



Универзитет у Београду
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Београд, Улица др Суботића бр. 8, тел: 2685-288
e-mail: stomfak@rcub.bg.ac.rs
web: www.stomf.bg.ac.rs

1102/2023



ЕТИЧКИ ОДБОР

68-36/39

11-12-2024

На молбу др Душана Јанковића, Етички одбор Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, на редовној седници одржаној дана 11.12.2024. године, даје

САГЛАСНОСТ

др Душану Јанковићу за спровођење истраживања у оквиру докторске дисертације под називом:

**„ЋЕЛИЈСКИ И ТКИВНИ МЕХАНИЗМИ ЗАРАСТАЊА КОШТАНОГ И МЕКОГ ТКИВА
НАКОН АУГМЕНТАЦИЈЕ АЛВЕОЛАРНОГ ГРЕБЕНА ПРИМЕНОМ МЕМБРАНЕ СА
УКРШТЕНИМ КОЛАГЕНОМ ТИП I”**

и у друге сврхе се не може користити.

Београд,
11.12.2024.



ПРЕДСЕДНИК ЕТИЧКОГ ОДБОРА

/Проф. др Наташа Николић Јакоба/

**ПРИЈАВА
ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ**

1. **Име (име родитеља) и презиме** Душан (Милорад) Јанковић
2. **Студијски програм** Базична и клиничка истраживања у стоматологији
3. **Школска година уписа на студијски програм** 2023/24
4. **Број индекса** 2023/4002
5. **Претходно образовање кандидата (основне и мастер студије)**
Интегрисане академске студије стоматологије
6. **Радни наслов теме докторске дисертације** Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I
1. **Научне области које обухвата тема докторске дисертације**
Стоматолошке науке
2. **Контакти (телефон, мобилни телефон, e-mail):** _____

Прилози:

- Образложење теме (научна област из које је тема, предмет научног истраживања, основне хипотезе, циљ истраживања и очекиване резултате, методе истраживања и списак стручне литературе која ће се користити)

- Биографија кандидата

- Библиографија кандидата

- Изјава да предложеној тему кандидат није пријављивао на другој високошколској установи у земљи или иностранству

- Мишљење одговарајућих етичких комитета о етичким аспектима истраживања, уколико је предвиђено посебним прописима.

Подносилац пријаве

OBRAZLOŽENJE DOKTORSKE DISERTACIJE I PLAN NAUČNOG ISTRAŽIVANJA

Student doktorskih studija dr DUŠAN JANKOVIĆ

ĆELIJSKI I TKIVNI MEHANIZMI ZARASTANJA KOŠTANOG I MEKOG TKIVA NAKON AUGMENTACIJE ALVEOLARNOG GREBENA PRIMENOM MEMBRANE SA UKRŠTENIM KOLAGENOM TIP I

Fiziološki proces resorpcije koštanog tkiva nakon ekstrakcije zuba rezultira značajnom promenom inicijalne dimenzije alveolarnog grebena, usled horizontalne i vertikalne resorpcije koštanog tkiva (Couso-Queiruga i sar. 2021). Štaviše, ovaj proces praćen je i značajnim smanjenjem volumena mekog tkiva i širine keratinizovane gingive (Canullo i sar. 2022). Ispitivanja su pokazala da je očekivani gubitak horizontalne dimenzije alveolarnog grebena nakon vađenja zuba od oko 2,54 mm značajniji, u odnosu na gubitak vertikalne dimenzije od oko 1,65 mm, a koji nastaje usled gubitka vulnerabilne bukalne koštane lamele (Couso-Queiruga i sar. 2021). Isti autori navode sličan trend redukcije visine i širine alveolarnog grebena posle vađenja zuba primenom radiografske analize (Couso-Queiruga i sar. 2021).

Jedan od preduslova za uspešnu protetskoimplantološku terapiju pacijenata jeste postizanje inicijalne stabilnosti ugrađenog implantata, što u velikoj meri zavisi od širine alveolarnog grebena, na mestu njegove ugradnje. Međutim, i pored postizanja inicijalne stabilnosti, neadekvatna širina alveolarnog grebena, a što po protokolu hirurškog rada iznosi minimum 1,5 mm (Jensen i sar. 2023), razlog je kasnijih komplikacija usled prisutnih resorptivnih procesa kosti i redukcije periimplantnog mekog tkiva (Donos i sar. 2023). Štaviše, pored istanjene koštane bukalne lamele i sledstvene transperencije površine ugrađenog implantata, čest je slučaj pojave fenestracija i dehiscencija koštane lamele oko tela implantata, što, takođe, predstavlja uzrok naknadnih resorpcija bukalne

koštane lamele, posebno od trenutka opterećenja implantata protetskom rehabilitacijom pacijenta (Wehner i sar. 2020, Monje i sar. 2022).

Regenerativna terapija horizontalne dimenzije alveolarnog grebena istovremeno sa ugradnjom implantata sprovodi se primenom biokompatibilnih materijala; koštanih zamenika i kolagenih membrana (Calciolari i sar. 2023). Klinička ispitivanja su pokazala visok stepen uspešnosti regenerativne terapije istanjene bukalne koštane lamele, njenog nedostatka, kao i pojave dehiscencija i fenestracija, čiji tretman se izvodi istovremeno sa ugradnjom implanta (Le i sar. 2014, Monje i sar. 2022). Štaviše, istovremena regenerativna terapija pomenutih koštanih defekata sa ugradnjom implantata smanjuje rizik od kolapsa bukalne koštane lamele i mekog tkiva (Monje i sar. 2022). Skorašnji revijali rad i meta-analiza je pokazala potpuno koštano zarastanje fenestracija i dehiscencija bez obzira da li se koristi koštani zamenik sa ili bez kolagene membrane, što nije slučaj ako se operativna regija pokriva samo mukoperiostalnim režnjem, bez regenerativne terapije (Severi i sar. 2021).

Dosadašnja klinička primena kolagenog matriksa pokazala je uspešnu regeneraciju mekog tkiva u korektivnoj hirurgiji oralne mukoze, povećanjem volumena gingive, približno efikasno kao i primena transplantata vezivnog tkiva sa nepca (Thoma i sar. 2023, Canullo i sar. 2022). Na sličnom hiruruškom modelu, primena kolagenog matriksa dovodi do postizanja stabilnog peri-implantnog mekog tkiva koje se karakteriše povećanjem volumena i definisanjem konture izlaznog profila, posebno sa bukalne strane, kako u kraćem observacionom periodu od godinu dana (Hammerle i sar. 2023), tako i u observacionom periodu od nekoliko godina (Manfredini i sar. 2023). Skorašnja komparativna analiza kliničkih rezultata, praćenih digitalnim skeniranjem i CBCT-om, ukazala su na činjenicu da kolageni matriks dovodi do značajnog povećanja horizontalne dimenzije alveolarnog grebena, odnosno debljine mekog tkiva i širine keratinizovane gingive u poređenju sa standardnom hirurško-implantološkom terapijom bez primene kolagenog matriksa (Tabanella i sar. 2024), što nije bio slučaj kada se ovi rezultati porede sa primenom transplantata mekog tkiva (Hamdy i sar. 2024). Štaviše, sistematska i meta analiza kliničkih studija je pokazala uticaj kolagenog matriksa na kvalitet augmentacije periimplantne keratinizovane mukoze oko ugrađenih implantata, ali bez značajne razlike

u odnosu na primenu transplantata mekog tkiva, izuzev dužine i obima hirurgije, boje mukoze i postoeprativnog oporavka pacijenta (Atieh i sar. 2024).

Kako bi kolageni matriks pokazao uspješniji regenerativni terapijski potencijal, ukazano je na činjenicu da materijal može da ima i čvršću strukturu u kojoj se duže zadržavaju ćelijski i tkivni elementi u toku regeneracije tkiva (Sowbhagya i sar. 2024). Po uputstvima proizvođača, ova struktura se postiže ukrštanjem kolagenih vlakana tip I primenom šećera riboze, čime se postiže tzv. *cross-link* struktura, Glymatrix tehnološkim procesom (Ossix Volumax®-Glymatix™ Dentsply Sirona, USA). Naime, kolagen tipa I, kao najzastupljeniji tip kolagena u koštanom i mekom tkivu (Sowbhagya i sar. 2024), uzet iz tetive svinje, kontrolisanom, standardizavanom tehnologijom se ekstrahuje na molekularnom nivou radi uklanjanja imunogenih proteina, a potom se njegovi monomeri polimerizuju i ukrštaju posredstvom molekula riboze, dajući ukršenu strukturu kolagenog matriksa tzv. *cross-link* kolagenu strukturu. Ovim farmakološkim procesom, postiže se visok stepen bezbednosti primene kolagene, koji pored svoje biokompatibilnosti, atherencije za biološka tkiva, hidrofilnosti, pokazuje i značajan regenerativni potencijal (Tavelli i sar. 2019). Dosadašnja klinička ispitivanja su pokazala uspešnu reparaciju mekog tkiva alveolarnog grebena, povećavanjem njegovog volumena u zoni definisanja izlaznog profila implantata (Smidt i sar 2019, Tavelli i sar. 2024). Autori navode jednostavnost kliničke procedure konturiranja alvelarnog grebena, bez dodatnih hirurških postupaka uzimanja mekotkivnog autotransplantata, kolagenim materijalom koji se može postaviti u više slojeva, koji kada je eksponiran može da epitelizira (Smith i sar. 2019, Marzadori i sar. 2018, Scheyer i sar. 2015). U prilog ovome idu i komparativna *In vitro* istraživanja, koja su pokazala značajno povećanje faktora rasta i diferencijacije 5 (GDF- 5, *growth and differentiation factor-5*) za 90%, u strukturi ukrštanog kolagena, u opservacionom periodu zarastanja od 13 dana, u odnosu na matriks sa neukrštenim kolagenim vlaknima i dermalnim, acelularnim matriksom (Nica i sar. 2020). Imajući u vidu pomenuti značajan porast faktora rasta, kao i procesa diferencijacije ćelija regeneracije, matriksi sa ukršeno povezanim kolagenim vlaknima pokazuju i određeni stepen osifikacije. Tako na primer, istraživanja na animalnom modelu su pokazala značajnu osifikaciju i mineralizaciju samog matriksa u regenerativnoj terapiji L-shape defekata kosti alveolarnog grebena (Pesce i sar. 2024).

U dosadašnjoj literaturi nema podataka o čelijskim efektima regeneracije mekog, a posebno koštanog tkiva, nakon primene membrane sa ukrštenim kolagenom tip I, u regenerativnoj terapiji fenestracija, dehiscencija i konturnih augmentacija bukalne koštane lamele, istovremeno sa ugradnjom implantata. Takođe, praćenje tkivnih mehanizama regeneracije mekog i koštanog tkiva, do sada u literaturi nije pokazalo kontrolisane i sistematizovane rezultate korišćenjem Primescan digitalnog programa skeniranja i softverske analize parametara regeneracije mekog tkiva, kao i njihove korelacije sa CBCT i kliničkom analizom.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Primarni cilj ove doktorske disertacije bi bio da se utvrdi uspešnost regenerativne terapije koštanog i mekog tkiva sa bukalne strane, i to: 1) procena i komparativna analiza kvantiteta novoformiranog koštanog i mekog tkiva primenom CBCT-a i digitalnom, softverskom analizom; 2) procena i komparativna analiza nivoa signalnih molekula novoformiranog koštanog i mekog tkiva u toku njihove regeneracije laboratorijskom analizom.

