоинтеграције инфекција чини можда и најзначајнији фактор што чини контролу пародонталне инфекције једним од најзначајнијих предуслова за отпочињање интервенције постављања оралног имплантата.

### *Имплантне површине*

Микродизајн површине имплантата као и модификација представљају тренутно један од највећих трендова у савременој имплантологији, обзиром да имплантна површина утиче на остеоиндуктивност имплантна и цамим тим на процес остеоинтеграције, при чему различите имплантне површине индукују различит образац коштаног метаболизма. Заправо сматра се да интеракција између имплантне површине и коштаног ткива одређује целокупни профил остеоинтеграције. Као основни циљ модификације површине имплантата дефинисано је циљано мењање својстава површине како би се повећала пријемчивост имплантата коштаном ткиву, односно његове остеокондуктивности. Један тип процеса чине адитивни процеси (облагање хидрокси-апатитом,  $TiO_2$  и флуоризација) и субтрактивним процесом (машинска обрада, нагризање киселином и пескирање). Сматра се да су храпаве (модификоване) површине много пријемчивије за урастање и адхезију коштаног ткива (слика X), тако да овај тип имплантних површина доминира на тржишту, али се исто зна да су ове површине много подложније акумулацији плака чиме се повећава ризик од настанка пери-имплантних обољења.



**Слика.** Модификована имплантна површина

Површине имплантата се могу окарактерисати храпавостом површине (ми-храпавост и нанохрапавост) и хемијом површине. У овом систематском прегледу, немодификована површина имплантата се односи на минимално храпаву површину, док се модификована површина имплантата односи на умерено грубу или грубу површину имплантата. У укљученим студијама представљене су бројне модификоване површине имплантата са различитом хемијом површине. У овом контексту, признато је да су специфичне технологије површине имплантата обично повезане са другим карактеристикама имплантата специфичним за одређени бренд имплантата (нпр. врат имплантата, дизајн везе); стога, често није могуће проценити утицај карактеристика површине имплантата пер се на инциденцу и прогресију периимплантитиса

### 1.3. ПАТОГЕНЕЗА ПЕРИ-ИМПЛАНТНИХ БОЛЕСТИ

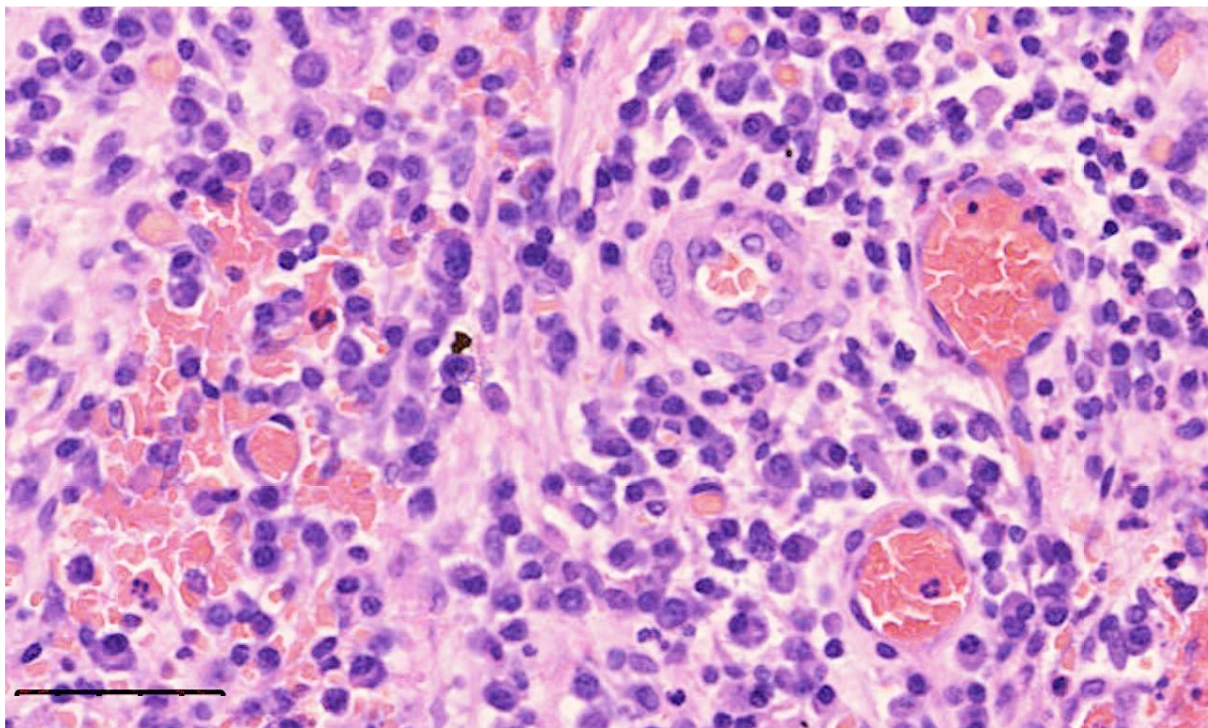
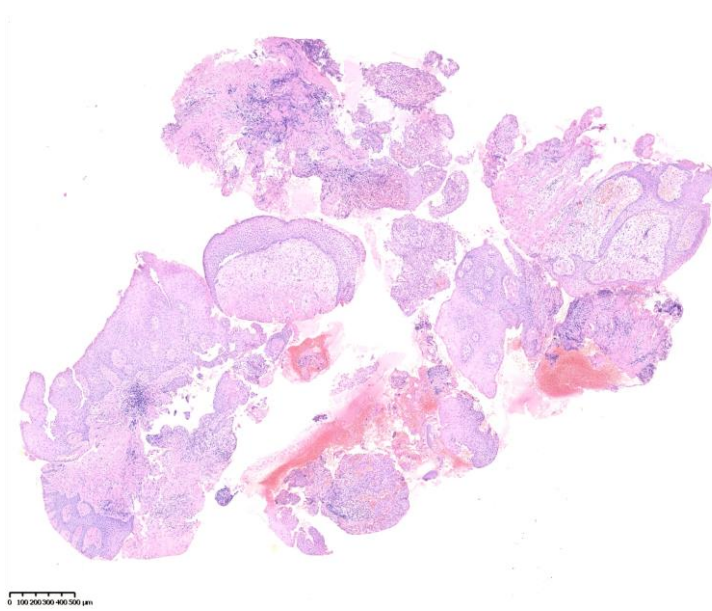
Периимплантне болести су хроничне инфламаторне патологије периимплантног ткива изазване инфекцијом. Иако су кључни патогени код периимплантационим болести пореклом од пародонталних цепова или ниша (места екстракције пародонтаолошки компромитованог зуба, пародонтални цепови и нише меког ткива), микробиолошки профил периимплантатне инфекције се разликује од профила удруженог са пародонтитисом (Mombelli 2002; Rakic et al. 2015). Основна разлика је у већем уделу опортунистичких патогена који учествују у 50% микрофлоре периимплантитиса (Mombelli and Décaillet 2011; Rakic et al. 2015). Међу опортунистима постоји висока преваленција агресивних болничких патогена као што су *Enterococcus faecalis* и *Pseudomonas aeruginosa*, који су добро познате као високо резистентне бактерије са јаким имуноиндуктивним потенцијалом (Canullo et al. 2017). Стога је мишљење да је присуство патогена могући фактор који доприноси образцу агресивнијих периимплантних лезија. Периимплантне и пародонталне болести деле исти патогенетски механизам натснка и прогресије болести, а то је хронична инфламаторна реакција изазвана микробиолошком дизбиозом. Но, овај инфламаторни профил периимплантитиса показује агресивније понашање, клинички се манифестујући као болест која брзо напредује и са деструктивнијим обрасцем (Carcuac and Berglundh 2014; Schwarz et al. 2018; Derks et al. 2016 Feb 22). Укратко, периопатогени латентно перзистирају у периимплантном ткиву од тренутка уградње имплантата до тренутка локалног имунолошког одговора изазваног накупљањем бактеријског плака на површинама имплантата, прекомерним биомеханичким силама, механичком иритацијом изазваном супраструктуром, микропокретима или остацима цемента и најчешће мултифакторским кумулативним ефектом (Berglundh et al. 2018). По настанку почетне упале, инфламофилни периопатогени служе као појачивачи локалног имунолошког одговора, што обезбеђује услове који потпомажу зарастању патобиота и везане супресије заштитних опортуниста, праћено трансформацијом у дисбиотски патогени екосистем (George Hajishengallis 2014). Као што већ речено, патогени удружени са периимплантном инфекцијом показују

инфламофилни карактер, што значи да су бактерије одлично опремљене за одупирање имунолошком механизму елиминације и да користе стање запаљења за сопствени метаболизам и раст (Belibasakis 2014).

На клиничком нивоу, почетна инфламаторна реакција на дисбиотски бактеријски биофилм који се накупљају на површини импланта и ивицама мукозе, манифестује се запаљењем меких ткива што одговара периимплантном мукозитису. У овој фази доминантан је акутни инфламаторни инфилтрат са великим бројем гранулоцитних леукоцита, са неутрофилима који су лоцирани латерално у односу на баријерни епител и у контакту са биофилмом бактерија док је одвојен од суседне кости интактним субепителним везивним ткивом (Gualini and Berglundh 2003; Carcuac and Berglundh 2014; Rakic et al. 2022). Ову фазу је лако идентификовати по клиничким знацима акутне упале, укључивши црвенило, оток, позитивно крварење на пробу док је повећан индекс плака али изостају радиоглошки знаци губитка кости (Monje et al. 2018a; Monje et al. 2021). Перзистентност бактеријског биофилма код нелеченог периимплантног мукозитиса доводи до продужене и јаче реакције домаћина која води достизању критичних концентрација инфламаторних медијатора за покретање инфламаторне остеокластогенезе и почетка периимплантитиса (Belibasakis 2014). Трансформација периимплантног мукозитиса у периимплантитис је клинички нејасна и не може се тачно дијагностиковати коришћењем клиничких параметрима (Schwarz et al. 2018). Обзиром на нелинеарни, прогресивни, и асимптоматски ток периимплантитиса, рано детектовање болести је од критичне важности (Schwarz et al. 2018). У случају периимплантитиса, инфламаторни инфилтрат стиже до кости, док акутни инфилтрат постаје хронични лимфоцитно-моноцитни инфилтрат у коме доминирају ћелије плазме. Утврђено је да су лезије периимплантитиса агресивнијег понашања у поређењу са лезијама пародонтитиса додатно, неоваскуларизација са већом густином лимфоцита, плазма ћелијама и полиморфонуклеарима са високо заразним проинфламаторним и проостеокластогеним факторима (слика X). Хистопатолошке карактеристике природно насталих периимплантитисних лезија су опширно процењене у материјалима за биопсију људи. У поређењу са периимплантним мукозитисом, лезије на местима периимплантитиса (дефиниција случаја: БОП+, суппуратион, радиографски губитак кости) садржале су више

неутофилних гранулоцита и веће „пропорције Б ћелија (CD19+)“. Слично пародонтитису, лезије у периимплантитису такође доминирају плазма ћелије и лимфоцити, али их карактерише већи удео полиморфонуклеарних леукоцита и макрофага. (Carcuac and Berglundh 2014) Недавно је такође показано да величина периимплантитисних лезија (дефиниција случаја : интерпроксимална места имплантата са БОП+ и ПД  $\geq 7$  мм) била је више него двоструко већа од оног забележеног на местима пародонтитиса (3,5 мм<sup>2</sup> наспрам 1,5 мм<sup>2</sup>). Штавише, лезије периимплантитиса су се одликовале већим пропорцијама површине, бројем и густином плазма ћелија, макрофага и неутофила, као и већу густину васкуларних структура изван и бочно од ћелијског инфилтрата. Друга студија која је користила имунохистохемијску анализу сакупљених биопсија меког ткива показала је да је ИЛ-1 $\alpha$  доминантни цитокин који активира остеокласте у пери- места имплантитиса. Мора се нагласити да горње анализе биопсија хуманог периимплантног ткива нису, из етичких разлога, укључиле коштану компоненту места.





**Слика.** Хистопатологија пери-имплантних лезија. Пресек узорка гранулативног ткива, хематоксилин еозин, парафин.

Периимплантитис манифестује лезије које нису јасно ограничене и са више инфилтрираног везивног ткива у поређењу са лезијама пародонтитиса. Студије на људима

показују да је потпорна кост на местима периимплантитиса претежно кортикална и са знацима компресије старе спонгиозне кости. Пародонтитис и периимплантитис показују велике површине инфилтрираног везивног ткива (ИВТ) латерално у односу на епител зида цепа, али је ИВТ код периимплантитиса више апикално него што је то код пародонтитиса са већим уделом макрофага и неутрофилних гранулоцита код периимплантитиса. Код периимплантитиса, ИВТ је обично оријентисана према зиду цепа што потврђује инфективну етиологију периимплантитиса. Уклапањем имунолошких процеса и процеса коштаног метаболизма, чак и и то да саме ћелије коштаног ткива-остеокласти настају фузионисањем моноцита (Theoleyre et al. 2004; Rakić et al. 2013). У смислу хроничне инфламације изазване пародонталном и пери-имплантном инфекцијом, овај концепт добија посебан значај. Микрофлора пери-имплантних лезија укључује и најагресивније пародонтопатогене, међу којима се истичу *Porphyromonas gingivalis* и *Parvimonas micra* (Mombelli and Décaillot 2011; Canullo et al. 2017; Rakic et al. 2015). бројне студије су спроведене у циљу утврђивања степена ризика за развој пери-имплантитиса код пацијената са пародонтопатијом обзиром да су ови микроорганизми пореклом од суседних или екстрахованих зуба. Налази студија указују да пацијенти са хроничним пародонтитисом имају исти терапијски исход као и пародонтолошки здрави пацијенти, док је код пацијената са агресивном пародонтопатијом више заступљена периимплантна патологија, већи губитак маргиналне кости и мања стопа успеха имплантата (Monje et al. 2017). Осим тога, имунохистохемијска анализа периимплантних лезија је такође показала да по својој конституцији те лезије одговарају лезијама агресивне пародонтопатије (Gualini and Berglundh 2003; Carcuac and Berglundh 2014). Степен агресивности тих микроорганизама види се у њиховој способности да заобилазе фагоцитозе као најмање штетног облика имуолошког одговора на основу морфолошких карактеристика својих прокариотских рецептора и на агресивним ензимима којима директно оштећују деловање имунитета, стимулишући интезиван одговор специфичне имуности (Hajishengallis et al. 2012; G. Hajishengallis 2014; Tzach-Nahman et al. 2017). Карактеристика ових микророрганиазма је морфолошка и генетска резистенција као механизмом „скривања“ у ткиву, што укупно доприноси континуираној инфекцији која резултира достизању и одржавању високих концентрација проинфламаторних медијатора и

последичним експесивним имунолошким одговором. До експесивног имунолошког одговора долази услед немогућности елиминације и сталног интензивирања инфекције тј. немогућности њене елиминације што доводи до стимулације агресивног имунолошког одговора са масивним ослобађањем ензима и слободних радикала са неспецифичним деловањем које доводи до оштећења ткива домаћина. Достижање критичних концентрација про-инфламаторних медијатора је сигнал за диференцијацију остеокласта и за појачавање њихове активности, па тако, кључни моменат за активацију остеокластогенезе (Graves et al. 2011)gr. Механизам помоћу кога се наведено постиже је повећање експресије РАНКЛ-а на мембранама ћелија као одговор на стимулацију факторима вируленије пародонтопатогена, пре свега цитолеталног токсина дистензије пореклом из Агреаггибацтер ацтиноуцетемцомитанс-а и гингипеинима пореклом из *Porphyromonas gingivalis* (Hajishengallis and Lambris 2011; Hajishengallis et al. 2012). Повећана експресија РАНКЛ-а доводи до повећања интеракција РАНК-РАНКЛ. Паралелна стимулација липополисахаридом (ЛПС) води у правцу директне активације РАНК-а по принципу ауто-лигације (Rakić et al. 2013), где као крајњи резултат активације РАНК-а лигандом или лиганд-независним путем долази до пропорционално интензивног активирања нуклеарног фактора каппа Б (НФ-кБ).

У регулацији биосинтезе про-инфламаторних цитокина НФ-кБ је централни транскрипциони фактор. Он је такође регулатор синтезе и бројних других биопротеина који су укључени у имунолошки одговор, као што су главни комплекс ткивне компатибилности, молекули ћелијске адхезије (васкуларних и инфламаторних ћелија и ендотелни селектин- Е-селектин), факторе раста међу њима фактор стимулације колонија гранулоцита и моноцита (ГМ-ЦСФ) и фактор раста пореклом из тромбоцита, и други.. Као исход великог броја РАНК-РАНКЛ интеракција производи се велика количине проинфламаторних медијатора што представља сигнал за диференцијацију остеокласта, али истовремено чини и други тип сигнала за ауто-лигацију РАНК-а доводи до даљег интензивирања процеса (Belibasakis and Bostanci 2012; Nelson et al. 2012; Rakić et al. 2020). Обзиром на контсантност стимулација ЛПС због немогућности елиминације пародонтопатогена, даља стимулација се паралелно наставља и процес се одвија по принципу „зачараног круга“.

У вези са периимплантним ткивима уочени су и други фактори од утицаја на систем РАНК/РАНКЛ/ОПГ у поређењу са природном дентициом. Тако, истраживања показују да екцесивне силе односно траума, утичу на поменути систем. Сагледавањем анкилотичне везу имплантата за кости (тима већу осетљивост на дејство сила), као и екцесивне биомеханичке силе (као етиолошки фактор периимплантитиса), овај патогенетски механизам постаје значајан.

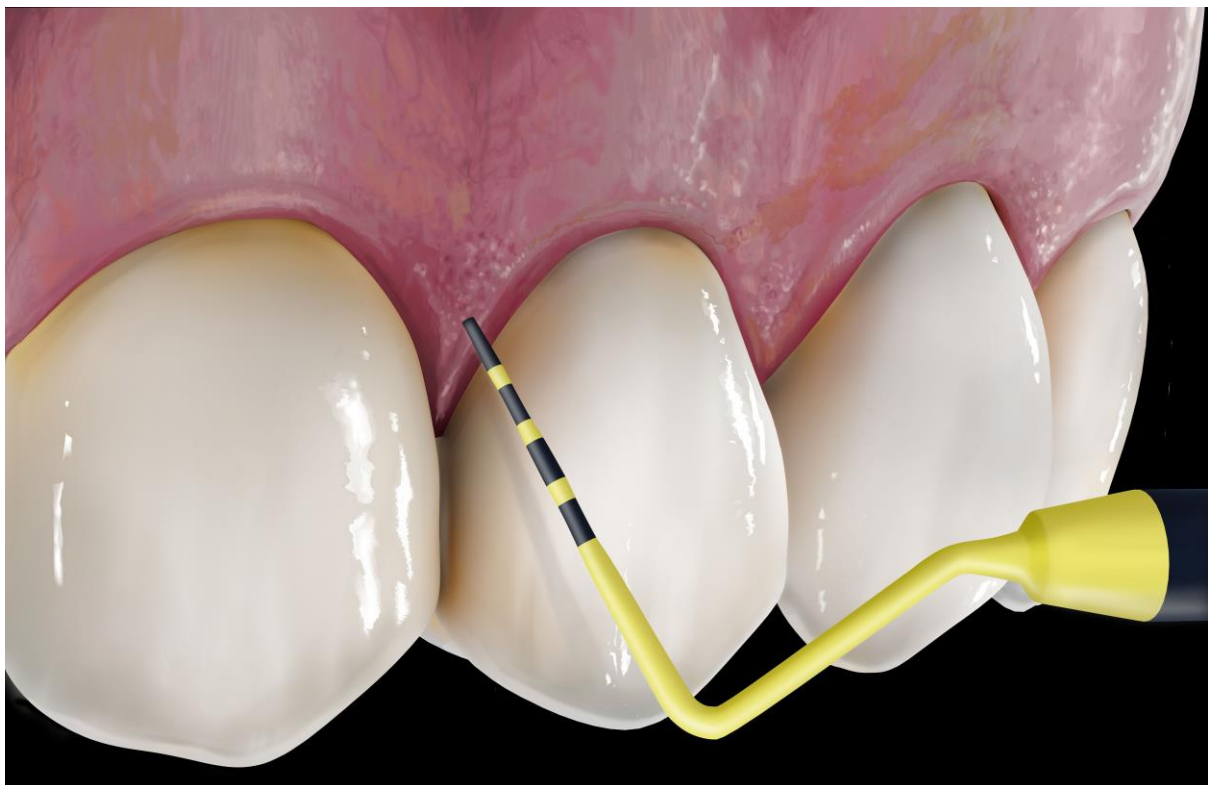
На локални метаболизам периимплантних ткива утичу површине оралног имплантата, њихов физички и хемијски састав те се сматрају кључним елементом реакције између имплантата и ткива. По општеприхваћеном мишљењу, титанијум се сматра као високо биокompatibilни материјал. Но, не ретко сасвим занемарује карактеристика титанијума као високо реактивног метала који у року од наносекунде оксидује на ваздуху формирањем пасивног површинског слоја описаног као керамици-сличан, чинећи га биокompatibilним. Под утицајем фактора средине, нарочити биоликвида у оралној регији, и протоком времена овај слој се мења. Осим тога, површине имплантата се наменски мењају у процесу производње употребом различитих адитивна и субтрактивним процесима у циљу повећања осеокондуктивности. Према истраживањима, показало се да различите површине изазивају другачији одговор ткива мерено на нивоу РАНКЛ/ОПГ система. Осим тога, имунохостохемијски је показано да карактеристике површине имплантата утичу прогресију пери-имплантитиса. Најчешћи узрок губитка зуба код одраслих је пародонтопатија што снижава локални регенеративни потенцијал ткива водећи ка могућности да се процес зарастања интензивира модификациом површине имплантата у неком моменту преокрене у репарацију или деструктивну инфламацију.

