

Универзитет „Св.Кирил и Методиј“

Стоматолошки Факултет- Скопје
Катедра за орална хирургија



ЕВАЛУАЦИЈА НА ИМУНОЛОШКИТЕ,
МИКРОБИОЛОШКИТЕ И ВИРУСОЛОШКИТЕ АСПЕКТИ
НА ДЕНТАЛНИТЕ ИМПЛАНТИ

докторска теза

Ментор

Проф.д-р Б.Величковиќ

М-р. Даниела Велеска-Стевковиќ

Универзитет „Св.Кирил и Методиј“

Стоматолошки Факултет- Скопје

Катедра за орална хирургија



**ЕВАЛУАЦИЈА НА ИМУНОЛОШКИТЕ,
МИКРОБИОЛОШКИТЕ И ВИРУСОЛОШКИТЕ АСПЕКТИ
НА ДЕНТАЛНИТЕ ИМПЛАНТИ**

докторска теза

Ментор
Проф.д-р Б.Величковски

М-р. Даниела Велеска-Стевковска

Рецензенска комисија:

- Проф.д-р Славе Наумовски
- Проф.д-р Марија Накова
- Проф.д-р Ицко Ѓорѓоски
- Проф.д-р Милена Петровска
- Проф.д-р Борче Величковски

„Добра војна војував, трката ја завршив, Верата ја сочував”

Апостол Павле

Благодарност до

Проф. д-р Борис Величковски за неговото менторство под чие водство произлезе оваа теза.

Проф. д-р Милена Петровска за зборовите на поддршка како и согласноста за изработка на микробиолошкиот дел на оваа студија.

Проф. д-р Ицко Ѓоргоски за стручната и научната поткрепеност на тезите како и необичната позитивна енергија без која не може да има живот ни едно научно дело.

Ас. Никола Хаџипетрушев кој несебично го вложи целокупното свое знаење во изработката на практичниот дел од студијата.

Проф. д-р Славе Наумовски и Проф. д-р Марија Накова кои со учеството во комисијата дадоа одредена научна тежина и значајност на делото и со тоа се заокружи целокупниот процес поврзан со одбраната на докторската теза.

До проф. д-р Ѓорѓи Оровчанец за професионалниот пристап при статистичката обработка на податоците добиени во тек на студијата како и бројните стручни сугестии и препораки при анализата на податоците.

Колегиумот на Клиниката за орална хирургија, особено на Доц. д-р Марија Пеева-Петреска, Ас. д-р Гордана Апостолова и д-р Жаклина Менчева за стручните и пријателски совети како и искрената верба во мотивите и идејните решенија на оваа теза.

До д-р. Славица Ѓурческа-Ѓорјанска која не само што претставува безрезервна професионална поддршка туку е во вистинска смисла на зборот и мој постојан бесценет пријател.

До мојот татко проф. д-р Драгољуб Велески кој отсекогаш бил беспрекорен интелектуален авторитет и чија способност и мудрост се граничи со совршенството.

На мојата мајка д-р. Велеска Весела која претставува емоционален столб во нашето семејство и со својата суптилноста и нежност знае да ги решава животните бури.

На мојот брат кој поседува неверојатен мемориски капацитет за историските и природните науки.

На моето потесно семејство, мојот сопруг и деца кои претрпеа дел од тежината која ја носи со себе секое дело, неговото вооплудување, креирање и презентација.

На госпоѓа Стојанка Тошевска поради позитивната енергија, оптимизмот и неверојатната спремност да помогне на патот кон остварување на моите амбиции.

СОДРЖИНА

АБСТРАКТ

1. ВОВЕД.....	7
2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД И ТЕОРЕТСКИ ДЕЛ.....	13
2.1. Цитокини.....	13
2.1.1. Интерлеукин 1 (Interleukin 1, IL-1).....	15
2.1.2. Трансформиращки фактор на раст бета (Transforming growth factor beta, TGF- β) ...	19
2.1.3. Преглед на цитокинската функција	31
2.2. Осеоинтеграција	43
2.3. Имплант дизајн.....	56
2.4. Перимплантна зона	59
2.5. Орален биофилм.....	65
2.5.1. Сигнали кои водат до цитокинска секреција	69
2.6. Цитомегаловирус (Cytomegalovirus – CMV).....	72
3. ЦЕЛИ НА ТРУДОТ.....	77
4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД.....	78
5. РЕЗУЛТАТИ.....	90
6. ДИСКУСИЈА.....	128
6.1. Дескриптивен дел.....	128
6.2. Аналитичен дел	129
7. ЗАКЛУЧОЦИ	186
ЛИТЕРАТУРА.....	188