Sekundarni ishodi bi bili sledeći: (1) procena i komparacija srednjih vrednosti kliničkih parametara zarastanja koštanog i mekog tkiva; (2) procena postoperativnih parametara morbiditeta pacijenata (postoperativni bol); (3) praćenje pojave neželjenih efekata i komplikacija nakon augmentacije alveolarnog grebena (dehiscencija rane, sekundarno zarastanje, infekcija, gubitak materijala); (4) ispitivanje uticaja augmentacije alveolarnog grebena na kreiranje izlaznog profila privremenih protetskih restauracija.

MATERIJAL I METOD

Ova studija bi bila jednocentrična, randomizovana klinička studija i bila bi strukturirana prema CONSORT izjavi (<http://www.consort-statement.org/>).

U studiju bi bilo uključeni zdravi pacijenti (ASA I kalsifikacija) sa ukupno 90 augmentacijom procedura sa istovremenom ugradnjom implantata, koji su se javili na Klinikum za oralnu hirurgiju Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu, radi regenerativne terapije fenestracija, dehiscencija i kontrune augmentacije bukalne koštane lamele, a koji zadovoljavaju sledeće **kriterijume za uključanje**:

- Starost između 18 i 60 godina,
- ASA I klasifikacije zdravstvenog stanja,
- Nepušači ili konzumiranje do 10 cigareta dnevno,
- Bez znakova inflamacije gingive,
- Kasna ugradnja implantata,
- Mogućnost postizanja primarne stabilnosti implantata,
- Dimenzija rezidualnog alveolarnog grebena za ugradnju implantata širine ≥ 5 mm, visine ≥ 12 mm,
- Dijagnostikovana fenestracija, dehiscencija bukalne koštane lamele veličine ≤ 3 mm i/ili debljina bukalne koštane lamele $\leq 1,5$ mm,
- Plak indeks (PI) i krvarenje gingive na provokaciju (KNP) $< 15\%$ i dubina sondiranja (DS) < 3 mm,
- Očuvana cementno-gledna granica (CGG) bez prisustva nekarijesnih cervikalnih lezija (NCL), ili prisustvo defekta u predelu korena dubine do 1mm uz očuvanu CGG,
- Očuvani međuvilični odnosi.

Kriterijumi za isključenje bili bi sledeći:

- Sistemska akutna primena lekova do 7 dana pre hirurske intervencije,
- Sistemska hronična primena steroida ili nesteroidnih antiinflamatornih lekova,
- Istorija oralnohirurških intervencija u poslednjih 4 meseca,
- Loša oralna higijena,
- Pokazana preosetljivost na kolagen,
- Trudnoća i dojenje,
- Odustajanje pacijenta od protokola istraživanja u bilo kom periodu evaluacije,
- Pacijenti kod kojih je sprovedena standardna augmentacija koštanog tkiva zamenikom za kost i membranom, nakon ugradnje implanta,
- Učestvovanje u kliničkim istraživanjima u poslednjih 6 meseci.

Dizajn studije

U studiju će biti uključeni pacijenti koji su dobrovoljno dali i potpisali pristanak za učestvovanje u istraživanju na osnovu usmenog i pisanog obaveštenja o vrsti, dužini trajanja i očekivanom ishodu istraživanja (dokumenta u prilogu).

Klinička studija će da bude prospektivna, kontrolisana, randomizovana, jednostrukoslepa studija, kod koje će pacijenti biti podeljeni u tri grupe, dve test grupe i jednu kontrolnu grupu:

- I) 2 meseca zarastanja (augmentacija Ossix Volumax + implant) n=30 (2OV)
- II) 4 meseca zarastanja (augmentacija Ossix Volumax + implant) n=30 (4OV)
- III) Kontrolna grupa (implant) n=30 (K).

U test grupu 2OV će biti uključeni pacijenti kod kojih će da se prati zarastanje koštanog i mekog tkiva dva meseca nakon ugradnje implanta i augmentacije, dok će drugu test grupu 4OV činiti pacijenti kod kojih će zarastanje ovih tkiva biti praćeno četiri meseca. U ove test grupe biće uključeni pacijenti po sistemu kriterijuma za uključivanje/isključivanje shodno prisutnoj indikaciji fenestracije, dehiscencije ili tanke bukalne koštane lamele. Nakon završene observacije zarastanja, praćenja, evidentiranja i uzimanja uzoraka za analizu, drugog ili četvrtog meseca, svi pacijenti će biti upućeni na izradu privremene nadoknade radi definisanja izlaznog profila.

Kontrolnu grupu činiće pacijenti kod kojih nisu prisutne indikacije za augmentaciju, odnosno, pacijenti sa dovoljnom širinom bukalne koštane lamele ($\geq 1,5$ mm) oko implantata, bez fenestracija i dehiscencija kosti. Period praćenja parametara u kontrolnoj grupi će biti dva meseca.

Randomizacija po grupama će biti sprovedena nakon ugradnje implantata, kada će se verifikovati odsustvo/postojanje dehiscencije, fenestracije bukalne koštane lamele ili njena horizontalna deficijencija, shodno kriterijumima za uključenje pacijenata u studiju. Randomizacija će biti urađena nasumice, metodom envelop-metodom, sa istim brojem kartica po test grupama u kovertama.

Klinički pregled

Nakon popunjavanja anamnestičkog lista i potpisivanja saglasnosti za učestvovanje u studiji, pacijentu će se uraditi pregled, radi postavljanja indikacije za augmentaciju alveolarnog grebena i ugradnju implantata kliničkim pregledom i CBCT analizom. Takođe, kod svih pacijenata će da se radi i detaljan stomatološki pregled radi utvrđivanja parodontološkog statusa preostalih zuba i nivoa oralne higijene, odnosno stepena inflamacije gingive, sa aspekta procene kriterijuma za uključivanje u studiju. Evidentiraće

se sledeći klinički parametri: 1 - dubina sondiranja, 2 - krvarenje gingive na provokaciju, 3 - plak indeks.

Parametri merenja će se evidentirati u šest referentnih tačaka (vestibulomezijalna, vestibulomedijalna, vestibulodistalna, oromezijalna, oromedijalna, orodistalna) na svim prisutnim zubima (izuzev trećih molara) uz pomoć parodontalne sonde. Sva merenja biće zaokružena na najbližih 0,5 mm.

Dubina sondiranja (mm) predstavlja mereno rastojanje od ivice slobodne gingive do koronarnog kraja pripojnog epitela, odnosno dna gingivalnog sulkusa, gingivalnog ili parodontalnog džepa.

Indeks krvarenja gingive na provokaciju (dihotomni): nakon sondiranja dodeliće se vrednost „0” ukoliko bude odsustvovalo krvarenja i do 30 sekundi nakon sondiranja. U slučaju pojave krvarenja na provokaciju sondiranjem, dodeliće se vrednost „1”. Vrednost ovog indeksa se izražava u procentima u rangi od 0 do 100%, a predstavlja procenat mesta u zubiku koja krvare na provokaciju.

Plak indeks (dihotomni biofilm indeks): ukoliko se prevlačenjem parodontalne sonde ne detektuje biofilm u gingivalnom sulkusu, gingivalnom ili parodontalnom džepu i na površini zuba dodeliće se vrednost „0”, a u slučaju prisustva biofilma, dodeliće se vrednost „1”. Vrednost ovog indeksa se izražava u procentima u rangi od 0 do 100%, a predstavlja procenat mesta u zubiku sa prisustvom biofilma.

U slučaju da parodontološki status pacijenata pokaže odstupanja veća od 15%, pacijenti će biti podvrgnuti parodontološkoj terapiji ispiranjem usta rastvorom 0,12% hlorheksidina u trajanju od 1 min (Curasept ADS 212, Curasept S.p.A.Saronno (VA), Italy), a zatim će mašinskim instrumentima biti uklonjene supra i subgingivalne zubne naslage. Nakon toga pacijenti će biti obučeni o pravilnom održavanju oralne higijene. Pacijenti će biti uključeni u studiju u slučaju da plak indeks i indeks krvarenja gingive na provokaciju bude <15%, nakon praćenja kvaliteta oralne higijene u intervalu od 14 dana.

Nakon stomatološkog pregleda, uradiće se klinička i CBCT analiza plana implantološke terapije, standardni hirurški stent pozicije implanta i raspodela pacijenata shodno vremenu planiranog observacionog perioda zarastanja tkiva, merenjem horizontalne i vertikalne dimenzije alveolarnog grebena na mestu ugradnje implantata. Randomizacija

će biti urađena nakon ugradnje implantata, shodno kriterijumu uključivanja u studiju pacijenata sa indikacijom za augmentaciju primenom kolagene membrane.

Hirurška procedura i metodološki postupak rada sa pacijentima

Sve hirurške zahvate sprovodiće specijalista oralne hirurgije uz asistenciju kandidata za prijavu doktorske disertacije (BB, JD). U lokalnoj anesteziji, postignutoj primenom 2 ml 4% artikaina sa epinefrinom (1:100,000), uradiće se standardnim hirurškim postupkom ugradnja implantata AstraTech TX® (Dentsply Sirona, SAD), dijametra 4,0 ili 3.5 mm, dužine 9 ili 11 mm (registrovana u ALIMS-u za primenu u R. Srbiji) u gornjoj ili donjoj vilici. Po ugradnji implantata, uradiće se skeniranje intraoralnim skenerom počentne debljine mekog tkiva u predlu postavljenog implantata (implant kao referentna tačka merenja promene mekog tkiva). Potom će da se uradi augmentacija sa bukalne strane, alveolarnog grebena u slučaju da su prisutne indikacije za uključivanje pacijenata u eksperimentalnu grupu, postavljanjem membrane sa ukrštenim kolagenom tip I (Ossix Volumax®, Dentsply Sirona, SAD, registrovana u ALIMS-u za primenu u R. Srbiji), primarno zatvoriti operativna i uraditi drugo skeniranje intraoralnim skenerom, kako bi se evidentirala promene debljine mekog tkiva postavljanjem kolagenog matriksa za augmentaciju mekog i koštanog tkiva. Na sve implantata će da se postavi šraf za zarastanje. Svim pacijentima će da se daju postoperativne instrukcije i termini kontrolnih pregleda, radi praćenja mogućih neželjenih efekata ili komplikacija. Takođe, pacijentima će se dati i instrukcije praćenja postoperativnih kliničkih parametara. Kod svih pacijenata će se pratiti period zarastanja od 2 ili 4 meseca, shodno observacionoj grupi, kada će se otvaranjem operativne regije uzeti isečak tkiva na mestu primene materijala za augmentaciju zbog postavljanja kapice za zarastanje gingive.

Primena lekova i postoperativni protokol

Svim pacijentima biće savetovano da izbegavaju mehaničku traumu, korišćenje meke četkice, bez upotrebe konca u hirurškim regijama tokom postoperativne dve nedelje, do uklanjanja šavova. Da bi se postigla kontrola biofilma, propisaće se 0,12% rastvor hlorheksidinglukonata za ispiranje usta 2 puta dnevno u trajanju od 1 min, 2 nedelje.