Наведени фактори доприносе интензивном и другачијем одговору периимплантних ткива у односу на пародонтална ткива. Према Новзари и сарадницима концентрација проинфламаторних фактора је знатно већа у периимплантном флуиду (ПИЦФ) здравих периимплантних ткива у поређењу са гингивалном кревикуларном течности (ГЦФ) пародонтолошки здравих зуба (Nowzari et al. 2012). Имунохостохемијска анализа периимплантних лезија, третира их као агресивне лезије (Gualini and Berglundh 2003), док је Берглундх са сарадницима показује да упркос клиничким и етиопатогенетским сличностима

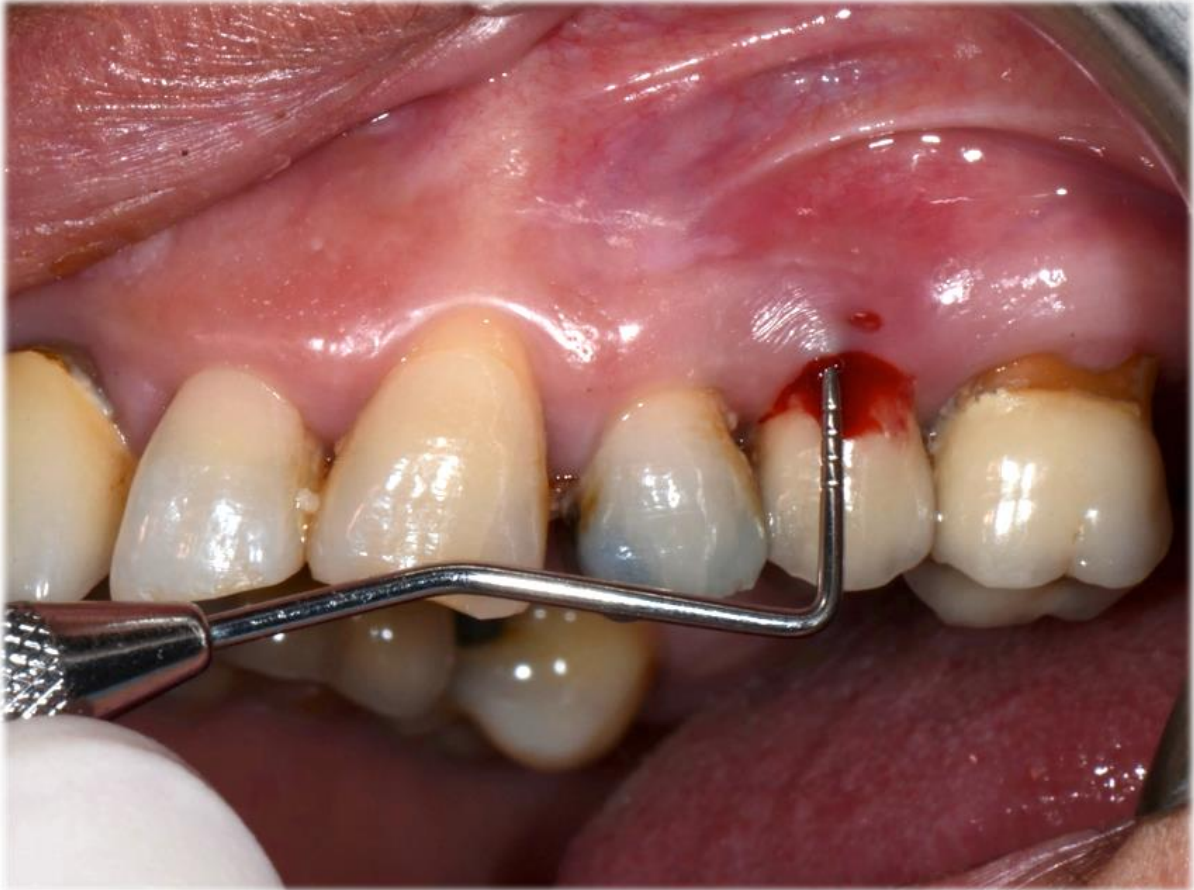
периимплантитиса и пародонтопатије, постоји критично разликовање између њихових хистопатолошких карактеристика (Berglundh et al. 2011).

#### **1.4. СТАНДАРДНА ДИЈАГНОЗА ПЕРИ-ИМПЛАНТНИХ ОБОЉЕЊА: ЗАХТЕВИ И ОГРАНИЧЕЊА**

Стандардна дијагноза пери-имплантних стања заснована је на вредностима клиничких параметара укључујући индекс крварења, дубину сондирања, као и процену клиничког и радиолошког губитка кости (слика X).







**Слика (X).** Клиничка дијагноза стања пери-имплантних ткива. а) шематски приказ сондирањач  
б) Приказ позитивног крварења на пробу, клиничка фотографија.

Поред ових параметара који се примарно користе ради процене присуства и обима запаљења меких пери-имплантних ткива и обима губитка кости, такође се процењује плак индекс, присуство ексцесивних контаката и могућих цемених дебриса како би се утврдио узрок пери-имплантног запаљења (Berglundh et al. 2018; Avila-Ortiz et al. 2020) (Слика X).



**Слика X.** Процена оклузалних контаката.

Дијагностика имплантата је заснована на комбинованој процени пародонтних клиничких и радиолошких параметара који обезбеђују значајно смањену дијагностичку тачност на имплантатима због присуства многих биолошких и интерферирајућих фактора повезаних са имплантатима (Brägger 1998; Hämmerle and Glauser 2004; Salvi and Lang 2004) Недостатак пародонталног лигамента, велики избор различитих дизајна имплантата/упорњака и изражена периимплантациона коштана ремоделација онемогућавају стандардизацију клиничких/радиолошких параметара на имплантатима (Lang et al. 1994; Schou et al. 2002; Lang et al. 2011). Ово посебно утиче на рану дијагностику (Duarte et al. 2016), у првој линији идентификације раних промена костију у оквиру ПИМ конверзије и повезаног почетка ПИ и убрзој процени усаглашености пацијената са примењеним третманом. Заиста, ПИМ као прекурсор ПИ тренутно привлачи велику пажњу, пошто интимни контакт између периимплантатне слузокоже и кости у недостатку пародонталних влакана олакшава прогресију док компликује дискриминацију конверзије болести помоћу клиничких средстава. Новије

студије за процену дијагностичких капацитета клиничких параметара за имплантате показују да имају способност детекције периимплантног мукозитиса и периимплантитиса у развијеном стадијуму (Fretwurst et al. 2018; Rakic et al. 2020; Djuran et al. 2022) Но, клинички параметри не пружају информације о конверзији периимплантног мукозитиса у периимплантитис. Слично томе, доказано је да клинички параметри нису у могућности да дају тачне информације о раном одговору на лечење имплантата и придржавање протоколима лечења од стране пацијената. Како дубина периимплантног сулкуса значајно варира те дубина џепа представља индивидуалну детерминанту није могуће одредити клиничке карактеристике периимплантитиса јер варирају. Прецизност ове дијагностичке методе је значајно компромитована из следећих разлога: различитост дизајна имплантата, немогућност коришћења универзалне референтне тачке као и често случај недоступности иницијаног радиолошког снимка. Последица неправовременог дијагностиковања периимплантне коштане ресорпције јесте ризик прогресивног губитка кости у времену између контролних прегледа јер хистолошка специфичност периимплантних ткива доприноси развијању асимптоматске и прогресивне коштане ресорпције.

Додатно је је утврђено постојање интер-индивидуалне варијабилност у степену губитка кости између пацијената са периимплантитисом. Мишљење је да специфични имунофенотип доприноси развоју прогресивних форми периимплантитиса као и одговору на стандардну терапију који је непредиктиван. Специфичност периимплантатне биологије усложњава периимплантну болести и изван је домета клиничких параметара да обезбеде неопходне дијагностичке податке. У оквирима прецизне медицине, Ин витро дијагностика представља златни стандард у управљање мултифакторским условима. С тога, нова класификација пародонталних и периимплантних стања излази из оквира клиничк процен па се препоручује употребу биомаркера у сврху тачног дијагностиковања и прогнозе болести.

Разлике у везивању меких ткива за зуб у односу на њихово везивање за имплантате потенцијално компликују општу процену статуса обзиром да се снопови дентогингивалних влакана везују за површине цемента корена, док око зубног имплантата нема везивања имплантата и мукозног влакна. Ивица мукозе меких ткива имплантата прати контуру гребена кости, ширине ПД могу бити дубље код здравих периимплантних ткива у поређењу са здравим пародонталним ткивом.



Из наведених разлога је важно да клинички лекари базирају своје дијагнозе на доприносу БОП, ПД и маргиналног губитка кости. ПД се ослања на правац, угао и силу који се заузврат може бити измењени дизајном протезе. Препоручује се да пенетрација врха сонде буде  $120 \text{ Ncm}^2$  да би се лажно позитиван БОП свео на минимум. Ово се постиже помоћу 0,4 мм врха на 15 Н, врха од 0,5 мм (УНЦ) на 23 Н, или врха од 0,6 мм (пластичног) на 34 Н. Осим тога новије студије наводе да већина клиничких лекара испитује два до три пута веће од  $120 \text{ Ncm}^2$  чиме се повећава ризик од високог лажно позитивног БОП на имплантатима. Предлаже се светлосно сондирање обзиром на слабо везивање хемидесмозома пери имплантата (0,15 до 0,2 Н). Разликовање периимплантних и пародонталних ткива неминовно утиче и на разликовање репродуцибилности клиничких параметара. У студији са псима пријављена је да дубља пенетрација сонде са БОП нужно не одражава болест, што се види и његовим присуством око здравих имплантата. Пријављено је да су БОП код 80% имплантата, док је само 14% имплантата развило губитак коштане масе. (Berglundh et al. 1991) Слично томе, Франссон ет ал показали су да се БОП јавља у више од 0% имплантата без прогресивног губитка кости. Систематски преглед закључује да постоји 24,1% шансе да имплантати буду позитивни за БОП дијагностикован периимплантитис. С тога налази из ових студија сугерише да је БОП добра индикација за праћење стања око имплантата али упозоравају на значајну стопу лажно позитивних БОП у погледу дијагностиковања периимплантитиса (Моње ет ал. 2018b).

Свакако је тренутно лоша усаглашеност користећи постојеће индексе за периимплантитис, па свега 52% клиничара имају дијагностичку усаглашеност. Литература је проблематична утолико што историјски подаци о периимплантитису користе дихотомно бодовање (БОП+ наспрам БОП–) предложен за праћење стања око имплантата што значајно смањује употребну вредност тих података.

1. Растојање забележено у мм од ивица мукозе до дна цепа. Према периимплантном стању, ПД је дубљи (код болести) или плићћи (код здравих).

■ Пожељно: 6 мм

■ Непожељно:  $\geq 6$  мм

Дубоко ПД (тј.  $\geq 6$  мм) се може идентификовати у одсуству

1. ПД: Растојање забележено у мм од ивица мукозе до дна цепа.

Према периимплантном стању, ПД је дубље (у болести) или плиће (у здрављу).

■ Пожељно:  $< 6$  мм

■ Непожељно:  $\geq 6$  мм

Дубоки ПД (тј.  $\geq 6$  мм) се може идентификовати у одсуству болести код имплантата уграђених у предњем максиларном делу из естетских разлога или у субкрестално позиционираним имплантатима .2. БОП: Оцена додељена према присуству, обим и озбиљност крварења након сондирања.

Напомиње се да БОП указује на присуство упале на дну сонде око имплантата, док други индекси указују на запаљење у маргиналном делу меких ткива око имплантата.

5. Плак: Присуство и обим биофилма и каменац и/или вишак цемента око

6. Кератинизована гингива (КМ): Удаљеност мерено од слободне ивице мукозе до мукогингивалног споја на средњем букалном, мезијалним и дисталним угловима линија, снимљени на најближи мм. У случају нејасноћа, Луголов јод може бити користан за бојење мукозе ради бољег разазнавања мукогингивалне ивице.

■ Довољно:  $\geq 2$  мм

■ Недовољно/минимално:  $< 2$  мм

■ Недостатак: 0 мм

7. Припојна гингива

■ Пожељно:  $\geq 1$  мм

■ Непожељно:  $< 1$  мм

8. Вестибуларна дубина (ВД): Измерено растојање од ивице мукозе до тачке највећа конкавност мукобукалног набора приликом развлачења са билатералним ретрактором.

■ Довољно:  $\geq 4$  мм

■ Недовољно: 4 мм

9. Рецесија мукозе (MP): Растојање у мм од везе абатмента имплантата за стабилни део на ивици слузокоже. Ако је ивица мукозе коронално премашује спој имплантата са отоком, MP је позитиван (+). Ако због неправилног положаја или губитка потпорног имплантата, линија је апикална у односу на спој имплантата, вредност је негативна (-).

Додатно, процес губитка маргиналне кости је физиолошка појава која је најинтезивнија у првој години оптерећења, док истраживања показују да износи -0.78мм мезијално и -0.85мм дистално, а потом је на годишњем нивоу око 0.2мм.

Како дубина периимплантног сулкуса значајно варира те дубина џепа представља индивидуалну детерминантуније није могуће одредити клиничке карактеристике периимплантитиса јер варирају. Додатно, процес губитка маргиналне кости је физиолошка појава која је најинтезивнија у првој години оптерећења, док истраживања показују да то износи -0.78мм мезијално и -0.85мм дистално, а потом је на годишњем нивоу око 0.2мм.

Наведене су просечне вредности које поседују индивидуалне варијације и на које такође утичу и тип имплантата, дизајн абатмента али и бројни други фактори због чега се не могу прихватити као апсолутни индикатори патолошког губитка кости ни релативни ниво припојног епитела (рЦАЛ) ни радиолошки евидентан губитак.

Ради што комплетније дијагнозе стања периимплантних ткива користи више типова метода најчешће комбиновано и укључују: одређивање клиничких параметара, радиолошке анализе, микробиолошке анализе и квалитативне и квантитативне анализе ПИЦФ.

Клинички параметри стања периимплантних ткива укључују: индикаторе инфламације меких ткива и индикаторе инфламације коштаног ткива и параметре оклузије имплантата. Крварење приликом сондирања (БОП) је индикатор инфламације који је позитиван и код перимукозитиса и код периимплантитиса и најчешће први клинички параметар који се одређује (. Ради веће прецизности, обично се БОП и други клинички параметри мере у 6 тачака (букомезијална, букомедијална, буко-дистална, оромезијална, оромедијална и ородистална) те се индекс представља као збир вредности из свих тачака. Ниво маргиналне гингиве као индикатор рецесије меког ткива и ширина припојне гингиве као индикатор у прогнози стања меких ткива се најчешће користе као параметари меких ткива. Индикатори губитка кости су обично дубина

периимплантног цепа (ПД) и релативни ниво припојног епитела, обзиром да повећање дубине периимплантног цепа временом одговара, не само губитку меко ткивног припоја, већ и губитку потпорне кости (Lang et al. 1994). Индикаторе прогресивног губитка кости чине супурација и мобилност имплантата те ћине и сигуран клинички знак периимплантитиса (Heitz-Mayfield 2008; Fransson et al. 2010). Стандардни оклузални маркери се користе приликом клиничке анализе оклузије на имплантату. Поред тога, често се користити и софистициране компјутерске технологије попут т-скан анализе како би се компензовала мању сентитивност стандардних оклузалних маркера.

За праћење стања потпорне кости имплантата користи се радиолошка анализа периимплантних ткива. Ова анализа је метод избора у диференцијалној дијагностици, прогнози и у планирању терапије. У имплантологији се користе панорамски ортопан томографски снимци као прегледни снимци, циљане томографије ради квалитативно-квантитативне анализе места уградње имплантата. Међутим, у сврху индивидуалног праћење имплантата користе се циљани периапикални радиограми, док се као метод избора предлаже техника паралеле уз примену дугог конуса. Но, постоје недостаци радиолошких и оне често не дају прецизне информације о појединим структурама као што је карактеристика контакта коштаног ткива и имплантне површине. Додатно, радиолошке анализе се углавном користе за потврду већ присутних позитивних клиничких знакова запаљења а не не за контроле стања имплантата.

Карактеристика морфологије дефеката периимплантата је и то да има одлучујуће приликом одлучивања о терапији периимплантитиса. Уопштено говорећи, ти недостаци су више погодни за реконструктивне интервенције, док је за дефекти кој се нису одржавали погоднија ресективна терапија. Озиром на значај карактеристика морфолошког дефекта у планирању лечења и у избору терапијског модалитета, препоручује се преоперативно мапирање топографије коштаног дефекта. У свакодневној пракси уобичајено је коришћење интраоралне радиографије иако има своја ограничења на два нивоа док суперпонирање може прикрити маргинале нивое периимплантатних костију, нарочито приликом процене букално/језичног дела. Насупрот томе, СВСТ може превазићи ова ограничења обзиром да генерише 3Д слике које помажу у процени

буколиингвалне кортикалне плоче и процену ортогоналне равни. Ближе, сугерише се да СВСТ слике надмашују дводимензионалне радиографске технике као што су периапикални радиографије. Тако, недовољност пружање тачних дијагностичких информација о раним променама у периимплантном ткиву што је примарни услов за побољшање управљање периимплантним болестима је главно ограничење клиничких параметара. Приликом процене ризика пацијената за обољевање од пери имплантитиса, клиничка и анамнестичко бодовање може пружити неке опште информације. Међутим, с обзиром на резултате недавних студија у пародонтологија и имплантологија који показују да пацијенти са специфичним имунофенотипом показују повећан ризик обољевања и/или развоја тежих облика болести, предиктивни маркери су веома потребни за одговарајуће прилагођавање скрининга, лечења и праћење пацијената у ризику. Дијагностичке информације ове врст могу се добити само помоћу молекуларних дијагностичких метода. У контексту дијагностичких ограничења клиничких параметара за имплантате, главни

*Захтеви за молекуларну дијагностику су:*

- Предвиђање ризика за периимплантну болест
- Рана дијагноза периимплантног мукозитиса кој прелази у периимплантитис
- Одређивање стадијума и градирање болести
- Специфична прогноза тока болести и образац прогресије
- Рана процена одговора пацијената на третман

**Слика.**

## 1.1. СТАНДАРДНА ТЕРАПИЈА ПЕРИ-ИМПЛНИХ ОБОЉЕЊА

Лечење периимплантитиса, слично као код пародонтитиса, има за циљ клиничко побољшање и спречавање даљег напредовања болести. Примарни циљ лечења периимплантитиса је резолуција запаљенских процеса и заустављање даљег губитка периимплантне алвеоларне кости. Општи терпијски принципи за лечење периимплантних болести су генерално усвојени из пародонтологије, међутим сами протоколи варирају и укључују додатне фазе које су примарно усмерене на деконтаминацију имплантних површина. Такође, док се пародонтитиси у одређеним стадијумима могу успешно лечити каузалном нехируршком терапијом, студије показују да је успех нехируршке терапије периимплантитиса непредиктиван и да је стопа рекуренције 50-100% унутар прве две године након терапије (Heitz-Mayfield 2008; Esposito et al. 2012; Derks and Tomasi 2015; Heitz-Mayfield et al. 2018)

С обзиром да су дисбиотски субмукозни бактеријски биофилмови у основи патогенезе периимплантитиса, дебридман и деконтаминација имплантних површина се сматра стандардом неге за уклањање дисбиотског биофилма (Мацхтеи, 2014). У литератури су пријављени различити хируршки и нехируршки протоколи, као појединачне или комбиноване форме са додатним третманима. Нехируршка терапија има за циљ уклањање локалних иританса и субмукозног биофилма са површине имплантата. Хируршка терапија има за циљ уклањање свих резидуалних субгингивалних наслага чиме се додатно утиче на смањење дубине периимплантатних џепова. Ово се може урадити самостално (отворени дебридман флап-дебридеманта) или у комбинацији са ресективним или регенеративним приступом. Нажалост, до данас периимплантитис нема „златни стандард“ лечења (Еспосито ет ал., 2012). Док се нехируршко лечење показало ефикасним у лечењу периимплантног мукозитиса (Суарез-Л опез Дел Амо ет ал., 2016), пријављена је ограничена ефикасност у лечењу периимплантитиса (Ренверт, Роос-Јанса -кер, & Цлаффеи, 2008). Макроскопска и микроскопска анатомија површина зубних имплантата промовише формирање биофилма и смањује ефикасност дебридмана

Тако да је усвојено да је ефикасност нехируршке терапије периимплантитиса ограничена, што резултира незаобилазном потребом за хируршком терапијом, док је нехируршка каузална терапија лечења пародонтитиса широко ефикасна (Суван ет ал., 2020), компаративно смањење клиничких параметара запаљења код периимплантитиса до сада није постигнуто, без обзира на протокол нехируршке терапије. Хируршке терапија периимплантитиса укључује елиминацију цеопа, режањ операцију и реконструктивне процедуре. Ипак, недостају студије које упоређују операцију приступног режња или елиминације цепа на местима периимплантитиса са нехируршком терапијом. Режањ операција у циљу елиминације периимплантних цепоца је ефикасна процедура у лечењу периимплантитиса, иако су стопе рецидива болести током 5 година високе. Основни принцип у лечењу периимплантних болести је елиминација бактеријских биофилма који имају за циљ да поврате имунолошку дисбиозу смањењем инфективне дозе и стимулацијом поновног постизања периимплантатне хомеостазе. Међутим, овај принцип је значајно нарушен код периимплантитиса (ПИ) због храпавости површине имплантата, због чега се недовољна деконтаминација површине имплантата сматра главним узроком неуспешног лечења (Figuro et al. 2014). У том смислу, чини се да клинички дијагностиковани ПМ који подразумева ресорпцију костију даје неуспешан исход лечења услед недовољне деконтаминације, слично као и нехируршко лечење ПИ.