АБСТРАКТ

Вовед : Денталните импланти ефективно го реставрираат функционалниот и естетскиот аспект од кондициите кои доведуваат до губење на забите, употребени како единствени терапевски модалитети или во состав на други конвенционални дентални техники. Концептот на губење на имплантот е дефиниран како краен резултат на изменети биолошки одговори на домаќинот комбиниран со циклични оклузални оптеретувања и раст на патогени бактерии во периимплантниот џеб и/или во имплантниот плак. Коскеното ремоделирање е прецизна операција која е строго контролирана од страна на хормоните и цитокините и која го одржува квалитетот на коската (остеобласт и остекласт стимулирачки цитокини). Бактериите кои го колонизираат биофилмот во различни стадиуми и кои имаат различни патогенетски потенцијали влијаат на слични одговори на домаќинот, предизвикуваат карактеристични ефекти на сигналните патишта асоцирани со низа проинфламаторни цитокини односно постои потенцијален линк помеѓу бактериската разновидност и интрацелуларните сигнални патишта и цитокинскиот секреторен профил. Барањето на врска помеѓу цитокинските нивоа и специфичните бактериски/вирални патогени е предмет на новите испитувања во остеоимунологијата.

Цели: Со цел да се обезбеди што подолг век на имплантно носената протетичка конструкција, се формираа следните цели на оваа студија: евалуација на имунолошкиот статус (проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини), оптеретувањето со орални микроорганизми на периимплантните ткива како и вирусолошкиот статус на пациентите во конекција со времето ("time dependent"), потоа одредување на корелацијата помеѓу имунолошкиот и микробиолошкиот статус со клиничката кондиција на периимплантните ткива, степенот на загуба на периимплантна коска, имплантната стабилност, коскената густина, позицијата на имплантот како и димензиите на имплантите и имплантната површина како и одредувањето на можностите за развој на идни дијагностички биомаркери што ќе овозможат да се мониторира состојбата на периимпантните ткива, кои истовремено ќе учествуваат и во креирање на рани стратегии за превенција и/или третман на иницијални лезии на истите.

Материјал и метод: Во студијата се опфатени пациенти кај кои е утврдена индикација за современа имплантно-протетичка терапија избрани според високоселективен метод, кај кои се поставени триесет и пет импланти респектирајќи ги хируршките и протетичките протоколи. Ткивен примерок за анализа на локалните цитокини се земаше пред имплантацијата од мукопериосталното ламбо, во втората фаза на отварање на имплантите и по една година од функцијата на имплантите. Две недели по поставувањето на протетичката

супраструктура, се помош на брис методата се колектираше дел од супрагингивалниот плак од лингвалната страна и од букалниот аспект на супраструктурата. Примерок од субгингивалниот плак се адсорбира на стерилни суви хартиени лентички. Една година од функционалното оптеретување на имплантите е спроведен клинички преглед со кој се евалуира кондицијата на периимплантните ткива. Рентгенграфското снимањето на испитаниците се спроведе предимплантација и постоперативно. Степенот на загуба на периимплантна коска прецизно се одреди со помош на рентгенолошките иследувања и компјутерска софтверска анализа. Со помош на радиографските наоди се евалуира статусот на алвеоларната коска и се мониторира коскената поддршка. Кај имунолошки испитувања (анализа на цитокинскиот профил пред имплантација, 4 месеци по имплантација и 12 месеци по протетичкото оптеретување) се користеше принципот на одредување на концентрација на цитокини- ELISA методот. Со помош на микробиолошки испитувања (засадување на вештачки хранителни подлоги, култивација и читање на резултатите) се одредуваше оптеретувањето на имплантите со микроорганизми од оралниот биофилм. Со помош вирусолошките испитувања (CMV DNA HCS-метод) се одреди евентуалното присуството на цитомегаловирусот (скрининг) кај пациентите кои учествуваат во студијата.

Резултати и дискусија: При евалуацијата на имунолошкиот статус (проинфламаторен и антиинфламаторен цитокински профил) и оптеретувањето со орални микроорганизми на периимплантните ткива, констатиравме статистички високо сигнификантна поврзаност во однос на зададената временска димензија на студијата ("time dependent status"). Водејќи се според сопствените и современите научно-истражувачки трендови при изборот на кандидати за имплантно носена протетичка реставарација треба да се има во предвид и системскиот вирусолошки статус на пациентите. При одредувањето на корелацијата помеѓу имунолошкиот и микробиолошкиот статус со клиничката кондиција на периимплантните ткива, степенот на загуба на периимплантна коска, имплантната стабилност, коскената густина, позицијата на имплантот како и димензиите на имплантите и имплантната површина, детерминиравме статистички сигнификантни релации со сите анализирани категории на параметри. Со цел да се обезбеди што подолг век на имплантно носената протетичка конструкција, при изборот на пациентите, потребно е да се респектираат високо селективни критериуми кои се однесуваат на системските и локалните предуслови за имплантна инсерција. Предоперативната евалуација и менаџмент на состојбата на потпорниот фундамент, респектирањето на хируршките и протетичките протоколи, како и кооперативноста на пациентите за понатамошниот професионален мониторинг ("recall" посети), се наметнуваат како златен стандард кој обезбедува долговечност на комплексните имплантно носени реконструкции. Анализата на цитокинскиот профил придонесува во детектирањето на рани метаболички и биохемиски лезии на периимплантното ткиво, како и мониторирање на осеоинтеграцискиот процес и одговорот на коската на протетичкото оптеретување. На овие факти се темели и развојот на идни дијагностички биомаркери што ќе овозможат да се мониторира состојбата на