Svim pacijentima će biti ordiniran antibiotik amoksicilin (Amiksicilin® HF 500 mg, Hemofarm AD, Srbija) 1 sat pre intervencije u profilaktičkoj dozi od 2 gr, a potom će da nastave sa primenom terapijske doze amiksicilina od 500 mg tri puta dnevno, narednih 5

dana. U slučaju alergije na penicilin, ordiniraće se klindamicin od 600 mg (Clindamycin MIP 600 mg, Chephasaar Chemisch-Pharmazeutische fabrik GMBH, Nemačka) profilaktički 600 mg 1 sat pred operaciju i, terapijski, 600 mg dva puta dnevno, u trajanju od 5 dana. Za kontrolu postoperativnog otoka, neposredno po završenoj hirurškoj intervenciji, pacijentima će se dati deksametazon u dozi od 4 mg intramuskularno (Dexason® AD 4mg/ml, Galenika, Srbija), kao i instrukcije kontrole postoperativnog otoka primenom fizikalne terapije (hladni oblozi spolja sa trajanjem i pauzama od po 15 min, dva postoperativna dana). Pacijentima će biti propisano 400 mg ibuprofena (Brufen® 400 mg, FAMAR A.V.E. ANTHOUSSA, Grčka) po potrebi, u pojedinačnoj dozi, u prvih 5 do 7 dana postoperativno. Nakon uklanjanja šavova, dve nedelje nakon operacije, započeće se uklanjanje biofilma mekom četkicom za zube i rotacionom tehnikom pranja zuba. Dva meseca nakon operacije, pacijenti će ponovo biti upućeni da se vrate redovnim navikama u održavanju oralne higijene.

KLINIČKI PARAMETRI

Parametri zarastanja operativne regije

Parametri ranog primarnog zarastanja operativne regije pratiće se na kontrolnim pregledima 1, 7, 14 i 21 postoperativnog dana. U ovom periodu evidentiraće se parametri kvaliteta zarastanja operativne regije, i to: 1) prisustvo dehiscencije rane; 2) prisustvo sekundarnog zarastanja i vremenski period epitelizacije; 3) kvalitet strukture i obojenosti mekog tkiva; 3) registrovanje postoperativnog bola; 5) pojava neželjenih efekata i komplikacija registrovanjem gubitka materijala, krvarenja, infekcije, mehaničke povrede. Period kasnog zarastanja operativne regije, pratiće se 2 i 4 meseca nakon augmentacije kada će evidentirati sledeći klinički parametri: 1) kvalitet strukture i obojenosti mekog tkiva; 2) registrovanje postoperativnog bola; 3) pojava neželjenih efekata i komplikacija registrovanjem gubitka materijala, krvarenja, infekcije, mehaničke povrede (Sculean i sar. 2014).

Evaluacija postoperativnog bola

Intenzitet bola nakon intervencije biće evaluiran uz pomoć vizuelno-analogne skale (VAS) i verbalnom skalom (VRS), iskazom pacijenta. Za procenu bola VAS-om, pacijent će povlačenjem vertikalne linije na skali, čija vrednost opisuje stepen bola (0- potpuno

odsustvo bola, a 10- najjači mogući bol), davati vrednost bolu koji oseća nakon operacije. Za procenu bola VRS-om, pacijent će davati iskaz za sledeće vrednosti: bez bola, bol slabog intenziteta, bol srednjeg intenziteta, jak bol, neizdrživ bol. Prisustvo i intezitet bola beležiće se u prvih 7 dana nakon hirurške intervencije u sledećim intervalima: kada oseti prvi postoperativni bol i u trenutku uzimanja analgetika. U slučaju perzistencije bola, isti će da se registruje i 14 i 21 postoperativnog dana (Brajkovic i sar. 2014).

CBCT analiza

Primenom CBCT analize meriće se debiljina novoformiranog mekog i koštanog tkiva 2 i 4 meseca nakon ugradnje implantata i augmentacije primenom kolagene membrane. Merenje će biti urađeno u originalnom programu sa alatima namenjenim za linearno merenje (mm) od referentne tačke na implantu do nivoa koštanog ili mekog tkiva.

Takođe, CBCT analizom registrovaće se i potencijalni neželjeni efekti ili komplikacije, kao što je stepen resorpcije koštanog tkiva oko tela implantata i lokalizacija periimplantnog koštanog defekta (Fujita i sar. 2021).

Digitalna registracija mekog tkiva alveolarnog grebena

U cilju procene dimenzionih promena mekog tkiva alveolarnog grebena, koristiće se intraoralni skener (PrimeScan® Intraoral Scanner, Dentsply Sirona, SAD) neposredno nakon ugradnje implantata, a potom nakon 2 i 4 meseca postoperativno.

Digitalnim skeniranjem će se registrovati meko tkivo alveolarnog grebena na mestu ugrađenog implantata i primenjene regenerativne terapije. Širina zone skeniranja obuhvatala bi po dva susedna zuba agonista, bukalnu, okluzalnu i oralnu stranu alveolarnog grebena. Nakon preliminarne analize u programu CEREC CAD/CAM (PrimeScan® Intraoral Scanner, Dentsply Sirona, SAD), skenirani zapis bi se elektornski prosledio u program Exocad (Exocad® DentalCAD Software, Nemačka) za detaljnu analizu digitalnog zapisa za sledeće parametre praćenja promene volumena mekog tkiva sa bukalne površine: 1 – ukupan volumen (mm^3), 2 – srednja vrednost debljine mekog tkiva mernjem razdaljine između referentnih tačaka i površine mukoze (mm), 3 – linearne dimenzione promene u 7 tačaka na bukalnoj površini mukoze (mm). Digitalna analiza parametara bi se pratila u trenutku ugradnje implantata i augmentacije, drugog i četvrtog postoperativnog meseca (Tavelli i sar. 2024).

Foto protokol

Svi pacijenti bi se fotografisali prema standardnom foto protokolu pre, tokom i nakon hirurške terapije, kao i na kontrolnim pregledima 21. dana, 2 i 4 meseca nakon hirurške terapije.

LABORATORIJSKI PARAMETRI

Sva laboratorijska istraživanja biće sprovedena u Laboratoriji za bazična istraživanja Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za analizu laboratorijskih parametara uzimaće se distalni delovi materijal i novoformiranog tkiva dužine i debljine od 2 mm u trenutku postavljanja šrafa za zarastanje gingive, drugog ili četvrtog meseca nakon augmentacije grebena. Kvantitativna analiza će bit urađena sledećim signalnim molekulama: morfogenetski faktor kosti tip 2 (BMP-2), faktor rasta vaskularnog endotela (VEGF), osteokalcin, alkalna fosfataza, transkripcijoni faktor diferencijacije osteoblasta RUNX2, FOXO1 transkripcijoni faktor, vezujući protein P300.

Uzorci tkiva će se pripremiti postupcima: demineralizacije (1,2 M HCL na 4°C, tokom noći), ekstrakcije (6 M guanidin HCL+100 ml Tris+ 0,125 M EDTA, na 4°C, 72 sata) i precipitacije (aceton) proteina, pre kvantifikacije faktora ELISA metodom. U tu svrhu korišće se komercijalni ELISA kitovi: **BMP-2** Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA), LEGEND MAX® Human Uncarboxylated **Osteocalcin** (BioLegend, USA), Human **RUNX2** (Runt-Related Transcription Factor 2, Assay Genie, Republic of Korea), Human **Alkaline Phosphatase** / ALPL ELISA Kit (Assay Genie, Republic of Korea), Human **E1A Binding Protein P300** (EP300) ELISA Kit (Assay Genie), Human **FOXO1** (Forkhead Box Protein O1)ELISA Kit (Assay Genie), Human **VEGF** ELISA Kit (Biopeony Beijing Co., Beijing, China). Određivanje optičkih gustina rastvora radiće se na aparatu Multiskan EX (Thermo Fisher Scientific, Walthman, MA, USA).

STATISTIČKA ANALIZA

Veličina uzorka će biti je procenjena na osnovu snage studije (*power of study*), koja će biti određena statističkom analizom preliminarnih rezultata istraživanja osnovnih, primarnih ciljeva studije.

Rezultati će biti izraženi kao srednja vrednost $\pm$ standardna devijacija. Za analizu dobijenih razlika između ispitivanih grupa koristiće se statistički program (SPSS 10.0, SPSS, Chikago). Statistička značajnost biće određena parametrimskim ili neparametrimskim testovima sa nivoom značajnosti $p < 0,05$.

RIZICI

Prilikom hirurške terapije ugradnje implantata i augmentacije alveolarnog grebena primenom kolagenog matriksa postoji rizik intraoperativnog i/ili postoperativnog krvarenja u hirurškoj regiji, kao pojava bola i otoka nakon intervencije. Ovi rizici/komplikacije se ne razlikuju od istih koje se javljaju u okviru drugih hirurških procedura u ustima pacijenta, i zbrinjavaju se po jasno definisanom protokolu.

Rizik neuspeha oseointegracije implantata u očekivanom vremenskom periodu od 2 ili 4 meseca se dešava retko, od 2 do 5 % slučajeva, i biće detaljno naveden u obrazloženju istraživanja koji se daje pacijentu, sa jasno definisanim protokolom zbrinjavanja.

NAUČNI DOPRINOS I OPRAVDANOST ISTRAŽIVANJA

Iako je primena kolagenog matriksa poznata u regenerativnoj terapiji mekog tkiva, u dosadašnjoj literaturi nema podataka o značaju primene membrane sa ukrštenim kolagenom tip I, kako po pitanju uvećanja volumena periimplantnog mekog tkiva, tako i, posebno, sa aspekta osifikacije ove membrane i regeneracije koštanog tkiva u specifičnim indikacijama, kao što je terapija dehiscencija i fenestracija bukalne koštane lamele i njena konturna augmentacija, istovremeno sa ugradnjom implantata.

Ovo bi bila prva studija koja bi pokazala značaj ćelijskog mehanizma regeneracije, kako mekog, tako i koštanog tkiva, kvantifikacijom faktora rasta u novoformiranom mekom i koštanom tkivu, dobijenom iz strukture membrane sa ukrštenim kolagenom tip I. Takođe, randomizovana klinička studija koja bi dala i informacije da li i na koji način tehnika postavljanja membrane sa ukrštenim kolagenom tip I sa istovremenom

ugradnjom implantata, menja ukupni volumen gingive, njenu debljinu i poziciju, kao i zapreminu novoformiranog koštanog tkiva sa bukalne strane, primenom Primescan scanning digitalne i CBCT analize.

Isto tako, rezultati ove doktorske disertacije bi dali jasniji uvid i u kvalitet oporavka pacijenata nakon primene pomenutih augmentacionim procedura i kolagene membrane, imajući u vidu njihov uticaj na povećanje kvaliteta života u ranom postoperativnom oporavku pacijenata.

Rezultati ovog istraživanja bi mogli da daju smernice kliničarima za odabir tehnike augmentacije i izbor biomaterijala kod specifičnih indikacija, kao što su fenestracije, dehiscencije i konturiranje bukalne koštane lamele sa istovremenom augmentacijom mekog tkiva u implantologiji, u cilju postizanja što boljih rezultata lečenja pacijenata i postavljenja kliničkih terapijskih protokola.