Циљеви нехируршке терапије за лечење периимплантитиса

- елиминација/смањење ПД ( $\leq 5$  мм)
- Повећање НПЕ опоравком тврних ткива
- Елиминисати дубоку ПД повезану за БОП
- Смањити масу анаеробних и наводних микроорганизама
- Помоћи пацијенту да постигне ефикасне мере кућне оралне хигијене
- Кондиционирање меких ткива пре корективне терапије

Недостаци нехируршке терапије у лечењу периимплантитиса

- Ограничена видљивост
- Техничка ограничења за адекватну детоксикацију површине имплантата помоћу механичких и хемијских метода детоксикације
- Ограничени обим опоравка тврдог ткива да би се повећала подршка око имплантата
- Нема повећања кератинизоване слузокоже

Индикације за нехируршку терапију

- Пре корективан хируршке терапије
- Периимплантитис који показује добро садржане или хоризонталне дефекте са отоком супракресталне компоненте са дефектима средњег стадијума
- Пацијенти који одбијају уклањање својих протеза
- Пацијенти са штетним навикама (нпр. пушење >10 цигарета дневно) што их чине лошим кандидатима за хируршке интервенције
- Благи до умерени периимплантитис у естетској области

*Примена антисептика*

Предложене су бројне методе за деконтаминацију површина имплантата током ресективног лечења периимплантитиса. Механичком уклањању површина имплантата претходи примена антибактеријских и хемијских средстава, као што су хлорхексидин глуконат, водоник пероксид, стерилни физиолошки раствор, фосфорна киселина антибиотски гел или употреба ласер (Ер:ИАГ). Иако су доступне бројне додатне мере које су тестиране за лечење ПИМ, њихов додатни ефекат на механички СМИ је још увек нејасан (Сцхварз ет ал., 2015; Раманаускаите ет ал., 2021). Недавни систематски преглед (СР) је истраживао ефекте алтернативних мера за уклањање биофилма, као што су абразиви са ваздушним прахом и китозанске четке, као и помоћних модалитета лечења, као што су антимикуробна фотодинамичка терапија (аПДТ),



антисептици, системски антибиотици, пробиотици, и антисептичка средства за испирање уста за кућну негу, у комбинацији са механичким уклањањем биофилма. Синтеза података је открила да нема алтернативне мере за уклањање биофилма, и нема јасне супериорности у погледу употребе додатних третмана када се разматра промена крварења при сондирању (БОП) и смањење дубине цепа сондирања (ППД) (Раманаускаите ет. ал., 2021). Позитиван ефекат могао би се показати само за смањење дубине сондирања применом хлорхексидина (ЦХКС) као додаток СМИ када су професионална и самопримењена ЦХКС апликација анализирани заједно (Раманаускаите ет ал., 2021). Требало би извршити индивидуалну процену ризика (локални и системски фактори ризика), објаснити пацијенту потенцијалне биолошке компликације и размотрити рестаурацију имплантата (нпр. спајање абутмента) у погледу ефективних перформанси оралне хигијене (Јепсен ет ал., 2015). Строги режим за лечење ПИМ укључује професионалну подршку прилагођену индивидуалним потребама пацијената, посебно када пацијенти имају историју леченог пародонтитиса (Јепсен ет ал., 2015). На основу резултата рандомизованих клиничких студија, закључено је да додатна примена антисептика не побољшава вредности крварења на пробу и дубине сондирања.

### *Примена антибиотика*

Клиничари посежу за коришћењем антибиотика уз хируршко лечење периимплантитиса. Ови антимикробни лекови се могу користити локално или системски у лечењу периимплантитиса. Системски антимикробни лекови имају предност да доспеју до свих оралних површина и течности, поред тога што имају потенцијал да допру до пародонталних патогена који на крају нападају ткива домаћина (Руднеи ет ал., 2005; Ким ет ал., 2010). Међутим, прекомерна употреба антимикробних средстава из године у годину повећава отпорност и толеранцију на антимикробне лекове. Резултати студија које су испитивале ефикасност и генерални импакт системске и локалне употребе антибиотика у оквиру терапије периимплантитиса су контрадикторни. Недавно објављена системска прегледна студија је ипак предложила да додатна употреба тренутно тестираних системских или локалних антимикробних средстава током

хируршке терапије, у поређењу са само хируршком терапијом, код пацијената са периимплантитисом не побољшава клиничку ефикасност. Што се тиче употребе системских антимикробних средстава, само 50% случајева показало је нестанак болести након 1 године. Тако да је тренутни став да нема довољно научних доказа који би показали да додатна употреба локалних или системских антимикробних средстава побољшава исходе хируршког лечења периимплантитиса на бази одсуства значајног утицаја на смањење дубине цепа, супурације, крварења на пробу, промене нивоа маргиналне кости, резолуције болести или губитак имплантата и протетексе компоненте. Позитиван ефекат на успех третмана (тј. дубина сондирања  $\leq 5$  мм, без крварења и супурације при сондирању, губитак кости до 0,5 мм) током периода од годину дана примећен је само за имплантате са модификованим површинским карактеристикама. Предности системске терапије антибиотицима, међутим, нису трајале током трогодишњег праћења.

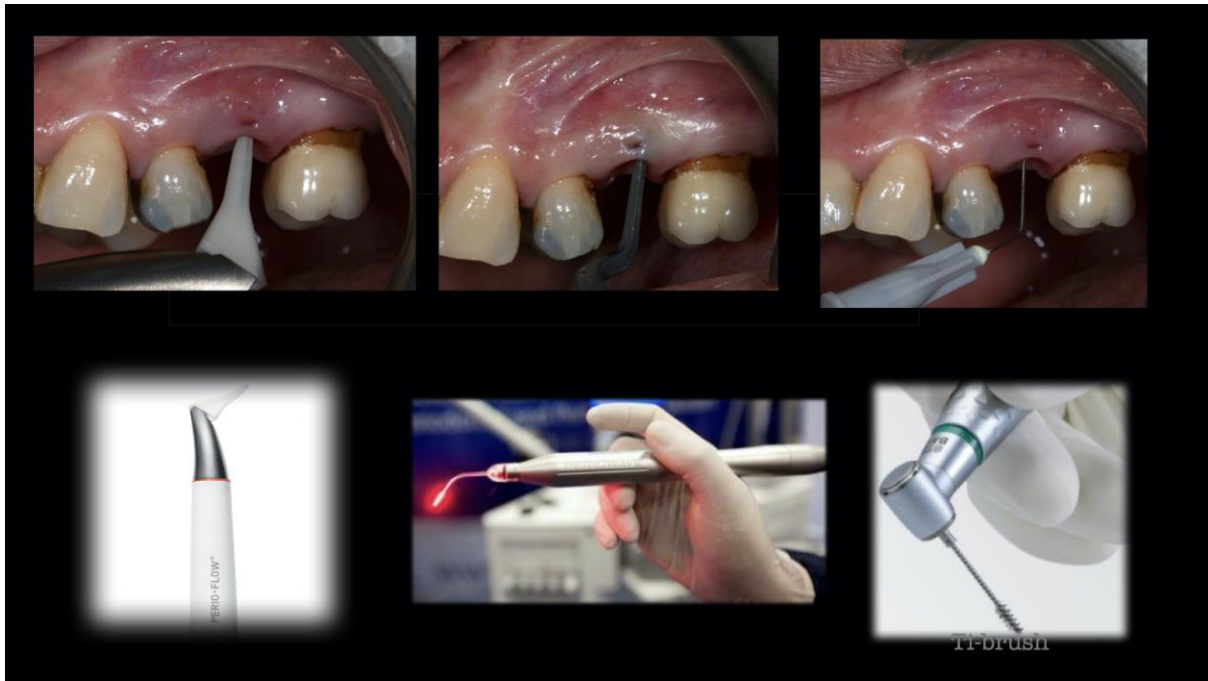
#### *Деконтаминација имплантне површине*

Предложене су бројне методе за деконтаминацију површине имплантата током хируршког третмана периимплантитиса, укључујући механички дебридман памучним куглицама натопљеним физиолошким раствором или хлорхексидином самим или у комбинацији са различитим алтернативама (тј. за уклањање биофилма) или додатним мерама (тј. локални антисептик/). примена антибиотика, ласерска терапија, итд.) (Раманаускаите ет ал., 2021). Међутим, претходне клиничке студије су пријавиле двосмислене налазе, неки од њих указују на повољније исходе хируршког периимплантитиса након примене додатних односно алтернативних мера деконтаминације док други противрече њиховој супериорности над самом механичком инструментацијом. До сада није утврђено који приступ деконтаминације површине имплантата би се могао усвојити као стандардом након хируршког лечења периимплантитиса (Коо ет ал., 2019). Због ограничених доступних података, клиничка ефикасност фото/механичке и физичке деконтаминације површине имплантата у комбинацији са хируршком терапијом

периимплантитиса није коначна. Међутим, титанијумске четке могу бити корисне у смањењу знакова упале.

У циљу деконтаминације површине имплантата, предложене су различите додатне мере у комбинацији са механичким дебридманом (Слика X). Различити механички/физички приступи за субмаргиналну инструментацију (тј. абразивни системи, ултразвучни уређаји, Ер:ИАГ ласер, хитозанске четке) су процењени за нехируршко лечење периимплантитиса. Посебно, деконтаминација површине имплантата изведена коришћењем диодног ласера од 980 нм (тест група) дала је сличне резултате третмана као и конвенционални приступ деконтаминацији (механичко чишћење и трљање памучним куглицама натопљеним стерилним физиолошким раствором). Места имплантата третирана поновљеним применама локалног Миноциклина маст (током операције и 1, 3 и 6 месеци постоперативно) заједно са операцијом приступног режња довела је до значајног смањења вредности дубине сондирања и повећаног радиографског пуњења кости у поређењу са плацебом. Иако се број бактерија црвеног комплекса смањио у обе групе током 6-месечног праћења, ниједан од пацијената у тест групи није носио Порпхиромонас гингивалис или Таннерелла форситхиа. Међутим, треба напоменути да су претходно поменуте контролисане клиничке студије имале период праћења ограничен на 6 месеци, што није омогућило процену дугорочног утицаја метода деконтаминације површине имплантата на исходе лечења након операције приступног режња. Штавише, током периода од годину дана, додатно прописивање системских антибиотика након операције приступног режња није имало повољан ефекат у смислу клиничких, радиографских или микробиолошких резултата лечења у поређењу са контролном групом. Недавна мета-анализа је нагласила да алтернативне мере за уклањање биофилма доводе до статистички значајних супериорних резултата према смањењу БОП-а у поређењу са самим механичким дебридментом. Недостатак довољно дугорочних података и варијабилност у дизајну студија и истраживаним методама доводе до неубедљивих резултата, указујући само на ограничену ефикасност нехируршке субмаргиналне терапије периимплантитиса до сада (Раманаускаите ет ал., 2021; Јосхи ет ал., 2022) У контролисаним

испитивањима коришћена су два различита додатка и то хлорхексидин и миноциклин. Површина имплантата која је релативно без патогене бактеријске контаминације је предуслов за постизање и одржавање здравог комплекса имплант – меко ткиво – кост. Правилна детоксикација површине имплантата један је од предуслова за успешно лечење периимплантатне болести. Циљеви вршења површинске детоксикације су уклањање етиолошких фактора и стварање нетакнуте површине, тиме омогућавајући поновну осеоинтеграцију. У литератури је описано неколико механичких метода за детоксикацију површине имплантата, које се изводе или као једина техника детоксикације или у комбинацији са другим механичко/хемијским приступом детоксикацији. Механичке методе као што су абразивна паста, абразија ваздушним честицама, ултразвук са металним или пластичним наставцима, металне кирете и гумице су доказано ефикасне у уклањању бактеријског биофилма и остатака са површине импланта. Међутим, сматра се да комбинација механичких и хемијских протокола деконтаминације пружа супериорнију ефикасност тако да се механичка деконтаминација обично комбинује са применом лимунске киселине, пероксида и хлорхексидина. Ласери су такође показали ефикасно дејство у детоксикацији контаминираних имплантних површина али суперијорност њихове ефикасности још увек није доказана у односу на стандардне механичке методе деконтаминације.



**Слика X.** Деконтаминација имплантне површине.

Приступи хируршком лечењу периимплантитиса могу се категорисати као нереконструктивна терапија, реконструктивна терапија и комбинована терапија (тј. реконструктивна и ресективна терапија). Поред решавања болести, реконструктивни приступи такође настоје да регенеришу дефект кости и постигну реосеоинтеграцију.

Операција приступног режња (такође позната као дебридман отвореног режња) је основна хируршка процедура која се фокусира на деконтаминацију површине имплантата под директним видом и има за циљ одржавање меких ткива око захваћеног имплантата<sup>11</sup> (Слике 1 и 2). Клиничке студије су показале да овај хируршки приступ побољшава здравље периимплантног ткива смањењем дубине сондирања и крварења при сондирању, и у већини случајева је повезан са стабилним нивоом кости или чак повећањем маргиналне висине кости. Међутим, након режњ операције услеђују честе и значајна постоперативне рецесије меког периимплантног ткива.

При хируршкој елиминацији џепова режњ се помера у апикалном правцу при чему су сутуре у нивоу гребена кости. У оквиру овог приступа, оштре ивице коштаног гребена могу се

ресектирати да би се омогућила адекватна адаптација режња. Генерално, протокол приступног режња (К. Јепсен ет ал., 2016; Халлстром ет ал., 2017; Ренверт ет ал., 2021) укључује репозиционирање режња након деконтаминације површина имплантата до нивоа пре операције. Ово је обично постигнуто одржавањем пуне висине мекоткивне компоненте и задржавањем нивоа коштане структура које подупиру мека ткива око имплантата. Као што је случај у пародонтолошком приступу (Нибали ет ал., 2020), процедуре приступног режња (такође дебридман са отвореним режњем) обично служе као контролна група у научној процени реконструктивних техника (С. Јепсен ет ал., 2019; Томасиетал., 2019). Реконструктивна хирургија је проширење технике приступног режња, која се бави реконструкцијом угаоног коштаног дефекта повезаног са периимплантитисом. Такви приступи могу укључивати употребу материјала замене за кости (К. Јепсен ет ал., 2016), баријерних мембрана (Кхоури & Буцхманн, 2001), биоактивних агенаса (Исехед ет ал., 2016) или њихових комбинација (Ренверт ет ал., 2021). Предности су у смислу клиничких исхода пријављених пацијената (ПРОс), међутим, остају. Режањ операција у циљу елиминације цепа је ефикасна процедура у лечењу периимплантитиса, која резултира значајним смањењем ПД и БОП. На величину смањења ПД утицали су услови на почетку. Ипак током периода посматрања од 1-5 година, рекуренција болести се често јавља, док губитак имплантата није неуобичајена и ректа комикација. Комплексност дефеката, регенеративни потенцијал и естетски захтеви пацијента су фактори који одређују модалитет хируршког лечења периимплантитиса и зналајно утичу на успех терапије.

Ресективна терапија за периимплантитис првенствено има за циљ да смањи дубину сондирања око инфицираног имплантата и да побољша приступ кућној нези. Овај хируршки приступ укључује смањење или елиминацију патолошких периимплантних цепова и апикално позиционирање мукоперистеалног режња са или без реконструкције кости. Из клиничке перспективе, овај хируршки концепт је индикован у присуству супракресталних дефекта кости (тј. хоризонтални губитак кости) са изложеним нитима имплантата у естетски незахтевним подручјима.

Поред решавања запаљења периимплантата, циљеви аугментационе терапије су (а) регенерација коштаног дефекта, (б) постизање реосеоинтеграције и (ц) ограничавање рецесије периимплантног меког ткива. Извештај о концензусу 15. Европске радионице о пародонтологији препоручује да клиничари размотре аугментативне процедуре као део терапије периимплантитиса у случајевима имплантата који показују интракоштане дефекте са минималном дужином од 3 мм, три или четири дефекта садржана у зиду (дефекти кратера) и присуство кератинизоване мукозе. Реконструктивна терапија за лечење периимплантитиса је индикована у случајевима који показују интракоштане дефекте са минималном дужином од 3 мм, дефекте са три или четири зида и адекватну кератизовану гингиву (Јепсен ет ал., 2019). све хируршке процедуре за решавање периимплантиналне упале, реконструктивне терапије такође имају за циљ регенерацију коштаног дефекта, постизање ре-осеоинтеграције и ограничавање рецесије меког ткива око имплантата. Реконструктивна хирургија не нуди значајна побољшања периимплантационих клиничких параметара у поређењу са режањ операцијом након 12 месеци. Систематски преглед (Томаси ет ал., 2019) који истражује доступне доказе о реконструктивним терапијама код дефекта повезаних са периимплантитисом показао је да су они повезани са већим побољшањима нивоа маргиналних костију и пуњења дефекта у поређењу са операцијом приступног режња, иако нису пронађене разлике у погледу клиничких мерења (смањење дубине сондирања [ПД] и крварења при сондирању [БОП]). Недавни консензус извештај Светске стоматолошке федерације ФДИ потврдио је исте резултате и указао на то да не постоје докази који подржавају супериорност одређеног материјала, производа или мембране у смислу дугорочних клиничких користи, што чини овај избор реконструктивне терапије емпиријске и подложне преференцијама хирурга (Кхоури ет ал., 2019). Ипак, у 6. консензусу ЕАО, предложена је реконструктивна терапија за периимплантитис да би се индуковала мања рецесија меких ткива у поређењу са АФС (Сцхварзет ал., 2021). Широки интервали предвиђања израчунати и за ППД промене и за радиографске промене сугеришу несигурност у погледу укупног ефекта два хируршка приступа. Посебно, потребан је опрез у тумачењу радиографских

результата, пошто супериорни исход у смислу промена нивоа костију забележених након реконструктивне терапије не мора нужно да указује да је трабекуларна кост испунила третиране дефекте или да је дошло до поновне остеоинтеграције. Штавише, док је хетерогеност између студија била умерена за редукцију дубине сондирања, била је већа за радиографске промене. Конфигурација периимплантатних дефеката, као и карактеристике површине имплантата, разликовале су се између студија, са потенцијалним утицајем на исходе зарастања. Неколико студија је сугерисало да морфологија дефекта може утицати на потенцијал зарастања након реконструктивне терапије, при чему је вероватније попуњавање дефекта на ободу и дефеката са четири зида (Сцхварз ет ал., 2010; Агхзадех ет ал., 2012). Иако ограничене клиничке студије не дозвољавају претпоставке у вези са могућим утицајем површине имплантата на прогресију периимплантитиса (Сцхварз ет ал., 2021; Ставропоулос ет ал., 2021), два недавна прегледа заснована на претклиничким студијама су показала да се периимплантитис јавља независно од површине имплантата, али карактеристике површине имплантата играју кључну улогу у напредовању и исходима лечења. Посебно, поменуте површине су повезане са мањим губитком кости током периода прогресије и већим добијањем кости након третмана (Гараицоа-Пазмино ет ал., 2021; Ставропоулос ет ал.

Циљеви реконструктивне терапије за лечење периимплантитиса

- Уклањање/смањење дубине сондирања (ПД) (<6 мм)
- Инкреасед цлиницал левел (ЦАЛ)
- Радиографско увецћавање кости (Имати у виду да је термин реосеоинтеграција хистолошки термин који се не може потврдити клиничком и радиографском проценом.)
- Елиминација дубоких цпова повезаних са крварењем при сондирању (БОП)
- Смањење анаероба и путативних микроорганизама
- Омогућавање ефикасних мера оралне хигијене које спроводи пацијент

Разлози за реконструктивну терапију у лечењу периимплантитиса

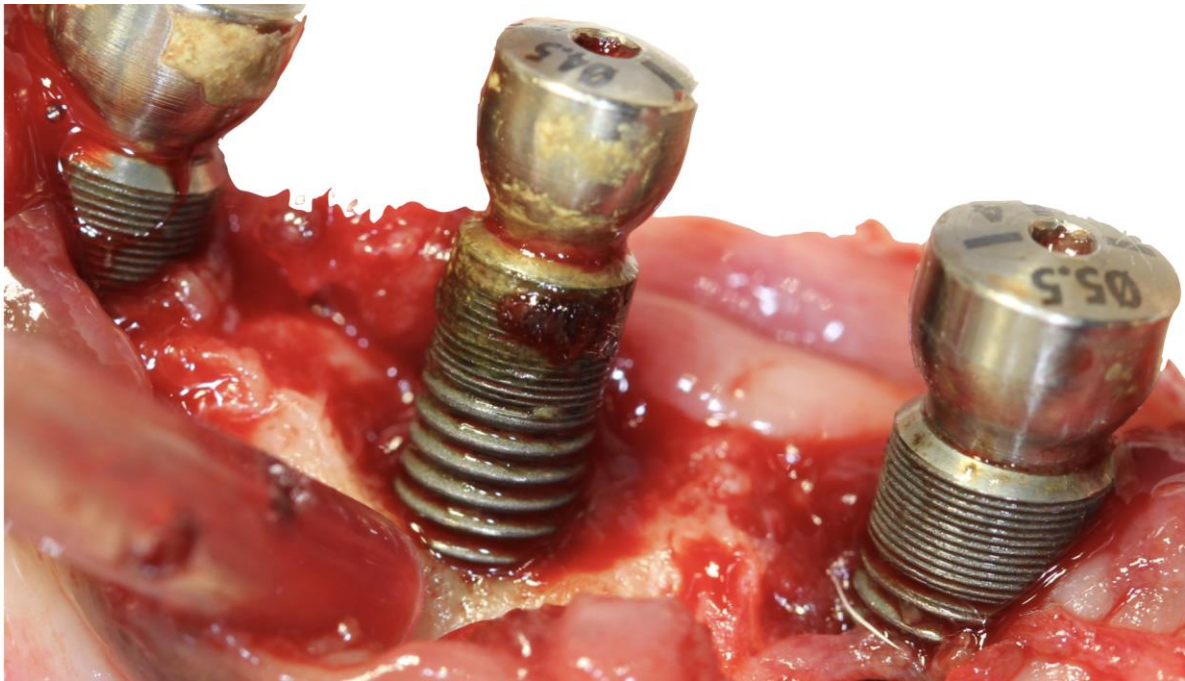


- ПД је повезан са прогресијом/понављањем болести.
- Примена принципа вођенекостане регенерације са или без баријерних мембрана показала се ефикасном у поправљању коштане конфигурације дефекта.
- БОП је повезан са дубљим ПД.
- Прогноза имплантата са нелеченим периимплантитисом је краткорочно и дугорочно неповољна.

Повећање интракоштаних периимплантних дефеката може се извести само наношењем честица коштаног пунила (нпр. аутогена кост, алогена кост, ксеногена кост и алопластични материјали за замену кости) или извођењем вођене регенерације кости, што додатно укључује употребу мембране за баријеру. Додатна употреба биолошки активних материјала—као што су деривати матрикса глеђи, концентрати тромбоцита (фактори раста који потичу од тромбоцита), концентrirани фактори раста, ксенотрансплантати који садрже нативни коштани морфогенетски протеин, васкуларни ендотелни фактор раста, и фибринске мембране богате тромбоцитима—пријављено је током реконструктивног третмана периимплантитиса. У једној студији примењивани су и локални антибиотици. Не постоје докази који подржавају супериорност одређеног материјала, производа или мембране у смислу дугорочних клиничких користи. Најбољи начин лечења за побољшање ширине кератинизоване причвршћене слузокоже, крварења и плака, као и за одржавање нивоа периимплантатне маргиналне кости, је употреба апикално постављеног режња у комбинацији са слободним гингивалним графтом.

Примарни циљ хируршке терапије периимплантитиса је смањење дубине сондирања, деконтаминација периимплантних ткива и имплантне површине са циљењем редукције узрочних микроорганизама и реконструкција мекоткивних и коштаных дефеката када за то постоји индикација (Слика X). Хируршки модалитети за лечење периимплантитиса значајно варирају у односу на морфологију и структуру периимплантног дефекта. Ресективна хирургија је, генерално, индикована за супракресталне дефекте и има за циљ апикално репозиционирање

меким ткива, условно диктирано контуром коштаног дефекта како би се постигла позитивна или равна морфологија. Реконструктивна или регенеративна терапија индикована је за инфракоштане дефекте, при чему постоје индикације које изискују комбиновану ресективну и регенеративну технику.



**Слика X.** Одигнути мукопериостални режањ током хируршке терапије пери-имплантитиса.

Иако су генерални терапијски принципи у имплантологији усвојени из пародонтологије, постоје специфични фактори који се разматрају у пуњењу периимплантних дефеката. У том смислу, сматра се да је прогресија периимплантитиса убрзана одређеним карактеристикама имплантне површине, тако да се након спроведене ресективне терапије периимплантитиса, излагање хрпаве површине имплантата усној дупљи може допринети акумулацију биофилма и последичној рекуренцији периимплантитиса и неуспеху терапије. Имплантопластика (механичка модификација површине имплантата) која укључује промену микро- и-или макро дизајна имплантата је посебна фаза хируршке терапије периимплантитиса. Хируршки терапијски модалитет је делимично диктиран конфигурацијом дефекта .

Комбиновани хируршки приступ је предложен због налаза да већина (79%) природно насталих места периимплантитиса има комбиновану конфигурацију супракоштаног и интракоштаног дефекта. Овај модалитет лечења укључује имплантопластику која се изводи супракрестално и на букално изложеним површинама имплантата након чега следи повећање компоненти интракоштаног дефекта. Комбинована терапија периимплантитиса довела је до значајног смањења крварења при сондирању, дубине сондирања и супурација у поређењу са основним вредностима. Радиографски, терапија је довела до значајног смањења интракоштаних дефеката са средњим радиографским попуњавањем интракоштаног дефекта од 52 % до 93% током периода од 1-7 година. Годину дана након операције, повећање средње рецесије меког ткива износило је 1,3-1,41 мм, што је било значајно у поређењу са почетном линијом. Контрадикторни налази су били објављени у 7-годишњој опсервационој студији у којој је комбиновано лечење периимплантитиса на 15 имплантата са дијагностикованим узнатредовалим стадијумима болести (дубина сондирања већа од 6 мм, интракоштани дефект већи од 3 мм и радиографски хоризонтални губитак кости од 1 мм или више) је био повезан са смањењем средње рецесије слузокоже за 0,30-1,40 мм.<sup>25</sup> Поред тога, након 6 месеци, комбинована терапија са пратећим графтом везивног ткива постављеном на букални аспект у узнатредовалим случајевима периимплантитиса довела је до средњег повећања лица. висина меког ткива од  $0,07 \pm 0,5$  мм око места имплантата.

#### *Фактори који утичу на исход лечења и прогнозу*

Идентификовано је неколико фактора који негативно утичу на терапијске исходе ресективне терапије периимплантитиса, укључујући недостатак искуства у хируршком тиму, пушење, прехируршко присуство супурација, почетне дубине сондирања веће од 8 мм, губитак кости већи од 7 мм, и неадекватна постоперативног контрола плака. Штавише, показано је да карактеристике површине имплантата имају значајан утицај на резултате ресективних приступа у лечењу периимплантитиса. Посебно, током првог трогодишњег периода, имплантати са немодификованим површинама су дали значајно веће смањење дубине сондирања ( $2,90 \pm 2,12$

мм наспрам  $2,67 \pm 2,48$  мм) и мању преваленцију резидуалне постоперативне дубине сондирања веће од 5 мм ( $4 \pm 12,9\%$  имплантата) у поређењу са модификованом (храпавом) површином имплантата ( $21 \pm 23,3\%$  имплантата). Поред тога, ретроспективно клиничко испитивање 50 имплантата лечених ресективним хируршким приступом открило је већу очуваност кости гребена за имплантате са немодификованим површинама након 2-10 година. Када се разматрају аугментативни приступи лечењу периимплантитиса, утврђено је да су локација имплантата, морфологија периимплантног дефекта кости и карактеристике површине имплантата одлучујући фактори за исходе лечења. Конкретно, имплантати у максиларној регији су били повезани са већим успехом терапије (дефинисано као дубина сондирања мања од 5 мм без крварења при сондирању/нагнојењу, без даљег губитка кости и радиографског пуњења дефекта кости од 1 мм или више) у поређењу са имплантатима смештеним у доњој вилици Штавише, аугментативна терапија изведена у случајевима инфракоштаних дефекта резултирала је супериорним исходима терапије (тј. веће смањење дубине сондирања и повећање нивоа клиничког везивања) него у случајевима дехисценције дефекта. Значајно бољи резултати у погледу крварења при сондирању и дубине сондирања, као и смањења индекса плака, добијени су за имплантате са умерено храпавом површином (пескареним, крупним гранулама, угравираним киселином) у поређењу са онима са храпавом површином (титанијумска плазма прскана). Исто тако, имплантати са храпавом површином имали су мањи успех (дефинисано као дубина сондирања  $<5$  мм, без крварења при сондирању или супурацијом, и без даљег губитка кости) након 7 година од имплантата са умерено грубом површином (14% у односу на 58%, респективно).

Вероватноћа да имплантат не покаже даљи губитак кости након ресективног третмана зависи од тога да ли је слузница око имплантата имала плитке цепове (дубине сонде до 5 мм) заједно са одсуством крварења при сондирању током контролних посета.<sup>37</sup> Супротно томе, вредности резидуалне дубине сондирања од 4 мм или више на три или четири аспекта имплантата након ресективне хируршке терапије биле су повезане са значајно већим ризиком од даљег губитка клиничког причвршћивања на одговарајућем импланту, у складу са подацима за природне зубе.

### *Успех стандардне терапије*

Иако је показано да је експериментални хумани периимплантатни мукозитис реверзибилно стање са продуженим временом опоравка након третмана (Salvi et al. 2012; Meyer et al. 2017), клиничке студије показују да било који расположиви третман може обезбедити потпуно разрешење периимплантатног мукозитиса (Schwarz et al. 2018). И механички дебридман у оквиру приступне режањ операције и реконструктивне хирургије могу значајно побољшати клиничке параметре периимплантата након 12 месеци праћења, при чему реконструктивне технике доводе до значајног побољшања радиографских резултата. Упркос томе, без обзира на хируршки протокол и избор биоматеријала, потпуно излечење периимплантитиса је тешко постићи; и генерално се очекује да ће код једног броја имплантата доћи до рецидива болести што би изискивало додатне хируршке процедуре или би чак могло довести до дефинитивног губитка имплантата. Према студијама које су примењивале сличне дефиниције (тј. дубина сондирања <5 мм, нема крварења при сондирању нити супурације, не даље или мање од 0,5 мм губитка кости), резолуција болести након 6 месеци се чешће добија око имплантата третираних поновљеним примена локалних антибиотика (плацебо: 36,3% [8/22]; тест: 66,7% [16/24]), док додатна примена системских антибиотика није имала значајан утицај на једногодишњи успех терапије (тест : 46,7% [7/15]; контрола: 25% [4/16]). Када је дефиниција успеха укључила додавање критеријума испуњености дефекта кости од најмање 1 мм, успех је детектован у само 5% ( 1/20) пацијената током једногодишњег праћења. За пацијенте који су укључени у редовну потпорну терапију, успех се смањио са 79% у првој години на 63% у 5-годишњем праћењу. После 5 година 42% имплантата је показало одсуство крварења при сондирању. Упркос лечењу, рецидив периимплантитиса након операције приступног режња десио се код 13% (4/32) пацијената у року од 1 године и код 14% (5/36) имплантата у року од 5 година. Током периода праћења од 5 година, изгубљено је 11% (4/36) имплантата. На основу сличних дефиниција, пријављени успех хируршке ресективне терапије кретао се од 33% (40/121) до 75% (30/40) имплантата током једногодишњег и трогодишњег периода. У најновијем концензусном

извештају са 15. Европске радионице о пародонтологији, предложено је да се исходи аугментативне терапије процењују након периода зарастања од најмање 6 месеци.<sup>10</sup> Употреба композитног исхода укључујући мере упале (тј. крварење при сондирању, суппуратион и дубина сондирања), радиографско попуњавање кости и рецесија меког ткива су препоручени.<sup>10</sup> Да би се описао успех лечења, комбинација варијабли исхода укључивала је критеријуме као што су одсуство знакова упале (тј. крварење при сондирању/гнојници), дубина сондирања мања од 5 мм, мања од 4 мм и до 6 мм, без додатног губитка кости, радиографско попуњавање кости од 1 мм или више и рецесија меког ткива мања од 1 мм (мање од 0,5 мм у естетском смислу области). Сходно томе, када су клинички и радиографски подаци коришћени за дефинисање успешних исхода лечења, пријављени успех лечења кретао се између 11% (4/34) и 66,7% (10/15) имплантата и 42,3% (9/21) пацијената у периоду од 1 до 7 година. Пријављени су случајеви губитка имплантата, рецидива болести и даљег напредовања након аугментативног третмана између 3% (1/36) и 25% (8/32) имплантата је изгубљено у периоду од 1-5 година, и 17% (28/169) имплантата је морало бити поново третирано због рекурентне болести. У овом контексту, такође треба напоменути да је појава фистуле или формирање секвестра пријављено у 58,6% случајева у којима је (ресорптивна и нересорптивна) мембрана коришћена.

## **1.5.БИОМАРКЕРИ У ДИЈАГНОСТИЦИ ПЕРИИМПЛАНТНИХ СТАЊА: ДЕФИНИЦИЈА, ЗАХТЕВИ**

Савремена медицина се заснива на принципима прецизне медицине. Разлог што је замењен бинарни систем „један систем за све“ 20. века је што стандардне клиничке методе нису у стању да одговоре на тренутну потребу за добру медицинску праксу у пружању високог стандарда здравствене заштите. Брига о здравље високог стандарда се тако дефинише као стратегија за вођење лећења пацијентс која се развија против специфичног ризика/патолошких фактора како би се обезбедила ефикасна превенција, дијагностиковање болести у раној фази као и циљ

терапија за оптимални исход лечења са одговарајући односом трошкова и исхода. Ови циљеви су проистекли из чињенице да се сложеност „савремене” инфламаторне патологије односи на мултифакторску етиологију која делује на организам човека, који функционишу на принципима динамике хомеостаза у којој промена једног параметра резултира каскадном променом више независних параметара. Додатно, сви процеси у телу су подложни мноштву локалних, системских као и фактора средине. Отуда је постало очигледно да је линеарне клиничке процедуре не могу узети у обзир толико фактора и пружити поуздане дијагностичке информације за одговарајуће клиничке одлуке. У овом духу, концепт клиничких одлука вођених створеним биолошким маркерима представљају главни циљ прецизне медицине,<sup>3</sup> који остаје и даље као специфично профилисање пацијената на основу основног молекуларног образаца и удружених ризика/отежавајућ их фактора поред традиционалних клиничких знакова и симптома да би се постигла тачна клиничка одлуке, које у потпуности одговара потребама пацијената. Водећа сила прецизне медицине укључују *ин витро* дијагностику (ИВД) и алгоритме за машинско учење. ИВД се односи на *ин витро* испитивање људских биолошких узорака б које се користи за пружање објективно мерљиве информације о биолошком процесу у реалном времену, док машински алгоритми пружају веома прецизну идентификацију панела критичких дијагностичких параметара и њихову одговарајуће имплементација у разумљиве клиничке смернице за доношење одлука. Дакле, док се конвенционалне клиничке технике ослањају на субјективне претпоставке, ИВД користи објективно мерљиве биолошке параметре за високо прецизно профилисање пацијената као главни предуслов за циљно и успешно лећење пацијента. Такав приступ доприноси смањену трошкова здравствене заштите превенирајући предвидљива здравствена стања и непотребне интервенције. Прецизна медицина се фокусира на неиспуњене дијагностичку потребе, са циљем да се побољша креирање и тајминг превентивних и процедура лечења помоћу биомаркера.