ISTRAŽIVAČKI TIM:

1. Prof. dr Božidar Brković, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu.
2. Prof. dr Miroslav Andrić, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu.
3. Dr Dušan Janković, doktorant 2 godine doktorskih studija, Klinika za oralnu hirurgiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu.
4. Prof. dr Nataša Nikolić Jakoba, Klinika za parodontologiju, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu.
5. Prof. dr Jelena Roganović, Stomatološka farmakologija, Institutski predmeti, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu.
6. Prof. dr Aleksandra Milić Lemić, Klinika za stomatološku protetiku, Stomatološki fakultet, Univerzitet u Beogradu

LITERATURA

1. Atieh MA, Shah M, Hakam A, Alshaali S, Kasouha R, Tawse-Smith A i sar. Xenogenic collagen matrix versus free gingival graft for augmentating peri-implant keratinized mucosa around dental implants: a systematic review and meta-analysis. Clin Experiment Dent Res 2024;10:1-19.

2. Brajkovic D, Brkovic B, Milic M, Biočanin V, Kršljak E, Stojic D. Levobupivacaine vs bupivacaine for third molar surgery: quality of anaesthesia, postoperative analgesia and local vascular effects. *Clin Oral Invest* 2014;18:1481-1488.
3. Calciolari E, Corbella S, Gkraniias N, Vigano M, Sculean A, Donos N. Efficacy of biomaterials for lateral bone augmentation performed with guided bone regeneration. A network meta-analysis. *Periodontology 2000* 2023;93:77-106.
4. Canullo L, Pesce P, Antonacci D, Ravida A, Galli M, Khijmatgar Sh i sar. Soft tissue dimensional changes after alveolar ridge preservation using different sealing materials: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Oral Invest* 2022;26:13-39.
5. Couso-Queiruga E, Stuhr S, Tattan M, Chambrone L, Avila-Ortiz G. Post-extraction dimensional changes: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2021;48:127-145.
6. Donos N, Akcali A, Padhye N, Sculean A, Calciolari E. Bone regeneration in implant dentistry: Which are the factors affecting the clinical outcome? *Periodontology 2000*, 2023;93:26-55.
7. Fujita Y, Nakano T, Ono S, Shimomoto T, Mizuno K, Yatani H, Ishigaki S. CBCT analysis of the tissue thickness at immediate implant placement with contour augmentation in the maxillary anterior zone: a 1-year prospective clinical study. *Int J Impl Dent* 2021;7:1-9.
8. Hamdy A, Ibrahim SSA, Ghalwash D, Adel-Khattab D. Volumetric assessment of volume stable collagen matrix in maxillary single implant site development: a randomized controlled clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res* 2024;26:930-941.
9. Hammerle Ch, Jepsen K, Sailer I, Strasting M, Zeltner M, Cordaro L i sar. Efficacy of collagen matrix for soft tissue augmentation after implant placement compared to connective tissue grafts: a multicenter, noninferiority, randomized controlled trial. *Clin Oral Implant Res* 2023;34:999-1013.
10. Jensen SS, Aghaloo T, Jung R, Bertl K, Buser D, Chappuis V i sar. Group 1 ITI Consensus Report: The role of bone dimensions and soft tissue augmentation

- procedures on the stability of clinical, radiographic, and patient-reported outcomes of implant treatment. *Clin Oral Implant Res* 2023;34(Suppl.26):43-49.
11. Le BT, Borzabadi-Farahani A. Simultaneous implant placement and bone grafting with particulate mineralized allograft in sites with buccal wall defects, a three-year follow-up and review of literature. *J Cran Maxillofac Surg* 2014;42:552-559.
 12. Manfredini M, Poli PP, Guerrieri P, Beretta M, Maiorana C. The efficacy of of a porcine collagen matrix in keratinized mucosa width augmentation: a 10-year follow-up cloinical prospective study. *Int J Implant Dent* 2023;9:1-10.
 13. Marzadori M, Stefanini M, Mazzotti C, Ganz S, Sharma P, Zucchelli G. Soft tissue augmentation procedures in edentulous esthetic areas. *Periodontology* 2000 2018;77:111-122.
 14. Monje A, Rocuzzo A, Buser D, Wang HL. Influence of buccal bone wall thicknes on the peri-implant hard and soft tissue dimensional changes: a systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2023;34(Suppl.26):8-27.
 15. Nica C, Lin Z, Sculean A, Asparuhova MB. Adsorption and release of growth factors from four different porcine-derived collagen matrices. *Materials* 2020;13:1-20.
 16. OSSIX VOLUMAX – GLYMATRIX Technology in Brief,(n.d.)
 17. OSSIX VOLUMAX® Instructions for Use IFU-MKT.....
 18. Pesce P, Zubery Y, Goldlust A, Bayer Th, Abundo R, Canullo L. Ossification and bone regeneration in a canine GBR model, Part I: Thick vs Thin Glycated cross-linked collagen devices. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2023;38:801-810.
 19. Scheyer TE, McGuire MK. Evaluation of premature membrane exposure and early healing in guided bone regeneration of peri-implant dehiscence and fenestration defects with a slowly resorbing porcine collagen ribose cross-linked membrane: a consecutive case series. *Clin Adv Periodontics* 2015;5:165-170.
 20. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. *J Clin Periodontol* 2014;41:S6-S22.
 21. Severi M, Simonelli A, Farina R, Tu YK, Lan CH, Shih MC, Trombelli L. Effect of lateral bone augmentation procedures in correcting peri-implant bone dehiscence

- and fenestration defects: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2022;24:251-264.
22. Smidt A, Gutmacher Z, Sharon E. A nouveau collagen scaffold to simplify lateral augmentation of deficient ridges between natural teeth. *Quintessence Int* 2019;50:576-582.
23. Tabanella G, Viale M. Porcine cross-linked collagen matrix for peri-implant vertical soft tissue augmentation: a randomized prospective observational study. *J Funct Biomater* 2024;15:1-17.
24. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL i sar. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *J Periodontol* 2019;91:17-25.
25. Tavelli L, Barootchi S, Rodriguez MV, Meneghetti PC, Wang HL. Volumetric outcomes of peri-implant soft tissue augmentation with a xenogenic corss-linked collagen scaffold: a comparative clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2024;43:415-422.
26. Thoma DS, Gasser TJW, Hammerle Ch, Strauss FJ, Jung RE. Soft tissue augmentation with a volume-stable collagen matrix or an autogenous connective tissue graft at implant sites: five-year results of a randomized controlled trial post implant loading. *J Periodontol* 2023;94:230-243.
27. Wehner Ch, Bertl K, Durstberger G, Arnhart Ch, Rausch-Fan X, Stavropoulos A. Characteristics and frequency distribution of bone defect configurations in peri-implantitis lesions – A series of 193 cases. *Clin Implant Dent Relat Res* 2021;23:178-188.

PROTOKOL ISTRAŽIVANJA

Naziv doktorske disertacije: ĆELIJSKI I TKIVNI MEHANIZMI ZARASTANJA KOŠTANOG I MEKOG TKIVA NAKON AUGMENTACIJE ALVEOLARNOG GREBENA PRIMENOM MEMBRANE SA UKRŠTENIM KOLAGENOM TIP I

I) KLINIČKI PREGLED PACIJENTA:

Evidencijoni broj pacijenta: _____

br. kartona: _____

1. Demografski podaci:

Pol ☐ ☐ ☐ godine starosti _____ telesna masa (kg) _____

Pušač: ☐ ☐ DA (preko 10 cigareta)

DATUM HIRURGIJE: _____

Ugrađeni implantat dimenzije: _____

Pozicija implantata _____

Indikacija: 1. fenestracija 2. dehiscencija 3. tanka bukalna lamela 4. kontrola

Grupe: **I. 2 meseca zarastanja (20V)**

II. 4 meseca zarastanja (40V)

III. kontrolna grupa (K)

2. Preoperativna analiza:

CBCT analiza pre ugradnje implanta:

1. Širina alveolarnog grebena (na mestu ugradnje):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____ mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

10 mm bukalne visine _____ mm

Visina alveolarnog grebena _____ mm (2 mm do anatomske strukture na mestu ugradnje)

2. Širina mekog tkiva sa bukalne strane (od sredine dijametra implanta):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____ mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

10 mm bukalne visine _____ mm

Parodontološki pregled pacijenta (upisat i srednju vrednost svih merenja):

Dubina sondiranja VMZ _____ mm VMD _____ mm VDS _____ mm

OMZ _____ mm OMD _____ mm ODS _____ mm _____
mm

Indeks krvarenja gingive VMZ 0 1 VMD 0 1 VDS 0 1

OMZ 0 1 OMD 0 1 ODS 0 1 _____ %

Plak indeks VMZ 0 1 VMD 0 1 VDS 0 1

OMZ 0 1 OMD 0 1 ODS 0 1 _____ %

II) HIRUŠKA INTEREVENCIJA:

1. Skeniranje PrimeScan nakon ugradnje implanta (T0)

_____ datum skeniranja i naziv file

a. ukupan volumen _____ mm³

b. razdaljine između ref tačaka (na 2 mm udaljenosti) i površine mukoze (mm),

_____ 0 (0 mm)

_____ 1 (2 mm)

_____ 2 (4 mm)

_____ 3 (6 mm)

_____ 4 (8 mm)

_____ 5 (10 mm)

c. linearne dimenzione promene u 7 tačaka na 1 mm udaljenosti na bukalnoj površini mukoze (mm).

0

1

2

3

4

5

6

7

2. praćenje ranog zarastanja

7 dan

a. prisustvo dehiscencije NE DA _____ dan postoperativno

[illegible]

c. struktura gingive 1 – zrnasta 2 – glatka i krvavi na provokaciju

d. boja gingive 1 – ishemična 2 – hiperemična 3 – fiziološka prebojenost

e. neželjeni faktori 1- krvarenje 2 – gubitak materijala 3 – infekcija
4 – laceracija 5 – ulceronekrozna promena 6 – periimplantitis

f. VAS 0 _____ 100
mm

g. VRS : 1 - bez bola 2 - bol slabog intenziteta 3 - bol srednjeg intenziteta
4 - jak bol 5 - neizdrživ bol

14 dan

- a. prisustvo dehiscencije NE DA _____ dan postoperativno
- b. sekundarno zarastanje NE DA mezijo-distalno _____ mm
lateralno _____ mm
vreme zarastanja _____ dan
- c. struktura gingive 1 – zrnasta 2 – glatka i krvavi na provokaciju
- d. boja gingive 1 – ishemična 2 – hiperemična 3 – fiziološka prebojenost
- e. neželjeni faktori 1 - krvarenje 2 – gubitak materijala 3 – infekcija
4 – laceracija 5 – ulceronekrozna promena 6 – periimplantitis
- f. VAS 0 _____ 100
mm
- g. VRS : 1 - bez bola 2 - bol slabog intenziteta 3 - bol srednjeg intenziteta
4 - jak bol 5 - neizdrživ bol

21 dan

- a. prisustvo dehiscencije NE DA _____ dan postoperativno
- b. sekundarno zarastanje NE DA mezijo-distalno _____ mm
 lateralno _____ mm
 vreme zarastanja _____ dan
- c. struktura gingive 1 – zrnasta 2 – gladka l krvavi na provokaciju
- d. boja gingive 1 – ishemična 2 – hiperemična 3 – fiziološka prebojenost
- e. neželeni faktori 1- krvarenje 2 – gubitak materijala 3 – infekcija
 4 – laceracija 5 – ulceronekrozna promena 6 – periimplantitis
- f. VAS
0 _____
mm
- g. VRS : 1 - bez bola 2 - bol slabog intenziteta 3 - bol srednjeg intenziteta

4 - jak bol 5 - neizdrživ bol

III) 2 MESECA ZARASTANJE:

1. Skeniranje PrimeScan nakon ugradnje implanta (T1)

_____ datum skeniranja i naziv file

a. ukupan volumen _____ mm³

b. razdaljine između ref tačaka (na 2 mm udaljenosti) i površine mukoze (mm),

_____ 0 (0 mm)

_____ 1 (2 mm)

_____ 2 (4 mm)

_____ 3 (6 mm)

_____ 4 (8 mm)

_____ 5 (10 mm)

c. linearne dimenzije promene u 7 tačaka na 1 mm udaljenosti na bukalnoj površini mukoze (mm).