Основна дефиниција биомаркера је „ карактеристика која се објективно мери и процењује као индикатор нормалних биолошких процеса, патогенских процеса или фармаколошког одговора на терапијску интервенцију.” У ствари, биомаркери представљају екстраховане регулаторе циљног биолошког процеса који су мерени *ин витро* и чије мерење одговара омогућава

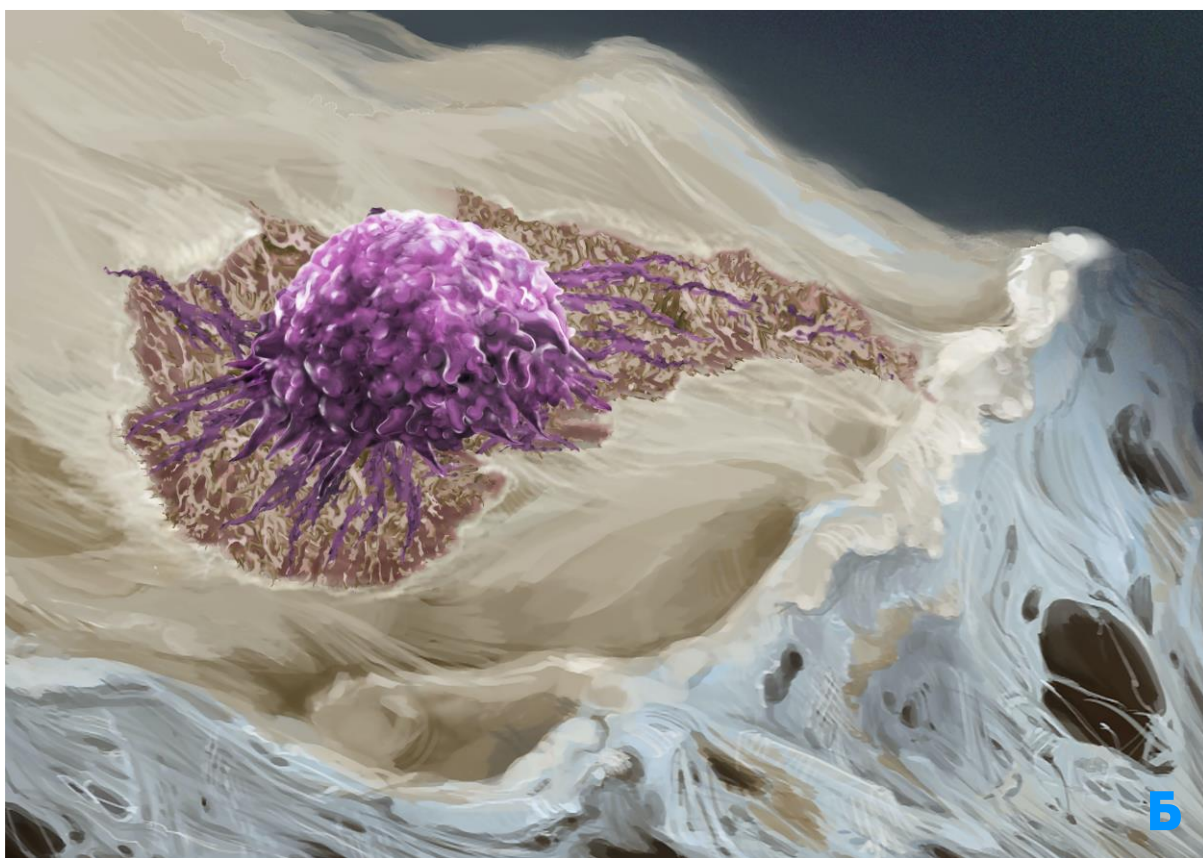
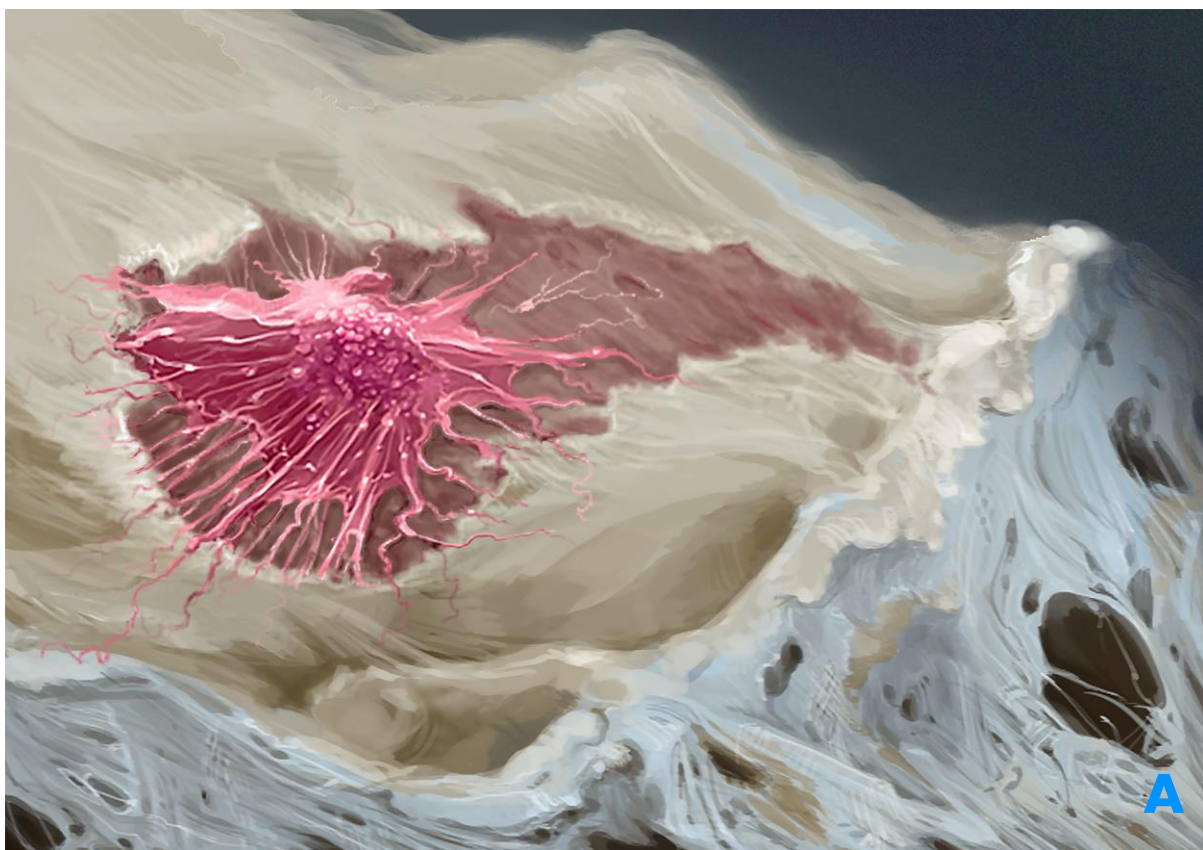
објективно мерење текућег биолошког процеса/ефекта у реалном времену. Процеси у човечије телу регулишу читав комплекс интерцелуларне комуникације помоћу активних биолошких супстанци које се синтетишу и ослобађају из ћелија и ткива као резултат механизма генетске контроле који је измењен у одговору на локалне и епигенетске факторе. Огроман напредак биомедицине су омогућили ин витро мерење практично свих компоненти биолошких процеса у телу, почев од генетског нивоа до коначне производње функционалног протеина и удружених еферентних реакција, чинећи биомаркере импресивним и изразито значајним дијагностичким параметрима.

Персонализовани приступ је заснован на специјализованим предиктивним алгоритмима који комбинују клиничке и биолошке маркере и након веома прецизне унакрсне анализе имплементирају налазе у високо тачан клинички план, чиме се превазилазе варијабилност међу пацијентима и ограничења стандардног клиничког прегледа. Стога, употреба биомаркера и примена персонализованог приступа у стоматолошком истраживању и пракси представљају једну од главних тенденција у савременој стоматологији. (Kornman and Duff 2012; Giannobile et al. 2013; Giannobile, William V. et al. 2014). Очекује се да биомаркери могу допринети раној дијагнози периимплантитиса, одговарајућем планирању лечења са еволутивном модулацијом за оптималну усклађеност пацијената, као и прилагођавању опозива за успешно одржавање стабилних исхода лечења. Упркос томе, већина истраживања биомаркера у имплантологији била је посматрачка и није напредовала ка валидацији биомаркера за дијагностичку употребу, стога још увек не постоји биомаркер оптимизован за дијагностичку употребу (Duarte et al. 2016).

Маркери коштаног обрта (БТМ) су регулатори и нуспроизводи коштаног метаболизма који брзо реагују и пружају објективно мерљиве дијагностичке информације о текућим коштаном процесима у реалном времену, чиме се превазилазе клиничка мерења на нивоу мм (Watts 1999; Biomarkers Definitions Working Group. 2001). Са клиничког аспекта, БТМ су у стању да ухвате патолошки губитак коштане масе пре клинички манифестованих промена и одражавају почетак периимплантитиса и брзе информације о усклађености пацијената са примењеним третманом.



Из тог разлога се биомаркери активности коштаних про-формативних ћелија-остепбласта и про-ресорптивних ћелија остеокласта налазе у фокусу валидације дијагностичких биомаркера пери-имплантинх болести (слика).



Слика. Пелије кости. А-остеокласт; Б-остеобласт.

Према савременим сазнањима, главни регулатори остеокластогенезе су рецептор активатора нуклеарног фактора капа-Б (РАНК) и лиганди рецептора активатора нуклеарног фактора капа Б (РАНКЛ) (Belibasakis and Bostanci 2012; Rakic et al. 2013). Цео регулаторни механизам директно је зависан од концентрације цитокина и стимулације липополисахрида (ЛПС). Нуклеарни фактор капа –Б (НфКБ) је транскрипциони сигнал који учествује у регулацији гена који кодирају проинфламаторне цитокине, и сматра се критичним фактором у инфламаторним и аутоимуним процесима. РАНКЛ се експримираја остеобластима, стромалним ћелијама, фибробластима, Б и Т лимфоцитима због стимулације инфекције или цитокина, и лигандовањем РАНК-а доводи до активирања остеокластогенезе. Остеопротегерин (ОПГ) претсатвља лажни рецептор РАНКЛ-а, према коме показује високи афинитет, и везивањем за њега спречава РАНК-РАНКЛ интеракцију са последичном инхибицијом остеокластогенезе. РАНКЛ је потврђен као високоспецифичан маркер периимплантитиса, способан да прецизно разликује периимплантна стања и да побољша тачност одговарајуће клиничке дијагнозе . С друге стране, инсулину сличан фактор раста-2 (ИГФ-2) и његов везујући протеин (ИГФБП-2) су тренутно предложени као потентни предиктори коштаног метаболизма и ефикасни сурогат ендпоинт маркери за процену ефикасности терапије (Amin et al. 2007; Chen et al. 2010). ИГФ-2 је регулатор коштане формације који доприноси расту, диференцијацији и функцији остеобласта, док истовремено регулише синтезу колагена типа-1 и активност алкалне фосфатазе (Chenu et al. 1990; Hughes et al. 2006; Chen et al. 2010). Заузврат, биорасположивост ИГФ-а је регулисана ИГФБП, док ИГФБП-2 представља кључни рани регулатор диференцијације остеокласта (DeMambro et al. 2012).

Периимплантациона цревикуларна течност (ПИЦФ) је капилара течност добијена осмотским градијентом преко серумске трансудације у периимплантатни сулкус који се, под патолошким условима, претвара у инфламаторни ексудат. Смештен у интимном капиларном простору између површине имплантата, алвеоларне кости и меког периимплантног ткива, ПИЦФ садржи:

- Десквамиране ћелије из локалног ткива
- Ћелије домаћина
- Микроорганизме

- Регулаторе текућих процеса ткива и удружених биоактивних молекула (нпр. ензими, цитокини, фактори раста, имуноглобулини, еикозаноиди, оксидативне врсте)
- Нуспродукти деструкције ткива.

Стога ПИЦФ представља драгоцену дијагностику узорак који квалитативно одговара биопсији, тиме показујући своја изузетна својства за квалитативну и квантитативну процену текућих процеса око имплантата у реалном времену. Метод прикупљања ПИЦФ је представљен техником филтера<sup>40</sup> и методом временског узорковања помоћу коришћења стандардизованих претходно сечених метилцелулозних филтер трака или коришћењем универзалних ендодонтских папирних тачки у интервалима од 30 секунди. Концентрација биомаркера може бити изражена као концентрација биомаркера по мЛ ПИЦФ-а мерено коришћењем импедансе или као а укупна концентрација биомаркера по месту и по 30 секунди. Док се повећани проток ПИЦФ сугерише да је индикација гингивалне упале и укључене тежине, подаци о протоку ПИЦФ остају далеко контроверзнији. Пошто овај параметар нема практичне клиничке импликације овде се неће даље елаборисати.

### *Биохемијски маркери*

Ово су растворљиви маркери који брзо реагују мерено у телесним течностима намењени за обезбеђивање ране и префињене информације о текућим процесима и повезаним променама током времена. У одсуству одговарајућег дијагностичког протокола и предвидљивог решења за лечење периимплантата болести, биохемијски маркери испуњавају већину дијагностичких потреба како за клиничку праксу тако и за истраживања. Док су микробиолошки маркери фокусирани на узрочни аспект, биохемијске маркере су пре оријентисани на исход, укључујући периимплантатну инфламација и удружене деструктивне процесе, удружене нуспроизводе и антагонистичке репаративне/регенеративне процесе. Биохемијски маркери периимплантатне инфламације се примарно не користе за откривање присуства упале, која се лако дијагностикује коришћењем стандардни клиничких параметра,

Већ су маркери радије намењени пружању информација о врста инфламаторног одговора. Значај одговарајућег утврђивања у току инфламаторног процеса лежи у томе што је запаљење плеиотропни процес који чини основу како патолошких тако и регенеративних процеси. Поред тога, варијабилни утицај Т-помоћника (Тх)1, Тх2 и Тх17 одређују тежину уништења ткива. Укратко, поларизација макрофага настаје као одговор на различите надражаја и одређује ток инфламаторне реакције као М1 или М2 тип одговора. М1 је проинфламаторни одговор који је обично изазван инфекцијом коју касније прати појачана микробицидна активност путем секреције високе концентрације проинфламаторних цитокина као и повећаном ослобађању реактивних врста кисеоника (РОС) и индуцибилном синтезом азот оксида (иНОС). Заузврат, М2 је антиинфламаторни одговор посредован помоћу Тх2 цитокина и присутан је у резолуцији фазе упале и фазе зарастања рана. У случају прекомерне и продужене упале, може доћи до цитокинске олује, за шта је одговорна прекомерна производња имуних ћелија и еспективно цитокина. Овај процес може бити удружен апоптозом М1 ћелија или одговарајућом реполаризацијом у М2 одговор како би се спречило прекомерно уништење ткива.

Конечно, на Тх17 одговор може се гледати као на појачивач проинфламаторног одговора активираним код продужених и упорних инфекција, чиме доприноси клиренсу патогена путем снажне стимулације производње и регрутовања неутрофила.<sup>1</sup> Обзиром да се на клиничком нивоу са којим је повезана продужена инфекција и прекомерни инфламаторни одговор, интерлеукин (ИЛ)-17 се обично користи као специфични маркер за инфламаторни губитак костију и његова тежина у пародонтологији и имплантологији.

Ниво костију као и удружена разградња и опоравак представљају епицентар управљања лећења имплантолошких пацијената. Због тога је обезбеђивање тачних информација о коштаним променама је најдрагоценија дијагностика информације у имплантологији. Боне турновер маркерс (БТМ) су група регулатора за ремоделирање костију. Обзиром да се хомеостаза костију ослања на уравнотежену размену процеса формирања и ресорпције костију, БТМ су динамични брзо реагујући показатељи који су драгоцени у дијагностици због њихове способности да пруже прецизне информације о односу између формирања и ресорпције у реалном времену чак и пре него што је губитак коштане масе клинички уочљив. Коштани маркери који се користе у

процени периимплантног губитка кости обично укључују групу цитокина који регулишу остеокласте, као што је активатор рецептора нуклеарног фактора капа Б лиганда (РАНКЛ), остеопротегерин (ОПГ), катепсин К и склеростин, као и нуспродуката деструкције колагена типа И као што је иридинолин унакрсо везани карбокситерминални телопептид типа И колаген (ИЦТП). Остеокластни-регулишући цитокини су укључени у раним фазама остеокластогенезе због чега су изабрани за откривање почетка ресорпције костију и удружне трансформације периимплантног мукозитиса у периимплантитис. Штавише, концентрација регулатора остеокласта и нуспродукти губитка коштане масе и одговарајуће промене током времена се користе за процену обима коштане деструкције и везане тежине обољења као и за процену одговора на лечење. Кост је изузетно метаболички активно ткиво које пролази кроз трајне промене и подложно је многим факторима као што су хормоналне промене, системски услови и сл. С тога се тренутно сматра да проресорптивни маркери треба да буду процењени заједно са њиховим одговарајућим проформативним антагонистима, обзиром да њихов однос може да обезбеди конкретније и тачније дијагностичке информације о текућим процесима коштаног ткива. Што се тиче деградације меког ткива, пошто мека ткива могу клинички тачно дијагностиковати, маркери меких ткива се обично не користе за дијагностику али се могу користити за процену укупне тежину болести. Матриксне металопротеиназе (ММП) тачније ММП-8, су најчешће мерени маркери деградације меких ткива око имплантата. Избор специфичних биохемијских маркера и везаних аналитичких метода разликује се у зависности од намењене клиничке или истраживачке употребе. У том контексту инфламаторно профилисање проценом цитокина се користи за боље разумевање патолошке позадине, идентификација циљева лечења и прецизну евалуацију експерименталног лечења или одговора на лек. У ту сврху, користи се мултиплексирање аналитичких техника као што је Луминекс платформа и проточна цитометрија као и различите „омице“ методе као што су „протеомице“ и „метаболомице“ за свеобухватно профилисање. Друга могућност у „омице“ истраживању је идентификација профила предиктивног биомаркера, али то остаје да се утврди у будућности. Упала периимплантних ткива може се лако клинички детектовати, специфични маркери деградације меког ткива и боне турновер су погодни за клиничко одлучивање утолико што могу

пружити дати податке о степену деградације меког и тврдог ткива, почету инфламације, коштаном губитку, процесе опоравка у вези лечење, и предикцији исхода лечења. Циљни коштани маркери се мере у ПИЦФ узорцима коришћењем високо осетљивих ЕЛИСА тестова, док се мултипли маркери могу процењивати коришћењем методе проточне цитометрије или високо осетљивих мултиплекс тестови за затворене платформе као што је Луминекс.

## **2. ХИПОТЕЗА И ЦИЉ**

### **ХИПОТЕЗА**

Испитивани коштани биомаркери могу поуздано и правовремено рефлектовати патолошки губитак алвеоларне кости у оквиру периимплантитиса, и указати на ефикасност стандардне хируршке терапије периимплантитиса.

### **ЦИЉ**

Главни циљ докторске студије био је процена дијагностичког капацитета РНКЛ, ОПГ, ИГФ-2 и ИГФБП-2 маркера да поуздано рефлектује патолошки губитак алвеоларне кости у оквиру периимплантитиса и након спроведене терапије, као и њихов предиктивни капацитет у процени исхода стандардне хируршке терапије периимплантитиса.

*Дефинисани циљеви:*

- 1) Одређивање и поређење концентрација испитиваних маркера у периимплантној течности здравих периимплантних ткива, периимплантних ткива захваћених периимплантним мукозитисом и периимплантитисом;
- 2) Корелација коштаних маркера са стандарним клиничким параметрима

- 3) Валидација дијагностичког капацитета испитиваних маркера за рану дијагнозу периимплантитиса;
- 4) Валидација дијагностичког капацитета испитиваних маркера као сурогатних индикатора за рану процену подобности терапијског протокола;

### **3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД**

Клинички део студије је обављен на Клиници за Имплантологију, Војномедицинске Академије у Београду (ВМА) и на Клиници за Оралну Хирургију, Стоматолошког факултета у Косовској Миторвици. Клиничка студија је била одобрена од надлежног етичког комитета (институционални етички комитет ВМА и Стоматолошког факултета у Косовској Миторвици: VMA-10-12. A1, 7.11.2011., 23.04.2021), студија је спроведена у складу са Хелсиншком декларациом (верзија 2008), а сви пацијенти су били упознати са карактеристикама студије и пристали су да учествују путем информисаног пристања.

#### **3.1. ПОПУЛАЦИЈА, ГРУПЕ И КРИТЕРИЈУМИ УКЉУЧЕЊА И ИСКЉУЧЕЊА**

*Дефиниције клиничких стања:*

- Пери-имплантитис: позитивно крварење-супурација на пробу, дубина периимплантног цепа  $\geq 5\text{mm}$ , односно у случају присутне рецесије вредност релативног нивоа епителног припоја  $\text{rNEP} \geq 3\text{mm}$ , радиолошки доказ о губитку  $\geq 2$  навоја у односу на радиограм у тренутку протетског оптерећивања.
- Периимплантни-мукозитис: позитивно крварење-супурација на пробу, дубина периимплантног цепа  $\geq 3\text{mm}$ , односно у случају присутне рецесије вредност релативног нивоа епителног припоја  $\text{rNEP} \geq 2\text{mm}$ , радиолошки доказ о губитку  $< 1$  навоја у односу на радиограм у тренутку протетског оптерећивања.



- Здрава пери-имплантним ткивима: одсуство крварења на пробу, дубина пери-имплантног џепа  $\leq 3$ мм и вредност рНЕП=0.

*Критеријум искључења:*

- Употребу антибиотика у предходна три месеца;
- Употребу антиинфламаторика у предходна два месеца од тренутка узорковања,
- Менструални циклус,
- Трудноћа и лактација,
- Субгингивални третман пародонцијума/пери-имплантних ткива у последњих годину дана.
  - Дефекти око имплантата који захтевају регенеративне процедуре;
  - Уношење антибиотика и/или антиинфламаторних средстава у претходна 3 месеца;
  - Претходни пародонтални третман у претходној години;
  - Агресивни и тешки облици пародонтитиса;
  - Трудноћа и/или дојење код жена;
  - Рестаурација подржана имплантатима са знацима биомеханичког преоптерећења.

### **3.2. КЛИНИЧКИ ПРЕГЛЕД И ИНТЕРВЕНЦИЈЕ**

Анамнестички подаци и налази клиничког прегледа ће бити бележени у евиденциони картон. Клиничка мерења ће бити обављена у 6 тачака (буко-мезијална, буко-медијална, буко-дистална, оро-дистална, оро-медијална и оро-мезијална) и укључиће одређивање: крварења на пробу (БОП) одсуство-0, присуство-1, 15 секунди након сондирања (Ainamo and Bay 1975)(1), индекс акумулације плака (ПИ) одсуство-0, присуство-1 дуж маргиналне ивице (1), индекс акумулације плака (ПИ) одсуство-0, присуство-1 дуж маргиналне ивице, дубина пери-имплантног-пародонталног џепа (ДПЦ) и релативни ниво епителног припоја (рНЕП) градуисаном сондом. У

случају присуства више пери-имплантитиса или пери-мукозитиса код једног пацијента, џеп са већим дефектом ће бити биран као репрезентативни за узорковање. У случају присуства два џепа иситих карактеристика, узорковаће се са антеријорнијег места као корак ка већој прецизности. Пацијентата са утврђеним знацима инфламације око оралног имплантата биће радиографисани ретроалвеоларним методом, као део стандарног дијагностичког.

### *Хируршка терапија*

Пацијенти са делимично безубом подвргнути су рутинском нехируршком пародонталном третману, укључујући контролу супрагингивалног плака и субгингивалну киретажу када је то индиковано, и добили су индивидуално адаптиран режим кућне хигијене. Према периимплантној патологији, локације су додељене једном од следећих протокола лечења:

- **Периимплантни мукозитис (ПИМ):** супра + субгингивални дебридман површине имплантата, врата имплантата и абутмента за елиминацију зубног плака и/или каменца коришћењем графитних и/или титанијумских кирета (Деппелер СА, Ролле, Швајцарска). Површина имплантата је додатно деконтаминирана коришћењем 0,2% хлорхексидин гела (Цурасепт АДС®, Цурапрок, Цураден Интернационал АГ, Криенс, Швајцарска);
- **Периимплантитис (ПИ):** дебридман са отвореним преклопом + деконтаминација површине имплантата. Укратко, након инфилтративне локалне анестезије (2% лидокаин са 1:100,000 адреналина), направљени су интрасулкуларни резони за подизање букалних и лингвалних режња пуне дебљине. Скалирање је обављено графитним и/или титанијумским киретама, док је хемијска деконтаминација површине имплантата извршена коришћењем инфилтрираног повидон јода натопљеног газом и 0,2% хлорхексидин гела у трајању од 2-3 минута (Цурасепт АДС®, Цурапрок, Цураден Интернационал АГ, Криенс, Швајцарска ). Поклопци су репозиционирани и стабилизирани прекинутим шавовима. Постоперативна нега се састојала од испирања са

0,12% хлорхексидин глуконатом водом за испирање уста (Цурасепт АДС®, Цурапрок, Цураден Интернационал АГ, Криенс, Швајцарска) два пута дневно током 2 недеље, док су шавови уклоњени 10 дана након операције.

### **3.3. ОДРЕЂИВАЊЕ КОШТАНИХ МАРКЕРА**

Дијагностички протокол за мерење биомаркера, укључујући узорковање, складиштење и аналитички протокол, обављен је као што је претходно описано (Rakic et al. 2013; Rakic et al. 2014) Од сваког пацијента ће се узимати један узорак са репрезентативног имплантата. Узорци ће се сакупљати филтер папир техником 24 сата након клиничког прегледа како би се избегла контаминација узорка крвљу. Регија око места узорковања ће се изоловати ватеролнама у циљу спречавања контаминације пљувачком, и са репрезентативног имплантата ће се уклонити супрагингивални плак. Након припреме, у цеп ће се апликовати стандардизована папирна трака до првог отпора, у трајању од 30 секунди. Након тога ће се стављати у пластичну тубицу са 0.5мл стерилног раствора фостаног пуфера, вортексовати и центрифугирати ради елиминације плака и ћелијских елемената, и замрзнути на  $-70^{\circ}\text{C}$  до почетка анализе. Нивои биомаркера су мерени коришћењем комерцијалних ЕЛИСА комплекта са следећим минималним границама детекције: РАНКЛ: 0,2 пг/мЛ, ОПГ: 1,4 пг/мЛ (Biomedica Gruppe, Vienna, Austria) ИГФБП-2: 20 пг/мЛ (PromoKine, PromoCell GmbH, Heidelberg, Germany) и ИГФ-2: 0,02 нг/мЛ (ALPCO Diagnostics, Windham, N.H.). Концентрације биомаркера су изражене као укупна количина биомаркера (пг/нг) по месту за 30 секунди према методи времена узорковања (Nakashima et al. 1994).

### **3.4. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА И ВАЛИДАЦИЈА БИОМАРКЕРА**

Примарне варијабле исхода биле су ПИЦФ нивои сРАНКЛ-а и њихове одговарајуће промене као одговор на терапију. Секундарне варијабле исхода биле су БОП, ПИи, ПД и рЦАЛ.

Прорачун величине узорка је извршен за ПИЦФ нивое сРАНКЛ процењене у претходним студијама. Према томе, укупан узорак од 30 учесника који би користио  $\alpha$  од 0,05 резултирао би снагом од 0,9 са опадањем од 25%. Урађена је интрагрупна анализа у пару коришћењем Вилсокон сигнед-ранк теста да би се процениле промене клиничких и биохемијских маркера везаних за седење. Поређење базних БТМ-а између ХИ, ПИ и ПМ је процењено коришћењем Крускал-Валис теста, разлике су процењене коришћењем Манн-Вхитнеи теста, а п-вредности су прилагођене коришћењем Бонферони пост хоц теста. Корелације између биомаркера и клиничких параметара процењене су коришћењем Спирмановог теста корелације ранга код ХИ и периимплантних болести. Статистичка анализа је извршена коришћењем комерцијалног софтвера (Присм 5.0, ГрапхПад Софтвере, Инц., Ла Јолла, ЦА, УСА). РАНКЛ валидација за дијагностичку употребу. Према смерницама, РАНКЛ је прво био у корелацији са стандардним клиничким крајњим тачкама, док су тачност, специфичност, осетљивост и одговарајући дијагностички опсег процењени коришћењем алгоритама за класификацију са прагом одлуке постављеним на 0,5 као што је претходно описано.

## **4. РЕЗУЛТАТИ**

### **4.1.ДЕМОГРАФСКИ ПОДАЦИ**

Коначни узорак се састојао од 60 пацијената и 120 имплантата без прекида између праћења. Демографске карактеристике укључујући пол (жене: 14, 12, мушке: 16, 18, у ПИМ и ПИ, респективно) и старост (ПИМ:  $58,2 \pm 12,3$  и ПИ:  $56,7 \pm 14,2$ ) биле су на сличан начин распоређене између група. Клиничке карактеристике учесника су такође упарене између група, док су одговарајуће промене наведене у табели.

## 4.2. КЛИНИЧКЕ КАРАКТЕРИСТИКЕ ПОПУЛАЦИЈЕ

Поређење клиничких карактеристика између група је показало да не постоје значајне разлике у праћеним параметрима указујући на хомогеност група. Клиничке карактеристике група су приказане у табели.

<i>Пародонтални статус</i>	<b>Пери-имплантни мукозитис</b>	<b>Пери-имплантитис</b>
Број зуба (n; mean and range)	17.8 (0-25)	16.4 (5-25)
Full-mouth ПИ (% mean $\pm$ SD)	25.3 $\pm$ 3.9	24.6 $\pm$ 4.1
Full-mouth ИК (% means $\pm$ SD)	19.5 $\pm$ 4.2	18.39 $\pm$ 5.7
Full-mouth ДС (mm; mean $\pm$ SD)	4.1 $\pm$ 0.7	3.9 $\pm$ 1.9
Full-mouth dental НПЕ (mm; mean $\pm$ SD)	3.2 $\pm$ 0.7	3.1 $\pm$ 1.2

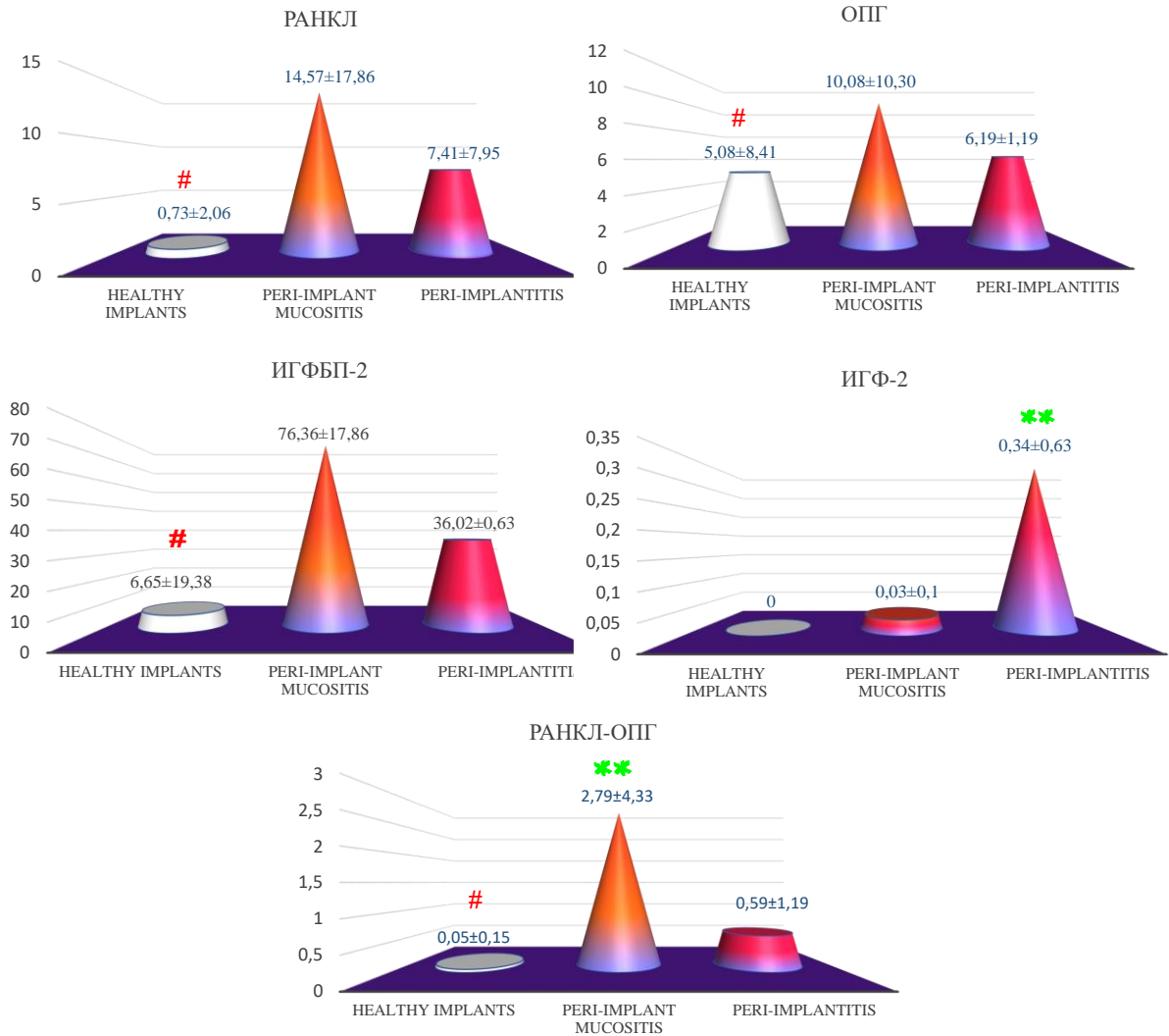
### Табела

Поређење БТМ између ПМ и ПИ показало је значајно више нивое ИГФ-2 у ПИ и виши релативни однос РАНКЛ/ОПГ у ПМ, док су остали маркери показали сличан образац и то је приказано на слици.

## 4.3. ВРЕДНОСТИ КОШТАНИХ МАРКЕРА ИЗМЕЂУ ГРУПА

Лечење и ПИМ и ПИ је довело до значајног смањења свих клиничких параметара, али су БОП и ПД остали значајно повећани у оба стања, као и рЦАЛ код periimplantitisa на 6 М у поређењу са ХЦ (Табела 1). Стопе детектибилности БТМ-а биле су: 100% за РАНКЛ и ОПГ, 84% за ИГФБП-2 док је ИГФ-2 имао најнижу стопу детекције од 58%. Сви измерени биомаркери заједно са РАНКЛ/ОПГ представљали су нормалну дистрибуцију и били су значајно виши у

ПМ и ПИИ групама у поређењу са здравим контролама. Нивои РАНКЛ су значајно смањени у обе групе, док су нивои РАНКЛ остали значајно повећани након третмана у ПИМ (Слика ).



Слика. Нивои биомаркера између група.

#### 4.4.ПРОЦЕНА УСПЕХА СТАНДАРДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА КЛИНИЧКОМ НИВОУ

Стандардна терапија пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитиса је резултирала значајном редукцијом вредности свих клиничких параметара и то је приказано у табели.

**Табела. Ефекат стандардне терапије на клиничке параметре**

Клинички параметри	Здраве контроле	Пери-имплантни мукозитис		Пери-имплантитис	
		Пре терапије	6 месеци	Пре терапије	6 месеци
ИК	0	95.25± 9.63	29.17±22.13*#	100.0	19.92±3.8*#
ПИ	21.66±10.51	87.25 ±28.5	25.7±14.21*	84.88± 25.52	19.87±14.41*
ДС (mm)	1.2±1.57	4.10±1.50	3.25± 1.2*#	6.15±1.75	4.28±1.75*#
НК (mm)	0	0	0	3,78±1.77	2,67±0.88#

\*-p<0.05 пре и после терапије, #-p<0.05 у односу на здраве контроле.

У групи пери-имплантног мукозитиса терапија је довела до значајног снижења вредности КП, ПИ и ДС. Ипак, КП и ДС су остали значајно повишени у односу на здраве контроле. У групи пери-имплантитиса терапија је резултирала значајним снижењем вредности КП, ПИ, ДС и НК. Поређење са здравим контролама је ипак показало да су сви клинички параметри остали значајно виши у односу на здраве контроле.

#### **4.5.ДИЈАГНОСТИЧКА ВАЛИДНОСТ МЕРЕНИХ МАРКЕРА**

Процена валидности мерених коштаних маркера је приказана у табели. РАНКЛ је показао најоптималнији дијагностички капацитет за дијагнозу оба стања. ОПГ је показао дискретно лошији дијагностички капацитете, при чему је ИГФБП2 показао високу специфичност за дијагнозу пери-имплантитиса, док су остали параметри дијагностичке перформанце били знатно лошији. ИГФ2 је био нискодетектабилан у групи пери-имплантног мукозитиса због чега није била изводљива алгоритамска анализа. У групи пери-имплантитиса ИГФ2 није био детектован у свим узорцима али је алгоритамска анализа била изводљива и показала је високу специфичност овог маркера док су остали параметри били релативно лоши.



Коштани маркери	Тачност			Сензитивност			Специфичност		
	ПИ-мукозитис	Пери-имплантитис	ПИ-мукозитис	ПИ-мукозитис	Пери-имплантитис	Пери-имплантитис	ПИ-мукозитис	Пери-имплантитис	Пери-имплантитис
<b>РАНКЛ</b>	100±0.00	94.00±12.81	100±0.00	100±0.00	90.00±20.00	100±0.00	100±0.00	95.83±6.47	
<b>ОПГ</b>	96.67±6.67	94.00±18.00	93.33±13.33	95.00±15.00	91.66±8.63				
<b>РАНКЛ/ОПГ</b>	95.00±7.64	63.00±14.09	95.43±11.42	41.00±17.30	100±0.00				
<b>ИГФБИ2</b>	60.00±11.06	73.00±16.76	50.00±37.27	46.67±33.17	100±0.00				
<b>ИГФ2</b>	.	70.50±16.80	.	41.67±31.84	100±0.00				

#### 4.6.КОРЕЛАЦИЈА КЛИНИЧКИХ ПАРАМЕТАРА СА КОШТАНИМ МАРКЕРИМА

Корелације клиничких параметара и коштанних маркера су приказане у табели. РАНКЛ је показао значајну корелацију са свим клиничким параметрима у све три групе. Ситуација је била слична РАНКЛ-ОПГ са изузетком плак индекса у групи пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитиса. ОПГ није био корелисан ни са једним параметром у групи здравих, у групи пери-

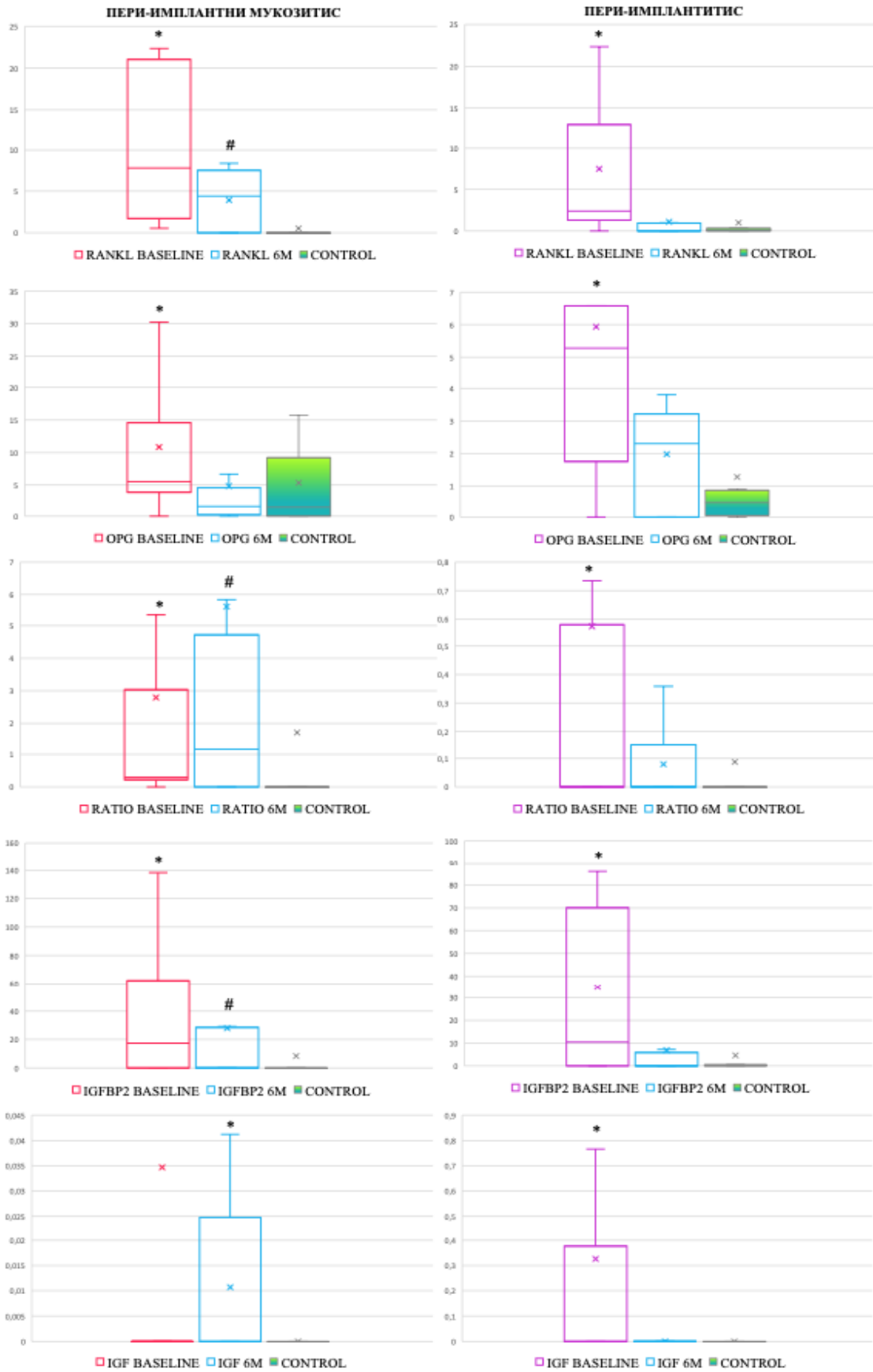
имплантног мукозитиса је био корелисан са ИК и ДС, док је у групи пери-имплантитиса био корелисан са ДС и НК. ИГФБП2 је био значајно корелисан са свим параметрима у свим групама. ИГФ2 је био негативно корелисан са ПИ у групи пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитиса.

	Здраве контроле				Пери-имплантитис				Пери-имплантитис			
	ИК	ПИ	ДС	НК	ИК	ПИ	ДС	НК	ИК	ПИ	ДС	НК
<b>РАНКЛ</b>	0.252*	0.271*	0.243*	0.409**	0.354**	0.372**	0.309**	0.274**	0.389**	0.401**		
<b>ОПГ</b>	0.170	0.126	0.143	0.725**	0.801**	0.681**	0.803**	0.752**	0.715**	0.905**		
<b>РАНКЛ-ОПГ</b>	.696**	.713**	.664**	0.291*	.204	.287*	.273*	.209	.301*	.289*		
<b>ИГФБП2</b>	0.358**	0.334**	0.357**	0.422**	0.346**	0.398**	0.422**	0.378**	0.389**	0.401**		
<b>ИГФ2</b>	0.145	-0.185	0.069	-0.194	-0.397**	-0.185	-0.154	-0.405**	-0.173	-0.163		

#### **4.7.ЕФЕКАТ СТАНДРАДНЕ ТЕРАПИЈЕ НА КОШТАНЕ МАРКЕРЕ**

Утицај стандардне терапије пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитиса на коштане маркере је приказан на слици. У групи пери-имплантног мукозитиса терапија еј довела до значајног снижавања свих маркера са изузетком ИГФ који је био значајно повишен након терапије. Поређење вредности биомаркера после терапије са вредностима здравих контрола је показало да су вредности РАНКЛ, релативног односа РАНКЛ-ОПГ и ИГФБП-2 остале значајно повишене у односу на здраве. У групи пери-имплантитиса терапије је довела до значајног снижавања свих вредности биомаркера, при чему су у овој групи сви биомаркери достигли вредности здравих контрола након терапије.