_____ 0

_____ 1

_____ 2

_____ 3

_____ 4

_____ 5

_____ 6

_____ 7

2. CBCT analiza 2 meseca zarastanja:

Širina alveolarnog grebena (na mestu ugradnje):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____ mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

10 mm bukalne visine _____ mm

Širina mekog tkiva sa bukalne strane (od sredine dijametra implantata):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____ mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

10 mm bukalne visine _____ mm

3. Uzimanje uzorka za laboratoriju DA NE

4. Praćenje kasnog zarastanja

- a. struktura gingive 1 – zrnasta 2 – glatka i krvari na provokaciju
- b. boja gingive 1 – ishemična 2 – hiperemična 3 – fiziološka prebojenost
- c. neželjeni faktori 1- krvarenje 2 – gubitak materijala 3 – infekcija
4 – laceracija 5 – ulceronekrozna promena 6 – periimplantitis
- d. VAS 0 _____ 100 mm
- e. VRS : 1 - bez bola 2 - bol slabog intenziteta 3 - bol srednjeg intenziteta
4 - jak bol 5 - neizdrživ bol

- f. CBCT periimplantni defekt kosti _____ lokalizacija
_____ visina
_____ širina
_____ dubina

IV) 4 MESECA ZARASTANJE:

1. Skeniranje PrimeScan nakon ugradnje implanta (T1)

_____ datum skeniranja i naziv file

- a. ukupan volumen _____ mm³
- b. razdaljine između ref tačaka (na 2 mm udaljenosti) i površine mukoze (mm),
_____ 0 (0 mm)
_____ 1 (2 mm)
_____ 2 (4 mm)
_____ 3 (6 mm)
_____ 4 (8 mm)
_____ 5 (10 mm)
- c. linearne dimenzije promene u 7 tačaka na 1 mm udaljenosti na bukalnoj površini mukoze (mm).
_____ 0
_____ 1
_____ 2
_____ 3
_____ 4
_____ 5

6

7

2. CBCT analiza 2 meseca zarastanja:

Širina alveolarnog grebena (na mestu ugradnje):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____ mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

10 mm bukalne visine _____ mm

Širina mekog tkiva sa bukalne strane (od sredine dijametra implantata):

0 mm bukalne visine _____ mm

2 mm bukalne visine _____ mm

4 mm bukalne visine _____mm

6 mm bukalne visine _____ mm

8 mm bukalne visine _____ mm

11 m bukalne visine _____mm

3. Uzimanje uzorka za laboratoriju DA NE

4. Praćenje kasnog zarastanja

- a. struktura gingive 1 – zrnasta 2 – glatka i krvavi na provokaciju
- b. boja gingive 1 – ishemična 2 – hiperemična 3 – fiziološka prebojenost
- c. neželjeni faktori 1- krvarenje 2 – gubitak materijala 3 – infekcija
- 4 – laceracija 5 – ulceronekrozna promena 6 – periimplantitis

d. VAS 0 _____ 100 mm

e. VRS : 1 - bez bola 2 - bol slabog intenziteta 3 - bol srednjeg intenziteta
4 - jak bol 5 - neizdrživ bol

f. CBCT periimplantni defekt kosti _____ lokalizacija
_____ visina
_____ širina
_____ dubina

V) LABORATORIJSKE ANALIZE:

Kvantifikacija signalnih molekula

Signalne molekule	grupe		
	2 meseca	4 meseca	kontrola
BMP-2			
VEGF			
Alkalna fosfataza			
RUNX2			
Osteokalcin			
P300			
FOX01			

OBAVEŠTENJE PACIJENTU

Poštovani, zamoljeni ste da dobrovoljno učestvujete u istraživanju u okviru izrade doktorske disertacije, pod nazivom ČELIJSKI I TKIVNI MEHANIZMI ZARASTANJA KOŠTANOG I MEKOG TKIVA NAKON AUGMENTACIJE ALVEOLARNOG GREBENA PRIMENOM MEMBRANE SA UKRŠTENIM KOLAGENOM TIP I, jer ste se javili radi terapije ugradnje implantata na Kliniku za oralnu hirurgiju, Stomatološkog fakulteta u Beogradu. Etički odbor Stomatološkog fakulteta Univerziteta u Beogradu odobrio je sprovođenje ovog istraživanja.

Ugradnja implantata se radi sa ciljem izrade protetskog rada na njima, kako bi pacijent imao fiksni protetski rad u ustima, koji se ne skida. Da bi implantati mogli da se ugrade u koštano tkivo, neophodno je da ono ima dovoljnu visinu i širinu. Nekada, iako postoji dovoljna širina kosti za ugradnju implantata, dešava se da je debljina kosti sa njegove spoljašnje strane, koja se zove bukalna površina, značajno istanjena i njena debljina nekada je i ispod 1,5 mm. Takođe, prilikom ugradnje implanta i rada sa svrdlimo kojiima se prepariše ležište implantata, dolazi do malih perforacija bukalne lamele, koje se zovu fenestracije i dehiscencije.

Da bi ugrađeni implantati imali visok stepen uspešnosti i bili dugoročno terapijsko rešenje za Vas, neophodno je uraditi terapijski postupak augmentacije bukalne kosti, neposredno nakon postavljanja implantata, ako se na njoj uoče fenestracije, dehiscencije ili je ona značajno istanjena, ispod 1,5 mm debljine.

U ove svrhe se koriste materijali koji dovode do regeneracije, zarastanja kosti i mekog tkiva, gingive, oko implantata, već duži niz godina. Kod Vas bi se koristio materijal koji je po svom sastavu umreženi kolagen tip I, u vidu membrane koja se postavlja preko koštanih defekata i ušiva zajedno sa postavljenim implantatom. Naziv materijala je Ossix Volumax (proizvođač kompanija Dentsply Sirona, SAD) i registrovan je od Agencije za lekove i medicinska sredstva za korišćenje u R. Srbiji.

U stručnoj relevantnoj literaturi, koja se koristi za naučni rad na Stomatološkom fakultetu u Beogradu, postoje sledeći objavljeni podaci o materijalu i hirurškoj tehnici koja bi se kod Vas radila. Do sadašnja ispitivanja su pokazala uspešno zarastanje mekog tkiva alveolarnog grebena, povećavanjem njegovog volumena u zoni izrade protetskog rada na implantima (Smidt i sar 2019, Tavelli i sar. 2024). Autori navode jednostavnost kliničke procedure konturiranja alveolarnog grebena, bez dodatnih hirurških postupaka uzimanja mekotkivnog autotransplantata, kolagenim materijalom koji se može postaviti u više slojeva, koji kada je eksponiran može da epitelizira (Smith i sar. 2019, Marzadori i sar. 2018, Scheyer i sar. 2015). U prilog ovome idu i komparativna *In vitro* istraživanja, koja su pokazala značajno povećanje faktora rasta i diferencijacije 5 (GDF-5, *growth and differentiation factor-5*) za 90%, u strukturi ukrštanog kolagena, u opservacionom periodu zarastanja od 13 dana (Nica i sar. 2020). Istraživanja su, takođe pokazala i značajnu osifikaciju i mineralizaciju samog matriksa u regenerativnoj terapiji defekata kosti alveolarnog grebena (Pesce i sar. 2024). U dosadašnjoj literaturi nema jasnih podataka o ćelijskim efektima regeneracije mekog, a posebno koštanog tkiva, nakon primene membrane sa ukrštenim kolagenom tip I, u regenerativnoj terapiji fenestracija, dehiscencija i konturnih augmentacija bukalne koštane lamele, istovremeno sa ugradnjom implantata, što bi bio slučaj sa koštanim grebenom kod Vas.

Operacija bi se izvela u uslovima lokalne infiltracione anestezije na mestu ugradnje implanta, a sama bezbolna hirurška procedura bi se uradila na standardni način, kako je propisano protokolom rada za ovu vrstu intervencije. Konci bi se ukonili 14 dana nakon intervencije. Vama bi bili ordinirani antibiotici pre operacije, kao i nakon nje, dali bi smo Vam terapiju i uputstva za smanjenje otoka i bola. Operativna regija bi se kod Vas pratila redovno, na zakazanim kontrolnim pregledima, kao i u definisanim vremenskim intervalima od 7, 14, 21 dana, 2 i 4 meseca, radi praćenja rezultata istraživanja.

Kod Vas bi se radili kontrolni rendgen snimci pre ugradnje implantata, radi planiranja njegove pozicije i dimenzija, potom 2 ili 4 meseca, radi praćenja postignutog rezultata. Takođe bi se u istim intervalima radilo i skeniranje mesta ugrađenog implantata, standardnim intraoralnim skenerom, koji snima debljinu vaše gingive, i ne prouzrokuje nikakva štetna zračenja, kako bi smo pratili uspešnost zarastanja i stvaranja Vaše nove kosti i gingive.

Mogući neželjeni efekti bi mogli da budu nesrastanje implantata, a što se retko dešava (od 2 do 5% slučajeva), retko se javlja infekcija na mestu operacije, usporeno zarastanje, kao i krvarenje u prvih nekoliko dana nakon operacije. Ovi neželjeni efekti se zbrinjavaju po standardnom protokolu lečenja.

Pre u toku i nakon operacije na kontrolnim pregledima, radiće se i fotografisanje operativne regije prema standardnom foto protokolu radi praćenja rezultata zarastanja i uspešnosti preduzete terapije.

Vi možete u bilo kom trenutku odustati od učestvovanja u istraživanju i to neće uticati na dalje lečenje.

Ukoliko budete imali bilo kakave tegobe ili pitanja posle urađene intervencije, obratićete se Prof. dr Božidaru Brković (tel: 011 2685 824 Klinika za oralnu hirurgiju), ili u svakom trenutku dežurnom lekaru na Klinici za oralnu hirurgiju.