**Слика. Утицај стандардне терапије на вредности биомаркера**



\*- $p < 0.05$  пре и после терапије, #- $p < 0.05$  у односу на здраве контроле.

## **5. ДИСКУСИЈА**

### **5.1. ГЛАВНИ РЕЗУЛТАТИ**

РАНКЛ, ОПГ и ИГФБП-2 одговорили су на захтеве за дијагностичке маркере периимплантних стања и сурогат крајњих тачака у процени сродног исхода лечења, док се на основу ниске стопе детекције и неуверљивог обрасца ИГФ-2 није сматрало погодним за ту сврху. студија. Што се тиче дијагностичког капацитета, РАНКЛ и ОПГ су показали бољу тачност и осетљивост од ИГФБП-2 иако је овај маркер показао 100% специфичност за ПИ. Када се узме у обзир недостатак разлика у БТМ између ПИМ и ПИ са њиховим упорно повећаним нивоима након ПИМ третмана, група ПИМ може представљати продромалну фазу ПИ. Групе пацијената са ПИ могу вероватно одговарати различитом степену болести.

### **5.2. ПОРЕЂЕЊЕ СА ДОСТУПНИМ СТУДИЈАМА**

Ограничења клиничке дијагнозе на имплантатима (Monje et al. 2018a) односе се на импликацију широког спектра фактора домаћина и имплантата који су уобичајени разлог зашто се модерна медицина ослања на дијагностику подржану биомаркерима, будући да сложеност мултифакторских болести превазилази капацитет клиничке дијагностике да одговори на захтеве ране и прецизне дијагнозе. Савремена медицина се ослања на дијагностику биомаркера, јер сложеност мултифакторских болести превазилази капацитет клиничке дијагностике да одговори на захтеве ране и прецизне дијагнозе. Нажалост, пријављене студије биомаркера у имплантологији су углавном опсервационе и нису покушале да се дају валидацију за дијагностичку употребу у складу са исцрпним смерницама за оптимизацију биомаркера (Aronson 2005; Hunter et al. 2010; Jenkins et al. 2011). Прво, избор одговарајућег кандидата за маркер је суштински део у стратегији биомаркера, о којима се извештава да су студије углавном

истраживале профил проинфламаторних цитокина између различитих периимплантационих стања и као одговор на спроведени третман који је пружио ограничене доказе због недовољне специфичности и плеиотропне природе цитокина. (Duarte et al. 2016). Заиста, мерење коштаних цитокина дало је убедљивије резултате јер је специфично укључено у остеокластогенезу (Arkan et al., 2011, 2008, Rakic et al., 2014, 2013). Штавише, спроведене студије су често спроведене на веома малом узорку, док су подаци процењивани рутинским статистичким методама. Прва фаза валидације биомаркера има за циљ да валидира кандидата за биомаркер у односу на стандардне клиничке крајње тачке, истовремено оптимизујући преаналитичке протоколе, избор дијагностичког узорка, узорковање и складиштење, као и аналитички протокол укључујући избор методе мерења, дијагностичке анализе и радни протокол. Избор одговарајућег кандидата за маркер је суштински део стратегије биомаркера, а истовремено представља један од два најважнија разлога зашто истраживања биомаркера у имплантологији нису резултирала оптимизацијом биомаркера за дијагностичку употребу. Укратко, објављене студије су углавном истраживале профил проинфламаторних цитокина између различитих стања периимпланта и као одговор на спроведени третман који је пружио ограничене доказе (Duarte et al. 2016) пошто цитокини који су укључени у ПМ и ПИ нису очигледно довољно специфичан да ухвати прелазак на упалу костију. Заиста, мерење коштаних цитокина дало је убедљивије резултате јер је усмерено на остеокластогенезу (Arkan et al., 2011, 2008, Rakic et al., 2014, 2013). Други разлог је тај што је већина студија биомаркера била опсервацијска и не покушавају даље да валидирају биомаркере у складу са исцрпним смерницама за оптимизацију биомаркера (Aronson 2005; Hunter et al. 2010; Jenkins et al. 2011).

У овој студији, два новопредложена коштана маркера су додатно процењена према оптимизованом протоколу, док је урађена и следећа фаза валидације биомаркера као сурогатних крајњих тачака. Наиме, ова истраживачка стратегија је мотивисана претходном студијом (Rakic et al. 2014) где је уочен недостатак разлике у свим регулаторима инфламаторне остеокластогенезе између ПИМ и ПИ. Стога смо претпоставили да неки ПИМ случајеви представљају рани ПИ, па смо претпоставили да су ови случајеви групе оних који нису

одговорили на стандардни ПИМ третман. Стога су РАНКЛ и ИГФБП-2 одабрани као главни регулатори диференцијације остеокласта и сродне иницијације инфламаторне остеокластогенезе (Liu et al. 2010; DeMambro et al. 2012) који представљају маркере ране ресорпције костију. ИГФБП-2 је недавно предложен као маркер за прогресију пародонталне болести (Takenouchi et al. 2010), и показао је око 15% нижу стопу детекције од РАНКЛ и ОПГ (84%), што је касније смањило његову индивидуалну дијагностичку тачност. ОПГ и ИГФ-2 као одговарајући антагонисти су такође процењени пошто се упарено мерење проресорптивног маркера у комбинацији са антагонистима сматра од посебног клиничког значаја за процену ефикасности лечења и усаглашености пацијената са примењеним третманом (Naylor and Eastell 2012). РАНКЛ/ОПГ релативни однос се сматра високо осетљивим маркером губитка кости у пародонтологији и имплантологији (Bostanci et al. 2007; Rakic et al. 2014) што је потврђено у овој студији на основу значајно виших нивоа у оба патолошка стања у поређењу са здравим контролама. Међутим, РАНКЛ/ОПГ је био значајно већи у ПИМ, док је упркос 100% специфичности за ПИ, осетљивост и укупна тачност овог маркера за ПИ биле ниске (46,67% и 73% респективно) за разлику од ПИМ (95% и 95,4%) редом). ИГФ2 је показао нижу детектабилност, док је појединачни уочени значај био повећање периимплантитиса, вероватно због компензационих репаративних механизма повезаних са хроничном упалом. Узимајући у обзир примарну функцију РАНКЛ и ИГФБП-2 у покретању остеокластогенезе (Liu et al. 2010; DeMambro et al. 2012), концентрације биомаркера испод нивоа ПИ у прекомерном кластеру ПИМ могу се објаснити чињеницом да су ови маркери више у обиљу у оквиру почетног губитка кости него код утврђених коштаних дефекта у ПИ, пошто одржавање активности зрелих остеокласта остаје њихова секундарна функција (Lacey et al. 1998). Стога се чини да група пацијената са прекомерним маркерима ресорпције костију може одговарати конверзији ПИМ-а и каснијем почетку ПИ. У случају ПИ, два кластера могу потицати од различитог степена запаљења, што би имало импликације за будућа истраживања одређивање порекла кластера.

У основи третирања периимплантационих болести су тачна дијагноза патолошких стања и благовремена процена усаглашености пацијената са примењеним третманом за одговарајући

план лечења и повезано прилагођавање индивидуалним потребама пацијента. Овај императив произилази из чињенице да ниједна појединачна процедура не пружа предвидљив исход и доследно решавање периимплантних болести (Schwarz et al. 2015; Koldslund et al. 2018). У овој студији је доказана способност коштаних маркера да компензују ограничење клиничке дијагнозе у идентификацији ПИМ случајева са раном ресорпцијом костију, као и раном нереаговањем на спроведени третман већ након 3 месеца.

Процена биомаркера третмана ПМ потврдила је клиничка запажања да упркос клиничком побољшању ПМ не обезбеђује разрешење упале (Schwarz et al., 2015) Што се тиче ПИ, такође је потврђено да хируршко лечење ПИ обезбеђује успешан исход лечења, међутим требало би да буде сматрало да су разматране само умерене лезије ПИ без индикација за регенеративне процедуре. Ови налази су у складу са резултатима које су објавили Дуарте ет ал. (Duarte et al., 2009)) да је лечење ПМ и ПИ резултирало значајним побољшањем клиничких параметара и повећањем ОПГ/РАНКЛ, иако упркос јасној тенденцији, аутори нису успели да постигну значајно повећање РАНКЛ пре третмана ПИ. Ово се вероватно може објаснити 2 пута већом величином узорка, као и 7,5 пута осетљивијим дијагностичким тестовима који се користе у овој студији.

Основни принцип у лечењу периимплантних болести је елиминација бактеријских биофилма који имају за циљ да поврате имунолошку дисбиозу смањењем инфективне дозе и стимулацијом поновног постизања периимплантатне хомеостазе (G. Hajishengallis 2014; Renvert and Polyzois 2015). Међутим, овај принцип је значајно угрожен код периимплантитиса (ПИ) због присуства нити и храпавости површине имплантата, због чега се недовољна деконтаминација површине имплантата сматра главним узроком неуспешног лечења (Figuerо et al., 2014). У том смислу, чини се да клинички дијагностикован ПМ који подразумева ресорпцију костију даје неуспешан исход лечења због недовољне деконтаминације, слично као и нехируршко лечење ПИ.

Величина тржишта имплантата процењена је на 4,6 милијарди у 2019, са годишњим процењеним растом од 9% до 2027. године . С обзиром на процењену стопу преваленције ПИ која достиже и до 50%, непредвидива реакција на стандардни третман свакако представља најразорнији аспект периимплантних болести (Romandini, Lima, et al. 2021). Дакле, лечење раних



периимплантатних лезија представља крајњи приоритет до развоја неких предиктивнијих протокола , док клиничка дијагностика не успева да достигне тражену дијагностичку осетљивост на имплантатим. Ограничења клиничке дијагнозе на имплантатима односе се на импликацију широког спектра фактора домаћина и имплантата који су уобичајени разлог зашто се модерна медицина ослања на дијагностику подржану биомаркерима, будући да сложеност мултифакторских болести превазилази способност клиничке дијагностике да одговори на захтеве ране и прецизне дијагнозе. У претходној студији коју је известио овај истраживачки тим, активна ресорпција костију је демонстрирана код око 50% пацијената са ПИМ који немају клиничке знакове ресорпције кости на основу РАНКЛ вредности у поређењу са онима код periimplantitisa , што је потврђено у представљати учење. Значајно повећани нивои РАНКЛ у ПИМ-у у поређењу са здравим имплантатима такође су потврђени у недавно објављеној студији Цхапарро ет ал. . Тренд реакције РАНКЛ на лечење periimplantitisa је демонстриран у претходној студији коју су објавили Дуарте и сарадници, међутим аутори нису били у могућности да покажу статистичку значајност, највероватније због веома мале величине узорка и ниске осетљивости дијагностичке тестове . Налаз стално повишених нивоа РАНКЛ након третмана ПИМ-а потврђује да упркос смањењу упале, стандардни третман ПИМ-а не успева да обезбеди потпуну резолуцију болести , додатно потврђује да група пацијената са ПИМ-ом показује патолошку ресорпцију костију. Механизам претварања ПИМ у периимплантитис је нејасан , углавном се односи на олакшано ломљење меких периимплантних ткива инфекцијом у недостатку пародонталних влакана, и накнадно непрекидно ширење на кост. Рана дијагноза почетка periimplantitisa и придржавање пацијената са примењеним третманом остају од критичне важности за заустављање прогресије ресорпције кости и минимизирање стопе повезаног иреверзибилног уништења ткива пропорционално компликујући план лечења и повезане трошкове за благовремено прилагођавање плана лечења и везано за индивидуалне потребе пацијената. Опет, овај императив произилази из чињенице да ниједна појединачна процедура не даје предвидљиве исходе и доследно решавање периимплантних болести . У овој студији показали смо способност РАНКЛ-а да компензује ограничење клиничке дијагнозе у идентификацији ПИМ случајева са раном ресорпцијом костију, као и раном неодговором на

спроведени третман након 6 месеци. Стога се очекује да биомаркери могу допринети благовременом прилагођавању лечења и прописивању ригорозније стратегије одржавања уз честе контроле код пацијената са израженом ресорпцијом костију. Што се тиче ПИИ, показано је да је хируршко лечење ефикасно у лечењу умерених дефеката на клиничком и биомаркерском нивоу. Разлог зашто прелазак са приступа „једна величина за све“ на прецизну имплантологију тренутно представља водећи приоритет у пародонтологији и имплантологији је тај што се овај приступ ослања на персонализовану стратегију управљања која је направљена тако да одговара потребама појединачних пацијената. максимизирати превентивну ефикасност или ефикасност лечења, добру перцепцију пацијента о третману и оптималан индекс исплативости. Покретачка снага прецизне медицине су биомаркери, који омогућавају клиничару да заснива одлуке на поузданијим подацима и да поставља планове који ће одговарати пацијенту, али до сада не постоји биомаркер валидиран за дијагностичку употребу у имплантологији. Главни разлог за то је ограничен број пријављених дијагностичких студија дизајнираних у складу са смерницама за валидацију биомаркера за дијагностичку употребу, пошто су већина студија биомаркера опсервационе попречне студије које упоређују нивое различитих биомолекула између различитих периимплантационих стања. Валидација биомаркера је изазован и веома сложен процес који захтева стриктно поштовање одговарајућих препорука и смерница, док у случају дијагностике имплантата, посебно у вези са ПИЦФ, постоје додатна питања везана и за природу овог дијагностичког узорка, јер не постоји комерцијални тест оптимизован за ову врсту узорака. Овај истраживачки тим годинама ради на стандардизацији дијагностичког протокола за мерење биомаркера у узорцима ПИЦФ. Ова студија је дизајнирана у складу са ригорозним смерницама за валидацију биомаркера како би пружила информације највеће тачности у вези са капацитетом РАНКЛ-а за прецизну идентификацију периимплантационих стања и сродну усклађеност пацијената са администрираним третманом у оквиру персонализованог концепта подржаног биомаркерима. Према критеријумима процене, РАНКЛ је одговорио на захтеве за дијагностичке маркере за ресорпцију периимплантатне кости. Поред тога, протокол је недавно прилагођен свакодневној пракси применом методе зависне од времена што га чини изводљивим и лаким за извођење у клиничком окружењу без додатне опреме.

### 5.3.ЗНАЧАЈ РЕЗУЛТАТА

Мера губитка коштане масе је критичан параметар у свим сегментима клиничког одлучивања о зубним имплантатима, почев од праћења имплантата, дијагнозе и процене ризика, до планирања третмана и евалуације одговарајућег исхода лечења. Компромитовани дијагностички капацитет стандардних клиничких параметара за процену критичног параметра у оквиру концепта имплантолошке терапије захтева укључивање осетљивијег дијагностичког алата као допуна клиничким параметрима ради побољшања капацитета дијагнозе имплантата. У том контексту, мерење биохемијских маркера је оптимално решење јер даје објективно мерљиве информације о регулаторима биолошког процеса од интереса, што је посебно корисно у случају метаболички активних ткива као што је кост.

Ова студија је показала да РАНКЛ, ОПГ и ИГФБП2 имају капацитет да побољшају дијагностички капацитет клиничке дијагнозе пружањем дијагностичких информација са високом осетљивошћу, специфичношћу и тачношћу. Међутим, присуство две подкластера здравих и болесних пацијената према РАНКЛ и ОПГ нивоима сугерише да би даља истраживања требало да утврде порекло ових кластера у већој величини узорка, а по потреби и на животињским моделима. Што се тиче ИГФБП-2, потребно је даље истраживање да би се испитало да ли су неки интрааналитички фактори допринели стопи детектабилности од 86% и да ли је то узрок ниже тачности и осетљивости овог маркера. Коначно, клинички приступ за ПМ треба поново размотрити у контексту поновног разматрања дефиниције случаја и прилагођавања протокола одржавања и лечења. У међувремену, пацијенте са ПМ треба чешће пратити, а размотрити и додатне мере деконтаминације као што су локални антимикробни лекови.

Клиничка дијагноза периимплантних стања подржана биомаркерима обезбедила је изванредан дијагностички капацитет заснован на високој дијагностичкој тачности, осетљивости и стопи

специфичности. Заузврат, ИГФ2 је показао нижу детектабилност, док је појединачни уочени значај био повећање периимплантитиса, вероватно због компензационих репаративних механизма повезаних са хроничном инфламацијом. Што се тиче дијагностичких карактеристика измерених биомаркера, РАНКЛ и ОПГ су показали високу дијагностичку тачност (96-100%), осетљивост (93-95%) и специфичност (91-100%), док су одговарајући параметри били нижи за ИГФБП-2, могуће повезане за нижу стопу детектабилности маркера. Генерално је примећено да процењени коштани маркери показују нешто бољи капацитет за дијагнозу периимплантног мукозитиса, посебно у погледу РАНКЛ/ОПГ који се сматра најтачнијим индикатором метаболизма костију, а ово је вероватно повезано са налазом активне ресорпције кости у фази периимплантата. упала слузокоже. С тим у вези, најважнији биолошки налаз у овој студији била је активна инфламаторна ресорпција кости у ПМ заснована на сличним нивоима РАНКЛ, ОПГ и ИГФБП2 онима измереним у ПИ, који су се код око 30% пацијената са ПМ скоро удвостручили на просек. концентрације у ПИ, док је РАНКЛ/ОПГ био значајно већи у ПМ у поређењу са ПИ. У ствари, РАНКЛ и ИГФБП-2 изражавају своју примарну функцију у покретању инфламаторне остеокластогенезе, док одржавање активности зрелих остеокласта у установљеним лезијама костију остаје њихова секундарна функција повезана са накнадно нижим нивоима у поређењу са почетком болести. Коначно, процена АИМТ периимплантних болести потврдила је клиничка запажања успешног хируршког лечења ПИ, као и запажање да упркос клиничком побољшању након третмана ПМ нема разрешења упале и ресорпције кости.

Према критеријумима процене РАНКЛ, ОПГ и ИГФБП-2 одговорили су на захтеве за дијагностичке маркере за периимплантационо стања, док су проресорптивни маркери показали бољи дијагностички капацитет као сурогат крајње тачке за процену исхода лечења. Поред тога, алгоритми су идентификовали проресорптивне маркере као критичне параметре за процену стања са имплицираним губитком кости. У контексту два идентификована кластера пацијената са ПИМ на основу превеликих нивоа проресорптивних коштаних маркера, ригорозно дизајниране кохортне студије у великим групама пацијената су неопходне за коначну стандардизацију биомаркера за дијагностику која има као примарни циљ да утврди да ли ови

кластери пацијената одговарају рани ПИИ и накнадно прилагођавање дијагностичких опсега. Када се разматрају два идентификована дијагностичка опсега РАНКЛ у ПИИ, такође треба истражити потенцијални утицај овог маркера на оцењивање ПИИ. Коначно, у духу ако се покаже активна ресорпција кости без клиничких манифестација након ПИИ третмана, употреба биомаркера и примена персонализованог приступа изгледа као опција за одговарајући напредак у решавању проблема периимплантних болести.

#### **5.4.ОГРАНИЧЕЊА И ПРЕПОРУКЕ ЗА БУДУЋЕ СТУДИЈЕ**

Ова студија представља нека ограничења као што је релативно мала величина узорка. Стога, иако је студија дизајнирана према прорачуну величине узорка и анализи снаге, потребне су студије са већим узорцима да би се потврдили садашњи налази. Стога је хитно потребна ригорозна дијагностичка студија спроведена у складу са смерницама за валидацију биомаркера, пратећи дефиниције референтних случајева, са стандардизованим преаналитичким и интрааналитичким протоколима у већем узорку како би се убрзала имплементација дијагностике подржане биомаркерима у свакодневној клиничкој пракси имплантата. Коначно, клинички приступ за ПМ треба поново размотрити у контексту поновног разматрања дефиниције случаја и прилагођавања протокола одржавања и лечења. У међувремену, пацијенте са ПМ треба чешће пратити, а размотрити и додатне мере деконтаминације као што су локални антимикуробни лекови.

## 6. ЗАКЉУЧЦИ

Показано је да удео пацијената без клиничких знакова патолошког губитка кости, могу имати активну ресорпцију кости која траје након стандардног лечења, највероватније као узрок раног облика периимплантитиса. Резултати указују да је клиничка дијагностика на имплантатима, поткрепљена биомаркерима поуздана за рану идентификацију патолошке ресорпције кости у оквиру клинички неапаратног периимплантитиса, као и за процену одговора пацијента на примењену терапију.

- 1) Сви мерени маркери са изузетком инсулинског фактора раста<sup>2</sup> су били значајно повишени и у пери-имплантног мукозитису и у пери-имплантитису у односу на здраве контроле;
- 2) РАНКЛ, ОПГ и ИГФБП<sup>2</sup> су били позитивно корелисани са свим клиничким параметрима у групи пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитис, исти тренд са изузетком плак индекса у обе групе је потврђен и за релативни однос РАНКЛ-ОПГ. ИГФ-2 је био негативно корелисан са плак индексом у групи пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитис. У групи здравих РАНКЛ; ОПГ и РАНКЛ-ОПГ су били позитивно корелисани са свим клиничким параметрима, док ОПГ и инсулински ИГФ-2 нису показали ни једну значајну корелацију. Корелација коштаних маркера са стандарним клиничким параметрима.
- 3) Валидација дијагностичког капацитета испитиваних маркера за рану дијагнозу периимплантитиса;
- 4) На основу 100% дојагностичке сензитивности и специфичности, као и значајне корелације са стандарним клиничким параметрима РАНКЛ је показао бољи

дијагностички капацитет за рану процену успеха терапије пери-имплантног мукозитиса и пери-имплантитиса. ОПГ је показао дискретно слабије дијагностичке перформансе док је РАНКЛ-ОПГ показао одличне дијагностичке перформансе за процену успеха терапије пери-имплантног мукозитиса док су му перформансе биле значајно лошије за процену успеха терапије пери-имплантитиса. ИГФБП-2 и ИГФ-2 ниси одговорили критеријумима за сурогатне маркере за рану процену успеха терапије пери-имплантних обољења.

Стога се персонализовани приступ који комбинује стандардне клиничке параметре и маркер губитка коштане масе чини најприкладнијим дијагностичким алатом за праћење имплантата и сродно доношење одлука.

## 7. ЛИТЕРАТУРА

Ainamo J, Bay I. 1975. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 25(4):229–235.

Albrektsson T, Isidor F. 1994. Consensus Report of Session IV. In: Lang, N.P. and Karring, T., Eds., *Proceedings of the First European Workshop on Periodontology.* Quintessence Publishing.:365–369.

Amin S, Riggs BL, Melton LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Khosla S. 2007. High Serum IGFBP-2 Is Predictive of Increased Bone Turnover in Aging Men and Women. *Journal of Bone and Mineral Research.* 22(6):799–807.

Aronson JK. 2005. Biomarkers and surrogate endpoints. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 59(5):491–494.

Avila-Ortiz G, Gonzalez-Martin O, Couso-Queiruga E, Wang H-L. 2020. The peri-implant phenotype. *J Periodontol.* 91(3):283–288.

Belibasakis GN. 2014. Microbiological and immuno-pathological aspects of peri-implant diseases. *Archives of Oral Biology.* 59(1):66–72.

Belibasakis GN, Bostanci N. 2012. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 39(3):239–248.

Belibasakis GN, Charalampakis G, Bostanci N, Stadlinger B. 2015. Peri-implant infections of oral biofilm etiology. *Adv Exp Med Biol.* 830:69–84.

Belibasakis GN, Manoil D. 2020 Aug 12. Microbial Community-Driven Etiopathogenesis of Peri-Implantitis. *J Dent Res.*:22034520949851.



- Belibasakis GN, Mir-Mari J, Sahrman P, Sanz-Martin I, Schmidlin PR, Jung RE. 2016. Clinical association of Spirochaetes and Synergistetes with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 27(6):656–661.
- Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. 2003. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clinical Oral Implants Research.* 14(3):251–262.
- Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, Chen S, Cochran D, Derks J, Figuero E, et al. 2018. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol.* 45 Suppl 20:S286–S291.
- Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. 1991. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res.* 2(2):81–90.
- Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. 2011. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *Journal of Clinical Periodontology.* 38(s11):188–202.
- Biomarkers Definitions Working Group. 2001. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 69(3):89–95.
- Bostanci N, İlgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, Atilla G, Hughes FJ, Belibasakis GN. 2007. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: implications of their relative ratio. *Journal of Clinical Periodontology.* 34(5):370–376.
- Brägger U. 1998. Use of radiographs in evaluating success, stability and failure in implant dentistry. *Periodontol 2000.* 17:77–88.

Canullo L, Radovanović S, Delibasic B, Blaya JA, Penarrocha D, Rakic M. 2017. The predictive value of microbiological findings on teeth, internal and external implant portions in clinical decision making. *Clin Oral Implants Res.* 28(5):512–519.

Carcuac O, Berglundh T. 2014. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 93(11):1083–1088.

Chen L, Jiang W, Huang J, He B-C, Zuo G-W, Zhang W, Luo Q, Shi Q, Zhang B-Q, Wagner ER, et al. 2010. Insulin-like growth factor 2 (IGF-2) potentiates BMP-9-induced osteogenic differentiation and bone formation: IGF-2 AND BMP-9 SYNERGIZE IN BONE FORMATION. *Journal of Bone and Mineral Research.* 25(11):2447–2459.

Chenu C, Valentin-Opran A, Chavassieux P, Saez S, Meunier PJ, Delmas PD. 1990. Insulin like growth factor I hormonal regulation by growth hormone and by 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> and activity on human osteoblast-like cells in short-term cultures. *Bone.* 11(2):81–86.

Claffey N, Clarke E, Polyzois I, Renvert S. 2008. Surgical treatment of peri-implantitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 35:316–332.

Cortellini S, Favril C, Nutte MD, Teughels W, Quirynen M. 2019. Patient compliance as a risk factor for the outcome of implant treatment. *Periodontology 2000.* 81(1):209–225.

DeMambro VE, Maile L, Wai C, Kawai M, Cascella T, Rosen CJ, Clemmons D. 2012. Insulin-like growth factor-binding protein-2 is required for osteoclast differentiation. *Journal of Bone and Mineral Research.* 27(2):390–400.

Derks J, Schaller D, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Berglundh T. 2016. Effectiveness of Implant Therapy Analyzed in a Swedish Population: Prevalence of Peri-implantitis. *J Dent Res.* 95(1):43–49.

- Derks J, Schaller D, Hakansson J, Wennstrom JL, Tomasi C, Berglundh T. 2016 Feb 22. Peri-implantitis - onset and pattern of progression. *J Clin Periodontol*.
- Derks J, Tomasi C. 2015. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 42 Suppl 16:S158-171.
- Djuran B, Tatic Z, Perunovic N, Pejcic N, Vukovic J, Petkovic-Curcin A, Vojvodic D, Rakic M. 2022. Underdiagnosis in Background of Emerging Public Health Challenges Related to Peri-Implant Diseases: An Interventional Split-Mouth Study. *Int J Environ Res Public Health*. 20(1):477.
- Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, Figueiredo LC, Feres M. 2016. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodont Res*. 51(6):689–698.
- Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. 2012. Interventions for replacing missing teeth: treatment of peri-implantitis. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. [accessed 2016 Mar 14]. <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD004970.pub5>.
- Figuro E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. 2014. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*. 66(1):255–273.
- Fransson C, Tomasi C, Pikner SS, Gröndahl K, Wennström JL, Leyland AH, Berglundh T. 2010. Severity and pattern of peri-implantitis-associated bone loss. *Journal of Clinical Periodontology*. 37(5):442–448.

Fretwurst T, Nelson K, Tarnow DP, Wang H-L, Giannobile WV. 2018. Is Metal Particle Release Associated with Peri-implant Bone Destruction? An Emerging Concept. *J Dent Res.* 97(3):259–265.

Fürst MM, Salvi GE, Lang NP, Persson GR. 2007. Bacterial colonization immediately after installation on oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res.* 18(4):501–508.

Galindo-Moreno P, López-Martínez J, Caba-Molina M, Ríos-Pelegrina R, Torrecillas-Martínez L, Monje A, Mesa F, Chueca N, García-García F, O'Valle F. 2017. Morphological and immunophenotypical differences between chronic periodontitis and peri-implantitis - a cross-sectional study. *Eur J Oral Implantol.* 10(4):453–463.

Giannobile, William V., Lang, Niklaus P., Tonetti, Maurizio S. 2014. *Osteology Guidelines for Oral and Maxillofacial Regeneration: Clinical Research.* 1st Edition. Quintessence Publishing Co., Ltd, Great Britain. [www.quintpub.co.uk](http://www.quintpub.co.uk).

Giannobile WV, Kornman KS, Williams RC. 2013. Personalized medicine enters dentistry: what might this mean for clinical practice? *J Am Dent Assoc.* 144(8):874–876.

Graves DT, Li J, Cochran DL. 2011. Inflammation and uncoupling as mechanisms of periodontal bone loss. *J Dent Res.* 90(2):143–153.

Gualini F, Berglundh T. 2003. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *Journal of clinical periodontology.* 30(1):14–18.

Hajishengallis George. 2014. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends in Immunology.* 35(1):3–11.

Hajishengallis G. 2014. The inflammophilic character of the periodontitis-associated microbiota. *Molecular Oral Microbiology.* 29(6):248–257.

Hajishengallis G, Darveau RP, Curtis MA. 2012. The keystone-pathogen hypothesis. *Nature Reviews Microbiology*. 10(10):717–725.

Hajishengallis G, Lambris JD. 2011. Microbial manipulation of receptor crosstalk in innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 11(3):187–200.

Hämmerle CH, Glauser R. 2004. Clinical evaluation of dental implant treatment. *Periodontology 2000*. 34(1):230–239.

Heitz-Mayfield LJA. 2008. Peri-implant diseases: diagnosis and risk indicators. *Journal of Clinical Periodontology*. 35:292–304.

Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. 2018. Peri-implant mucositis. *Journal of Clinical Periodontology*. 45(S20):S237–S245.

Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE, Mombelli A, Loup P-J, Heitz F, Kruger E, Lang NP. 2018. Supportive peri-implant therapy following anti-infective surgical peri-implantitis treatment: 5-year survival and success. *Clin Oral Implants Res*. 29(1):1–6.

Hughes FJ, Turner W, Belibasakis G, Martuscelli G. 2006. Effects of growth factors and cytokines on osteoblast differentiation. *Periodontology 2000*. 41(1):48–72.

Hunter DJ, Losina E, Guermazi A, Burstein D, Lasserre MN, Kraus V. 2010. A pathway and approach to biomarker validation and qualification for osteoarthritis clinical trials. *Current drug targets*. 11(5):536.

Jenkins M, Flynn A, Smart T, Harbron C, Sabin T, Ratnayake J, Delmar P, Herath A, Jarvis P, Matcham J, et al. 2011. A statistician's perspective on biomarkers in drug development. *Pharmaceutical Statistics*. 10(6):494–507.

Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. 2010. Prevalence of Peri-Implantitis Related to Severity of the Disease With Different Degrees of Bone Loss. *Journal of Periodontology*. 81(2):231–238.

Koldslund OC, Wohlfahrt JC, Aass AM. 2018. Surgical treatment of peri-implantitis: Prognostic indicators of short-term results. *Journal of Clinical Periodontology*. 45(1):100–113.

Kornman KS, Duff GW. 2012. Personalized medicine: will dentistry ride the wave or watch from the beach? *J Dent Res*. 91(7 Suppl):8S-11S.

Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, et al. 1998. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *cell*. 93(2):165–176.

Lang NP, Bosshardt DD, Lulic M. 2011. Do mucositis lesions around implants differ from gingivitis lesions around teeth?: Mucositis and gingivitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 38:182–187.

Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. 1994. Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clinical Oral Implants Research*. 5(4):191–201.

Liu Y-CG, Lerner UH, Teng Y-TA. 2010. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000*. 52(1):163–206.

Meyer S, Giannopoulou C, Courvoisier D, Schimmel M, Müller F, Mombelli A. 2017. Experimental mucositis and experimental gingivitis in persons aged 70 or over. Clinical and biological responses. *Clin Oral Implants Res*. 28(8):1005–1012.

- Mombelli A. 2002. Microbiology and antimicrobial therapy of peri-implantitis. *Periodontology* 2000. 28(1):177–189.
- Mombelli A, Décaillot F. 2011. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *Journal of Clinical Periodontology*. 38(s11):203–213.
- Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, Catena A. 2016. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 95(4):372–379.
- Monje A, Caballé-Serrano J, Nart J, Peñarrocha D, Wang H-L, Rakic M. 2018a. Diagnostic accuracy of clinical parameters to monitor peri-implant conditions: A matched case-control study. *J Periodontol*. 89(4):407–417.
- Monje A, Caballé-Serrano J, Nart J, Peñarrocha D, Wang H-L, Rakic M. 2018b. Diagnostic accuracy of clinical parameters to monitor peri-implant conditions: A matched case-control study. *J Periodontol*. 89(4):407–417.
- Monje A, Pons R, Insua A, Nart J, Wang H-L, Schwarz F. 2019. Morphology and severity of peri-implantitis bone defects. *Clin Implant Dent Relat Res*. 21(4):635–643.
- Monje A, Vera M, Muñoz-Sanz A, Wang H-L, Nart J. 2021. Suppuration as diagnostic criterium of peri-implantitis. *J Periodontol*. 92(2):216–224.
- Monje A, Wang H-L, Nart J. 2017. Association of Preventive Maintenance Therapy Compliance and Peri-Implant Diseases: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol*. 88(10):1030–1041.

Moon I-S, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. 1999. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. *Journal of clinical periodontology*. 26(10):658–663.

Nakashima K, Demeurisse C, Cimasoni G. 1994. The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leukocytes from gingival crevices. *Journal of clinical periodontology*. 21(7):479–483.

Naylor K, Eastell R. 2012. Bone turnover markers: use in osteoporosis. *Nature Reviews Rheumatology*. 8(7):379–389.

Nelson CA, Warren JT, Wang MW-H, Teitelbaum SL, Fremont DH. 2012. RANKL Employs Distinct Binding Modes to Engage RANK and the Osteoprotegerin Decoy Receptor. *Structure*. 20(11):1971–1982.

Nowzari H, Phamduong S, Botero JE, Villacres MC, Rich SK. 2012. The profile of inflammatory cytokines in gingival crevicular fluid around healthy osseointegrated implants. *Clin Implant Dent Relat Res*. 14(4):546–552.

Persson GR, Renvert S. 2014. Cluster of Bacteria Associated with Peri-Implantitis. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 16(6):783–793.

Quirynen M, Bollen CM. 1995. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol*. 22(1):1–14.

Rakic M, Galindo-Moreno P, Monje A, Radovanovic S, Wang H-L, Cochran D, Sculean A, Canullo L. 2018. How frequent does peri-implantitis occur? A systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig*. 22(4):1805–1816.



Rakic M, Grusovin M, Canullo L. 2015. The Microbiologic Profile Associated with Peri-Implantitis in Humans: A Systematic Review. *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*. [accessed 2016 Mar 15].  
[http://www.quintpub.com/journals/omi/abstract.php?iss2\\_id=1141&article\\_id=15724&article=4&title=The%20Microbiologic%20Profile%20Associated%20with%20Peri-Implantitis%20in%20Humans:%20A%20Systematic%20Review#.Vi5X6kWhzFI](http://www.quintpub.com/journals/omi/abstract.php?iss2_id=1141&article_id=15724&article=4&title=The%20Microbiologic%20Profile%20Associated%20with%20Peri-Implantitis%20in%20Humans:%20A%20Systematic%20Review#.Vi5X6kWhzFI).

Rakic M, Lekovic V, Nikolic-Jakoba N, Vojvodic D, Petkovic-Curcin A, Sanz M. 2013. Bone loss biomarkers associated with peri-implantitis. A cross-sectional study. *Clinical Oral Implants Research*. 24(10):1110–1116.

Rakic M, Monje A, Radovanovic S, Petkovic-Curcin A, Vojvodic D, Tatic Z. 2020. Is the personalized approach the key to improve clinical diagnosis of peri-implant conditions? The role of bone markers. *J Periodontol*. 91(7):859–869.

Rakić M, Nikolić-Jakoba N, Struillou X, Petković-Ćurčin A, Stamatović N, Matić S, Janković S, Aleksić Z, Vasilić \DJur\ d ja, Leković V, et al. 2013. Receptor activator of nuclear factor kappa B (RANK) as a determinant of peri-implantitis. *Vojnosanitetski pregled*. 70(4):346–351.

Rakic M, Radunovic M, Petkovic-Curcin A, Tatic Z, Basta-Jovanovic G, Sanz M. 2022. Study on the immunopathological effect of titanium particles in peri-implantitis granulation tissue: A case-control study. *Clin Oral Implants Res*. 33(6):656–666.

Rakic M, Struillou X, Petkovic-Curcin A, Matic S, Canullo L, Sanz M, Vojvodic D. 2014. Estimation of Bone Loss Biomarkers as a Diagnostic Tool for Peri-Implantitis. *Journal of Periodontology*. 85(11):1566–1574.

Ramanauskaite A, Becker K, Schwarz F. 2018. Clinical characteristics of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Clinical Oral Implants Research*. 29(6):551–556.

Ramseier CA, Eick S, Brönnimann C, Buser D, Brägger U, Salvi GE. 2016. Host-derived biomarkers at teeth and implants in partially edentulous patients. A 10-year retrospective study. *Clinical Oral Implants Research*. 27(2):211–217.

Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. 2018a. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *Journal of Clinical Periodontology*. 45(S20):S278–S285.

Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. 2018b. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol*. 89 Suppl 1:S304–S312.

Renvert S, Polyzois IN. 2015. Clinical approaches to treat peri-implant mucositis and peri-implantitis. *Periodontology 2000*. 68(1):369–404.

Romandini M, Berglundh J, Derks J, Sanz M, Berglundh T. 2021. Diagnosis of peri-implantitis in the absence of baseline data: A diagnostic accuracy study. *Clin Oral Implants Res*. 32(3):297–313.

Romandini M, Lima C, Pedrinaci I, Araoz A, Soldini MC, Sanz M. 2021. Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res*. 32(1):112–122.

Salvi GE, Aglietta M, Eick S, Sculean A, Lang NP, Ramseier CA. 2012. Reversibility of experimental peri-implant mucositis compared with experimental gingivitis in humans: Experimental gingivitis and mucositis. *Clinical Oral Implants Research*. 23(2):182–190.

Salvi GE, Lang NP. 2004. Diagnostic parameters for monitoring peri-implant conditions. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 19 Suppl:116–127.

Sanz M, Chapple IL, on behalf of Working Group 4 of the VIII European Workshop on Periodontology\*. 2012. Clinical research on peri-implant diseases: consensus report of Working Group 4. *Journal of Clinical Periodontology*. 39:202–206.

Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørting-Hansen E, Fiehn N-E, Skovgaard LT. 2002. Probing around implants and teeth with healthy or inflamed peri-implant mucosa/gingiva. A histologic comparison in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Clin Oral Implants Res*. 13(2):113–126.

Schwarz F, Becker K, Sager M. 2015. Efficacy of professionally administered plaque removal with or without adjunctive measures for the treatment of peri-implant mucositis. A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*. 42:S202–S213.

Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang H-L. 2018. Peri-implantitis. *J Clin Periodontol*. 45 Suppl 20:S246–S266.

Schwendicke Falk, Tu Yu-Kang, Stolpe Michael. 2015. Preventing and Treating Peri-Implantitis: A Cost-Effectiveness Analysis. *Journal of Periodontology*. 86(9):1020–1029.

Takenouchi Y, Ohshima M, Yamaguchi Y, Nishida T, Senda N, Idesawa M, Otsuka K, Ito K. 2010. Insulin-like growth factor-binding protein-2 and -3 in gingival crevicular fluid: IGFBP-2 and -3 in gingival crevicular fluid. *Journal of Periodontal Research*. 45(6):803–808.

Theoleyre S, Wittrant Y, Tat SK, Fortun Y, Redini F, Heymann D. 2004. The molecular triad OPG/RANK/RANKL: involvement in the orchestration of pathophysiological bone remodeling. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 15(6):457–475.

Tonetti MS, Chapple ILC, Jepsen S, Sanz M. 2015. Primary and secondary prevention of periodontal and peri-implant diseases: Introduction to, and objectives of the 11th European Workshop on Periodontology consensus conference. *J Clin Periodontol.* 42 Suppl 16:S1-4.

Tzach-Nahman R, Mizraji G, Shapira L, Nussbaum G, Wilensky A. 2017. Oral infection with *Porphyromonas gingivalis* induces peri-implantitis in a murine model: Evaluation of bone loss and the local inflammatory response. *Journal of Clinical Periodontology.* 44(7):739–748.

Watts NB. 1999. Clinical utility of biochemical markers of bone remodeling. *Clinical chemistry.* 45(8):1359–1368.