Očekivana korist od istraživanja

Kako u dosadašnjoj literaturi ima malo podataka o uspešnosti primene Ossix Volumax materijala u regeneraciji i zarastanju mekog tkiva, a posebno u regeneraciji koštanog tkiva, poseban značaj ovog istraživanja bi bio upravo u praćenju uspeha podebljavanja i zarastanja koštanih defekata oko ugrađenog implantata. Značaj ovog istraživanja bi, takođe bio i u činjenici da bi smo dobili informacije na koji način i u k om vremenu možemo da očekujemo uspešno zarastanje kosti i gingive. Stoga, rezultati ovog istraživanja bi mogli da daju smernice i protokole koje bi smo mogli da primenjujemo kod pacijenata kod kojih u toku ugradnje implantata nedostaje dovoljno koštanog i mekog tkiva za dugoročni uspeh lečenja i protetskog zbrinjavanja.

Učestvovanje u studiji je dobrovoljno.

Učestvovanje u ovoj studiji je na dobrovoljnoj bazi i ne podrazumeva ni materijalnu nadoknadu. Materijalni troškovi hirurške terapije biće redukovani i snosiće ih sami pacijenti. Pacijent može odustati ili izaći iz studije u bilo koje vreme.

Dokumentacija o pacijentu

Dokumentacija o pacijentu je poverljiva. Direktan uvid u medicinsku dokumentaciju će imati samo glavni istraživač.

SAGLASNOST PACIJENTA ZA UČEŠĆE U KLINIČKOJ STUDIJI

Ime i prezime: _____ Broj kartona: _____

(štampanim slovima)

Pročitao-la sam i razumeo-la obaveštenje i imao-la sam dovoljno vremena da razmislim o učešću u istraživanju pod nazivom „ČELIJSKI I TKIVNI MEHANIZMI ZARASTANJA KOŠTANOG I MEKOG TKIVA NAKON AUGMENTACIJE ALVEOLARNOG GREBENA PRIMENOM MEMBRANE SA UKRŠTENIM KOLAGENOM TIP I“. Detaljno mi je objašnjen tok i značaj ovog istraživanja i zadovoljan-a sam dobijenim odgovorima i objašnjenjima na sva moja pitanja. Upoznat-a sam sa nelagodnostima i mogućim komplikacijama u toku i nakon intervencije, kao i mogućnošću da se one jave. Upoznat-a sam da je moguće da se učešće u istraživanju prekine u bilo kom trenutku, na moj zahtev ili na zahtev lekara istraživača, i da moja odluka neće uticati na neophodnu terapiju i time neću biti uskraćen- a svojih zakonskih prava kao pacijent.

Prihvatam predloženi postupak i potvrđujem da sam, u skladu sa svojim saznanjima, upoznao-la nadležnog lekara sa svojim zdravstvenim stanjem.

Učestvovanjem u istraživanju ne ostvarujem nikakvu ličnu niti materijalnu korist. Dajem svoj pristanak za učešće u predloženom kliničkom istraživanju i odobravam upotrebu i objavljivanje informacija i fotografija u vezi sa ovim istraživanjem.

Datum _____ god.

(potpis pacijenta)

(potpis lekara)

На основу члана 53. Статута Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно научно веће Стоматолошког факултета, на електронској седници одржаној 26.05.2026. године, донело је следећу

О Д Л У К У

Именује се комисија за оцену предлога теме докторске дисертације **др Душана Јанковића**, под називом „**Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I**“, у саставу:

- проф. др Мирослав Андрић, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Јелена Рогановић, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Наташа Николић Јакоба, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Александра Милић Лемић, редовни професор, Стоматолошки факултет у Београду
- проф. др Бранислав Бајкин, редовни професор, Медицински факултет у Новом Саду

Образложење

Комисија за научно-истраживачки рад, на иницијативу одговарајуће катедре, утврдила је предлог састава комисије, а Наставно научно веће је одлучило као у диспозитиву.

Одлуку доставити: Кандидату, Комисији (5), Одсеку за наставу, Већу и Писарници.

Шеф
Административно-кадровског
одсека
Николија Мартић

Декан
Стоматолошког
факултета
проф. др Војкан Лазић

Наставно-научном већу
Стоматолошког факултета
Универзитета у Београду

Одлуком Научно-наставног већа Стоматолошког факултета, Универзитета у Београду, која је донета на редовној седници у школској 2025/2026, одржаној **26.05.2026.** године, према члану 53. Статута Стоматолошког факултета, Универзитета у Београду именована је комисија за оцену предлога теме докторске дисертације др Душана Јанковића, под називом **„Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I“** у следећем саставу:

- 1. Проф. др Мирослав Андрић**
редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.
- 2. Проф. др Јелена Рогановић**
редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.
- 3. Проф. др Наташа Николић Јакоба**
редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.
- 4. Проф. др Александра Милић Лемић**
редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.
- 5. Проф. др Бранислав Бајкин**
редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.

ИЗВЕШТАЈ КОМИСИЈЕ

ЗА ОЦЕНУ ПРЕДЛОГА ТЕМЕ ДОКТОРСKE ДИСЕРТАЦИЈЕ

1. БИОГРАФИЈА КАНДИДАТА

Др Душан Јанковић, рођен 19.09.1994. године у Београду, где је завршио основну и средњу школу као носилац Вукове дипломе. Стоматолошки факултет Унвиерзитета у Београду, уписао је 2013 године, а дипломирао 2019 године са просечном оценом 8,05.

Након положеног стручног испита, уписује докторске студије на Универзитету Унион, студијски програм пословни менаџмент, и 2025 године брани докторску дисертацију на тему лидерства у управљању малим и средњим предузећима. Специјалистичке студије из области оралне хирургије, уписује 2022 године на Стоматолошком факултету Универзитета у Београду, где 2025 године стиче звање специјалисте оралне хирургије.

Школске 2023/2024 године уписује Докторске академске студије на Стоматолошком факултету, Универзитета у Београду. Тренутно је студент докторских студије треће године са просечном оценом 10.0. Говори енглески језик. Усмену презентацију из области регенеративне терапије коштаног и меког ткива, одржао је на годишњем конгресу Удружења оралних хирурга и имплантолога Србије 2025 године.

По завршетку Стоматолошког факултета запослио се у приватној стоматолошкој ординацији, где и данас ради.

2. ОБРАЗЛОЖЕЊЕ ИСТРАЖИВАЊА

2.1. Научна област

Истраживања у оквиру предложене теме докторске дисертације др Душана Јанковића, изводиће се у области базичних и клиничких стоматолошких наука, на Клиници за оралну хирургију и у Лабораторији за базична истраживања Стоматолошког факултета, Универзитета у Београду.

2.2. Увод

Димензионе промене ткива након екстракције зуба резултирају значајном редукцијом иницијалне запремине алвеоларног гребена, услед хоризонталне и вертикалне ресорпције коштаног ткива (Couso-Queiruga и сар. 2021), и значајним смањењем волумена меког ткива и ширине кератинизоване гингиве (Canullo и сар. 2022). С тим у вези, и поред постизања примарне стабилности имплантата, поступак уградње имплантата често је праћен

процедурама аугментације кости и меког ткива, посебно када је у питању неадекватна ширина алвеоларног гребена мања од 1,5 мм (Jensen и сар. 2023), као и појаве фенестрација и дехисценција коштане ламеле око тела имплантата, што, такође, представља узрок накнадних ресорпција букалне коштане ламеле, посебно од тренутка оптерећења имплантата протетском рехабилитацијом пацијента (Wehner и сар. 2020, Monje и сар. 2022).

Клиничка испитивања су показала висок степен успешности регенеративне терапије истањене букалне коштане ламеле, њеног недостатка, као и појаве дехисценција и фенестрација, чији третман се изводи истовремено са уградњом импланта (Le и сар. 2014, Monje и сар. 2022), чиме се смањује ризик од колапса букалне коштане ламеле и меког ткива (Monje и сар. 2022). Скорашњи радови су показали потпуно коштаном зарастање фенестрација и дехисценција применом регенеративне терапије (Severi и сар. 2021), као и значајно повећање хоризонталне димензије алвеоларног гребена, односно дебљине меког ткива и ширине кератинизоване гингиве након примене колагеног матрикса (Tabanella и сар. 2024),

Како би колагени матрикс показао успешнији регенеративни терапијски потенцијал, указано је на чињеницу да материјал може да има и чвршћу, умрежену структуру, у којој се дуже задржавају ћелијски и ткивни елементи у току регенерације ткива (Sowbhagya и сар. 2024). Укрштањем колагених влакана тип I применом шећера рибозе постиже се тзв. *cross-link* структура, Glymatrix технолошким процесом (Ossix Volumax®-Glymatix™ Dentsply Сирона, SAD). Овим фармаколошким процесом, постиже се висок степен безбедности примене колагене, који поред своје биокompatбилности, аtherенције за биолошка ткива, хидрофилности, показује и значајан регенеративни потенцијал (Tavelli и сар. 2019). Досадашња клиничка испитивања су показала успешну репарацију меког ткива алвеоларног гребена, повећавањем његовог волумена у зони дефинисања излазног профила имплантата (Smith и сар 2019, Tavelli и сар. 2024). Аутори наводе једноставност клиничке процедуре контурирања алвеоларног гребена, без додатних хируршких поступака узимања мекоткивног аутотрансплантата, колагеним материјалом који се може поставити у више слојева, који када је експониран може да епителизира (Smith и сар. 2019, Marzadori и сар. 2018, Scheyer и сар. 2015). У прилог овоме иду и компаративна *Ин vitro* истраживања, која су показала значајно повећање фактора раста и диференцијације 5 (GDF-5, *growth and*

differentiation фактор-5) за 90%, у структури укрштаног колагена, у опсервацијоном периоду зрастања од 13 дана, у односу на матрикс са неукрштеним колагеним влакнима и дермалним, ацелуларним матриксом (Nica и сар. 2020). Имајући у виду поменути значајан пораст фактора раста, као и процеса диференцијације ћелија регенерације, матрикси са укршено повезаним колагеним влакнима показују и одређени степен осификације. Тако на пример, истраживања на анималном моделу су показала значајну осификацију и минерализацију самог матрикса у регенеративној терапији L-shape дефеката кости алвеоларног гребена (Pesce и сар. 2024).

На основу анализе предмета истраживања коју је кандидат приложио установљено је да је описана научна проблематика актуелна. У досадашњој литератури нема података о ћелијским ефектима регенерације меког, а посебно коштаног ткива, након примене мембране са укрштеним колагеном тип I, у регенеративној терапији фенестрација, дехисценција и контурних аугментација букалне коштане ламеле, истовремено са уградњом имплантата. Такође, праћење ткивних механизма регенерације меког и коштаног ткива, до сада у литератури није показало контролисане и систематизоване резултате коришћењем Primescan дигиталног програма скенирања и софтверске анализе параметара регенерације меког ткива, као и њихове корелације са клиничком анализом.

Сматрамо да је све наведено послужило као адекватна основа за постављање радне хипотезе и циљева истраживања.

2.3 Радна хипотеза

2.3.1. Ниво концентрације сигналних молекула BMP-2, VEGF, остеокалцин, алкална фосфатаза, RUNX2, FOXO1, P300 у коштаном и меком ткиву је значајно повећан у 2 месецу осеоинтеграције након примене мембране са укрштеним колагеном I.

2.3.3. Волумен меког ткива са букалне стране алвеоларног гребена је значајно повећана 2 месеца након примене мембране са укрштеним колагеном I.

2.4 Циљеви истраживања

2.4.1. Одредити концентрацију сигналних молекула у узорцима новоформираног коштаног и меког ткива (BMP-2, VEGF, остеокалцин, алкална фосфатаза, RUNX2, FOXO1, P300), 2 и 4 месеца регенерације танке букалне коштане ламеле, фенестрације и дехисценције букалне кости у току уградње имплантата.

2.4.2. Компаративном анализом утврдити да ли постоји разлика у концентрацији испитиваних регулаторних фактора у поменутих опсервационим интервалима.

2.4.3. Одредити и компаративно анализирати промене запремине меког ткива са букалне стране алвеоларног гребена у поменутих опсервационим интервалима, дигиталним записом и софтверском анализом података.

2.4.4. Испитати и компаративно анализирати вредности клиничких параметара зарастања коштаног и меког ткива, постоперативног морбидитета и нежељних ефеката, 2 и 4 месеца регенерације ткива.

2.4.5. Утврдити да ли постоји корелација између концентрација испитиваних фактора и клиничких параметара зарастања коштаног и меког ткива, у току 2 и 4 месеца осеоинтеграције имплантата.

2.5 Научни допринос

Иако је примена колагеног матрикса позната у регенеративној терапији меког ткива, у досадашњој литератури нема података о значају примене мембране са укрштеним колагеном тип I, како по питању увећања волумена периимплантног меког ткива, тако и, посебно, са аспекта осификације ове мембране и регенерације коштаног ткива у специфичним индикацијама, као што је терапија дехисценција и фенестрација букалне коштане ламеле и њена контурна аугментација, истовремено са уградњом имплантата.

Ово би била прва студија која би показала значај ћелијског механизма регенерације, како меког, тако и коштаног ткива, квантификацијом фактора раста у новоформираном меком и коштаном ткиву, добијеном из структуре мембране са укрштеним колагеном тип I.

Такође, рандомизована клиничка студија би дала и информације да ли и на који начин техника постављања мембране са укрштеним колагеном тип I са истовременом уградњом имплантата међа укупни волумен гингиве, њену дебљину и позицију, као и запремину новоформираног коштаног ткива са букалне стране, применом Primescan scanning дигиталне анализе.

Научни допринос ове дисертације се огледа и у чињеници давања смерница клиничарима за одабир технике аугментације и избор биоматеријала код специфичних индикација, као што су фенестрације, дехисценције и контурирање букалне коштане ламеле са истовременом аугментацијом меког ткива у имплантологији, у циљу постизања што бољих резултата лечења пацијената и постављења клиничких терапијских протокола.

2.6 Очекивани резултати

Очекивани резултати овог истраживања требало би да омогуће детаљнији и прецизнији увид у ткивне и ћелијске механизме регенерације кости и меког ткива након уградње имплантата са присутним танким коштаном зидом, или присутном фенестрацијом и дехисценцијом кости. Имајући у виду динамику промене концентрација кључних сигналних молекула у различитим временским интервалима регенерације, посебна научна вредност огледа се у могућности корелације њиховог биолошког потенцијала у току регенеративне терапије са оптималним временским оквиром осеоинтеграције имплантата. С тим у вези, добијени резултати могу да представљају основу и за дефинисање клиничке процене избора најповољнијег хируршког метода и избора материјала за специфичне индикације у току уградње имплантата.

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

3.1 Клинички део

У студију би били укључени здрави пацијенти (ASA I калсификација) са укупно 90 процедура аугментације са истовременом уградњом имплантата, на Клиници за оралну хирургију Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, ради регенеративне терапије фенестрација, дехисценција и контруне аугментације танке букалне коштане ламеле, по дефинисаним критеријума за укључивање у студију (<http://vvv.consort-statement.org/>), као што су касна уградња имплантата, могућност постизања примарне стабилности имплантата, димензија резидуалног алвеоларног гребена за уградњу имплантата ширине ≥ 5 mm, висине ≥ 12 mm, дијагностикована фенестрација, дехисценција букалне коштане ламеле величине ≤ 3 mm и/или дебљина букалне коштане ламеле $\leq 1,5$ mm, плак индекс (ПИ) и крварење гингиве на провокацију (КНП) $< 15\%$ и дубина сондирања (ДС) < 3 mm. Клиничка студија ће да буде проспективна, контролисана, рандомизована, једнострукослепа студија, код које ће пацијенти бити подељени у три групе, две студијске и једну контролну групу:

- Студијска група - 2 месеца зарастања (аугментација Ossix Volumax + имплант) n=30
- Студијска група - 4 месеца зарастања (аугментација Ossix Volumax + имплант) n=30
- Контролна група (имплант) n=30.

У студијској групи, параметри истраживања ће се пратити другог и четвртог месеца осеоинтеграције, а контролну групу чиниће пацијенти са довољном ширином букалне коштане ламеле ($\geq 1,5$ mm) око имплнтата, без фенестрација и дехисценција кости. Период праћења параметара у контролној групи ће бити два месеца. Рандомизација по групама ће бити спроведена након уградње имплантата AstraTech TX[®] (Dentsply Sirona, САД), дијаметра 4,0 или 3.5 mm, дужине 9 или 11 mm у горњој или доњој вилици.

Клиничким прегледом регистроваће се пародонтолошки параметри дубине сондирања, индекс крварења гингиве и плак индекс преосталих зуба и преоперативна анализа СВСТ-а,

ради дефинисања критеријума укључивања у студију, преимплантолошке припреме и протокола хируршке интервенције. У току уградње имплантата, урадиће се аугментација алвеоларног гребена са букалне стране, у случају да су присутне индикације за укључивање пацијената у експерименталну групу, постављањем мембране са укрштеним колагеном тип I (Ossix Volumax[®], Dentsply Sirona, САД). Код свих пацијената ће се пратити период растања од 2 или 4 месеца, сходно опсервацијоној групи, када ће се отварањем оперативне регије узети исечак коштаног и меког ткива на месту примене материјала за аугментацију због постављања капице за растање гингиве.

У периоду осеоинтеграције пратиће се рани и касни клинички параметри квалитета растања ране, евалуације постоперативног бола, као и контролни радиолошки налаз 2 или 4 месеца растања.

У циљу процене димензионих промена меког ткива алвеоларног гребена, користиће се интраорални скенер (PrimeScan[®] Intraoral Scanner, Dentsply Sirona, САД) непосредно након уградње имплантата, а потом након 2 и 4 месеца постоперативно. Дигиталним скенирањем ће се регистровати меко ткиво алвеоларног гребена на месту уграђеног имплантата и примењене регенеративне терапије. Ширина зоне скенирања обухватала би по два суседна зуба агониста, букалну, оклузалну и оралну страну алвеоларног гребена. Након прелиминарне анализе у програму CEREC CAD/CAM (PrimeScan[®] Intraoral Scanner, Dentsply Сирона, САД), скенирани запис би се електронски проследио у програм Exocad (Exocad[®] Software, Немачка) за детаљну анализу дигиталног записа за следеће параметре праћења промене волумена меког ткива са букалне површине: 1 – укупан волумен (mm³), 2 – средња вредност дебљине меког ткива мерњем раздаљине између референтних тачака и површине мукозе (mm), 3 – линеарне димензионе промене у 7 тачака на букалној површини мукозе (mm). Дигитална анализа параметара би се пратила у тренутку уградње имплантата и аугментације, другог и четвртог постоперативног месеца.

3.2 Лабораторијски део

Сва лабораторијска истраживања биће спроведена у Лабораторији за базична истраживања Стоматолошког факултета Универзитета у Београду. За анализу

лабораторијских параметара узимаће се дистални делови материјал и новоформираног ткива дужине и дебљине од 2 mm у тренутку постављања шрафа за зарастање гингиве, другог или четвртог месеца након аугментације гребена. Квантитативна анализа ће бити урађена следећим сигналним молекулама: морфогенетски фактор кости тип 2 (BMP-2), фактор раста васкуларног ендотела (VEGF), остеокалцин, алкална фосфатаза, транскрипцијони фактор диференцијације остеобласта RUNX2, FOXO1 transkripcijoni фактор, везујући протеин P300. Узорци ткива ће се припремити поступцима: деминерализације (1,2 M HCl на 4°C, током ноћи), екстракције (6 M гуанидин HCl+100 мл Трис+ 0,125 M ЕДТА, на 4°C, 72 сата) и преципитације (ацетон) протеина, пре квантификације фактора ЕЛИСА методом. У ту сврху користиће се комерцијални ЕЛИСА китови: BMP-2 Quantikine ELISA Kit (R&D Systems, USA), LEGEND MAX® Human Uncarboxylated Osteocalcin (BioLegend, USA), Human RUNX2 (Runt-Related Transcription Factor 2, Assay Genie, Republic of Korea), Human Alkaline Phosphatase / ALPL ELISA Kit (Assay Genie, Republic of Korea), Human E1A Binding Protein P300 (EP300) ELISA Kit (Assay Genie), Human FOXO1 (Forkhead Box Protein O1)ELISA Kit (Assay Genie), Human VEGF ELISA Kit (Biopeony Beijing Co., Beijing, China). Одређивање оптичких густина раствора радиће се на апарату Мултискан EX (Thermo Фисхер Сциентифиц, Waltham, MA, USA).

3.3 Статистичка анализа

Величина узорка ће бити је процењена на основу снаге студије (*power of study*), која ће бити одређена статистичком анализом прелиминарних резултата истраживања. На основу пилот-анализе концентрација BMP2 у коштаном ткиву и дебљине букалне гингиве меене софтверском анализом, спроведене ANOVA тестом, процениће се снага студије ($f = 0,49$) и прорачун броја испитаника за постизање статистичке снаге од 75% при нивоу значајности $\alpha = 0,10$.

Резултати ће бити изражени као средња вредност $\pm$ стандардна девијација. За анализу добијених разлика између испитиваних група користиће се статистички програм (SPSS 10.0, SPSS, Chikago). Статистичка значајност биће одређена параметриским или непараметриским тестовима са нивоом значајности $p < 0,05$. За анализу категоријалних

варијабли користиће се χ^2 тест. За процену разлика између посматраних група примењиваће се једнофакторска ANOVA или одговарајући непараметарски тест, док ће се Mann–Whitney тест користити за поређење две групе/два параметра. Мултиваријантна регресиона анализа биће примењена ради утврђивања утицаја карактеристика испитаника на вредности испитиваних параметара.

На основу анализе предложеног Материјала и Метода истраживања, комисија сматра да је предочена методологија релевантна за анализу дефинисаног научног проблема савременим приступом, те самим тим у потпуности одговара предмету истраживања.

4 ЛИТЕРАТУРА ОД ЗНАЧАЈА ЗА ИСТРАЖИВАЊЕ

1. Canullo L, Pesce P, Antonacci D, Ravidà A, Galli M, Khijmatgar Sh i sar. Soft tissue dimensional changes after alveolar ridge preservation using different sealing materials: a systematic review and network meta-analysis. Clin Oral Invest 2022;26:13-39.
2. Couso-Queiruga E, Stuhr S, Tattan M, Chambrone L, Avila-Ortiz G. Post-extraction dimensional changes: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol 2021;48:127-145.
3. Jensen SS, Aghaloo T, Jung R, Bertl K, Buser D, Chappuis V i sar. Group 1 ITI Consensus Report: The role of bone dimensions and soft tissue augmentation procedures on the stability of clinical, radiographic, and patient-reported outcomes of implant treatment. Clin Oral Implant Res 2023;34(Suppl.26):43-49.
4. Le BT, Borzabadi-Farahani A. Simultaneous implant placement and bone grafting with particulate mineralized allograft in sites with buccal wall defects, a three-year follow-up and review of literature. J Cran Maxillofac Surg 2014;42:552-559.
5. Marzadori M, Stefanini M, Mazzotti C, Ganz S, Sharma P, Zucchelli G. Soft tissue augmentation procedures in edentulous esthetic areas. Periodontology 2000 2018;77:111-122.
6. Monje A, Roccuzzo A, Buser D, Wang HL. Influence of buccal bone wall thicknes on the peri-implant hard and soft tissue dimensional changes: a systematic review. Clin Oral Impl Res 2023;34(Suppl.26):8-27.

7. Nica C, Lin Z, Sculean A, Asparuhova MB. Adsorption and release of growth factors from four different porcine-derived collagen matrices. *Materials* 2020;13:1-20.
8. Pesce P, Zubery Y, Goldlust A, Bayer Th, Abundo R, Canullo L. Ossification and bone regeneration in a canine GBR model, Part I: Thick vs Thin Glycated cross-linked collagen devices. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2023;38:801-810.
9. Scheyer TE, McGuire MK. Evaluation of premature membrane exposure and early healing in guided bone regeneration of peri-implant dehiscence and fenestration defects with a slowly resorbing porcine collagen ribose cross-linked membrane: a consecutive case series. *Clin Adv Periodontics* 2015;5:165-170.
10. Severi M, Simonelli A, Farina R, Tu YK, Lan CH, Shih MC, Trombelli L. Effect of lateral bone augmentation procedures in correcting peri-implant bone dehiscence and fenestration defects: A systematic review and network meta-analysis. *Clin Implant Dent Relat Res* 2022;24:251-264.
11. Smidt A, Gutmacher Z, Sharon E. A nouveau collagen scaffold to simplify lateral augmentation of deficient ridges between natural teeth. *Quintessence Int* 2019;50:576-582.
12. Sowbhagya R, Muktha H, Ramakrishnaiah TN, Surendra AS, Sushma SM, Tejaswini C. Collagen as the extracellular matrix biomaterials in the arena of medical sciences. *Tissue Cell*. 2024 Oct;90:102497
13. Tabanella G, Viale M. Porcine cross-linked collagen matrix for peri-implant vertical soft tissue augmentation: a randomized prospective observational study. *J Funct Biomater* 2024;15:1-17.
14. Tavelli L, McGuire MK, Zucchelli G, Rasperini G, Feinberg SE, Wang HL i sar. Extracellular matrix-based scaffolding technologies for periodontal and peri-implant soft tissue regeneration. *J Periodontol* 2019;91:17-25.
15. Tavelli L, Barootchi S, Rodriguez MV, Meneghetti PC, Wang HL. Volumetric outcomes of peri-implant soft tissue augmentation with a xenogenic corss-linked collagen scaffold: a comparative clinical study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2024;43:415-422.
16. Wehner Ch, Bertl K, Durstberger G, Arnhart Ch, Rausch-Fan X, Stavropoulos A. Characteristics and frequency distribution of bone defect configurations in peri-

implantitis lesions – A series of 193 cases. Clin Implant Dent Relat Res 2021;23:178-188.

Литература коју је кандидат користио приликом анализе научног проблема пружа одговарајуће информације о значају анализе утицаја сигналних молекула у зарастању коштаних дефеката, као и механизмима осеоинтеграције имплантата. Такође, избор литературе даје релевантан научни увид у клиничке параметре од значаја за израду докторске дисертације.

5. ЗАКЉУЧАК

Анализом достављене документације кандидата, у оквиру које је описан научни проблем и значај истраживања, дата методологија научног рада, постављени очекивани резултати истраживања и релевантна литература, комисија сматра да је тема **„Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I“** подобна за израду докторске дисертације, имајући у виду значај дефинисања регулаторних механизма осеоинтеграције имплантата, у специфичним условима регенерације коштаног и меког ткива, применом терапијских поступака аугментације.

Комисија сматра да ће наведена сазнања унапредити терапијски протокол имплантолошке рехабилитације пацијената и постизање најоптималнијег нивоа квалитета регенерације периимплантног ткива. Постављена радна хипотеза и циљеви истраживања одговарају предмету истраживања и у складу су са јасно дефинисаном научном идејом. Методолошки поступак истраживања, подељен у клинички и лабораторијски део, јасно сублимира повезаност свих параметара праћења, тако да је материјал и метод адекватно осмишљен, и у складу је са постављеним циљевима и савременом литературом.

На основу важећих прописа Закона о Универзитету и Статута Универзитета у Београду, кандидат др Душан Јанковић испуњава све услове за одобрење теме у оквиру израде докторске дисертације. На основу наведеног, комисија предлаже Наставно – научном већу Стоматолошког факултета у Београду да прихвати и одобри тему др Душана Јанковића под

називом „Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I“ у оквиру израде докторске дисертације.

За ментора докторске дисертације предлаже се **проф. др Божидар Брковић**.

У Београду, 09.06. 2026.

Чланови комисије:

Проф. др Мирослав Андрић

редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

Проф. др Јелена Рогановић

редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

Проф. др Наташа Николић Јакоба

редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

Проф. др Александра Милић Лемић

редовни професор, Стоматолошки факултет, Универзитет у Београду.

Проф. др Бранислав Бајкин

редовни професор, Медицински факултет, Универзитет у Новом Саду.

На основу члана 53. Статута Стоматолошког факултета Универзитета у Београду, Наставно научно веће Стоматолошког факултета, на седници одржаној 23.06.2026. године, донело је следећу

О Д Л У К У

Усваја се позитиван извештај стручне комисије за оцену предлога теме докторске дисертације **др Душана Јанковића**, под називом: **„Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I“**.

Утврђује се да кандидат може приступити раду на докторској дисертацији под наведеним називом, под условом да се са извештајем комисије и одлуком овог Већа сагласи Веће научних области медицинских наука Универзитета у Београду.

За ментора кандидату, именује се проф. др Божидар Брковић.

Овом Одлуком се ставља ван снаге Одлука бр. 3/49 од 25.06.2026. године.

Доставити: Већу научних области медицинских наука Универзитета у Београду, Именованом/ој, Ментору, Наставно научно већу, Одсеку за наставу и Писарници

Шеф
Административно-кадровског
одсека
Николија Мартић

Декан
Стоматолошког факултета
проф. др Војкан Лазић

Факултет Стоматолошки

УНИВЕРЗИТЕТ У БЕОГРАДУ

Веће научних области
медицинских наука(Назив већа научне области коме се захтев
упућује)

(Број захтева)

(Датум)

ЗАХТЕВ**за давање сагласности на одлуку о прихватању теме докторске дисертације
и о одређивању ментора**

Молимо да, сходно чл. 48 ст. 5 тач. 3) Статута Универзитета у Београду („Гласник Универзитета“ бр. 201/2018, 207/2019, 213/2020, 214/2020, 217/2020, 230/21, 232/22, 233/22 и 236/22), дате сагласност на одлуку о прихватању теме докторске дисертације:

**„Ћелијски и ткивни механизми зарастања коштаног и меког ткива након аугментације
алвеоларног гребена применом мембране са укрштеним колагеном тип I“**

(пун назив предложене теме докторске дисертације)

НАУЧНА ОБЛАСТ Стоматолошке науке**ПОДАЦИ О КАНДИДАТУ:**

1. Име, име једног од родитеља и презиме кандидата:

Душан (Милорад) Јанковић

2. Претходно образовање (назив и седиште факултета, студијски програм):

Стоматолошки факултет Универзитета у Београду, Интегрисане академске студије
стоматологије

3. Година завршетка

претходног нивоа студија: 2019

4. Година уписа на докторске студије:
- 2023

Назив студијског програма

5. докторских студија:
- Базична и клиничка истраживања у стоматологији

Датум подношења пријаве

6. теме докторске дисертације
- 15.05.2026.

ПОДАЦИ О МЕНТОРУ:

Име и презиме ментора: **Божидар Брковић**

Звање: **Редовни професор, Стоматолошки факултет Универзитета у Београду**

Списак радова који квалификују ментора за вођење докторске дисертације:

1. Miletić, M., Puač, N., Škoro, N., Brković, B., Andrić, M., Prokić, B., Danilović, V., Milutinović-Smiljanić, S., Mitrović-Ajtić, O., & Mojsilović, S. (2024). Bone Regeneration Potential of Periodontal Ligament Stem Cells in Combination with Cold Atmospheric Plasma-Pretreated Beta-Tricalcium Phosphate: An In Vivo Assessment. *Applied Sciences*, 14(1), 16. <https://doi.org/10.3390/app14010016>
2. Milic, M., Brkovic, B., Vucetic, M., Todorovic, V., & Stojic, D. (2025). Efficacy and Safety of Lidocaine with Clonidine for Maxillary Infiltration Anesthesia in Patients with Diabetes Mellitus Type 2: Double-Blind, Randomized Clinical Trial. *Journal of Evidence-Based Dental Practice*, 25(2), 102097. <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2025.102097>
3. Milosavljević, A., Đukić, Lj., Toljić, B., Milašin, J., Dželetović, B., Brković, B., & Roganović, J. (2018). Melatonin levels in human diabetic dental pulp tissue and its effects on dental pulp cells under hyperglycaemic conditions. *International Endodontic Journal*, 51(10), 1149–1158. <https://doi.org/10.1111/iej.12934>
4. Radović, N., Nikolić-Jakoba, N., Petrović, N., Milosavljević, A., Brković, B., & Roganović, J. (2018). MicroRNA-146a and microRNA-155 as novel crevicular fluid biomarkers for periodontitis in non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Journal of Clinical Periodontology*, 45(6), 663–671. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12888>
5. Vučetić, M., Roganović, J., Freilich, M., Shafer, D., Milić, M., Đukić, Lj., Petrović, N., Marković, E., Marković, A., & Brković, B. (2021). Bone microRNA-21 as surgical stress parameter is associated with third molar postoperative discomfort. *Clinical Oral Investigations*, 25(1), 319–328. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03366-6>

Обавештавамо вас да је

НАСТАВНО НАУЧНО ВЕЋЕ

(назив надлежног тела факултета)

на седници одржаној 23.06.2026. размотрило предложену тему и закључило да је тема подобна за израду докторске дисертације јер садржи оригиналну идеју и да је од значаја за развој науке, примену њених резултата, односно развој научне мисли уопште.

ДЕКАН ФАКУЛТЕТА

- Прилог
1. Одлука Наставно-научног већа о прихватању теме и одређивању ментора
 2. Извештај Комисије о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Напомена: Факултет доставља Универзитету захтев са прилозима у електронској форми и у једном писаном примерку за архиву Универзитета