перимплантните ткива, кои истовремено ќе учествуваат и во креирање на рани стратегии за превенција и/или третман на иницијални лезии на истите.

Заклучок: Цитокините освен како дијагностички биомаркери, започнуваат да се употребуваат во развојот на високософистицирани имплантни површини со биолошки обвивки кои вршат транспорт-“drug delivery” на микроинкапсулирани биоактивни материјали (контролирано-ослободувачки TGF- β 3) кои ја фаворизираат пролиферацијата, диференцијацијата и миграцијата на хумани мезенхимални стем клетки

Клучни зборови: дентални импланти, цитокини, орални микроорганизми, CMV вирус, перимплантна коска

ABSTRACT

Introduction: Dental implants effectively restore the functional and aesthetic aspect of the conditions leading to loss of teeth, used as unique therapeutic modalities or within other conventional dental techniques. The concept of loss of the implant is defined as the final result of altered biological responses of the host combined with cyclic occlusal loading and growth of pathogenic bacteria in the peri-implant pocket and / or the implant plaque. Bone remodeling is precise process which is strictly controlled by hormones and cytokines and which maintains the quality of bone (osteoblast and osteoclast stimulating cytokines). Bacteria, which colonize biofilms in different stages and have different pathogenic potentials, impact similar responses to the host, causing the characteristic effects of signaling pathways associated with a series of proinflammatory cytokines i.e. there is a potential link between the bacterial diversity and intracellular signaling pathways and cytokine secretion profile. The search of a link between the cytokine levels and the specific bacterial / viral pathogens is the subject of new studies in osteoimmunology.

Objectives: With the aim to provide a longer-term use of the implant prosthetic construction, the following objectives of this study have been formed: Evaluation of immune status (proinflammatory and antiinflammatory cytokines), the loading with oral microorganisms on peri-implant tissues and virological status of patients in connection with time ("time dependent"), then determining the correlation between immunological and microbiological status of the clinical condition of the peri-implant tissues, the degree of the peri-implant bone loss, the implant stability, bone density, implant position as well as the size of implants and the implant surface and determining the possibilities for development of future diagnostic biomarkers that will allow monitoring of the state of peri-implant tissues that simultaneously participate in creating strategies for early prevention and / or treatment of initial lesions of the same.

Material and method: The study includes patients with determined indication for contemporary implant-prosthetic therapy, selected in accordance with a highly selective method, to whom thirty-five implants have been placed, respecting surgical and prosthetic protocols. Tissue sample for analysis of the local cytokines had been taken before the implantation from the mucoperiosteal flap, in the second stage of opening of implants and after a year of the implants function. Two weeks after setting the prosthesis suprastructure by using the swab method, a part of the supragingival plaque was collected from the lingual side and the buccal aspect of the suprastructure. A sample of the supragingival plaque was adsorbed on sterile dry paper strips. One year after the functional loading of implants clinical examinations were carried out to evaluate the fitness of the peri-implant tissues.

The radiographic scanning of the respondents was conducted before the implantation and postoperatively as well. The degree of the peri-implant bone loss was accurately determined by means of x-ray studies and computer software analyses. Using radiographic findings the status of the alveolar bone was evaluated and the bone support was monitored. In immunological tests (analysis of cytokine profile before implantation,

1. ВОВЕД

За потребите на современата стоматолошка терапија развиени се голем број на дентални имплантни системи. Постојат голем број на ризик фактори кои допринесуваат за неуспесите на имплантацијата и прогресивно губење на перимплантните ткива (Shwartz, 2000; Esposito et al., 1998) како на пример: неадекватни имплантациски техники, колонизација со орални бактериски патогени, био-механичко преоптоварување, како и употреба на некомплетно биокомпатибилни импланти (Leonhard et al., 1999; Tonetti and Schmid, 1994).

Prof. Per-Ingvar Branemark во 1952 година, феноменот на врзување на титаниумовите импланти за витална коска го нарекува осеоинтеграција со отсуство на инфламација на меките ткива или појава на "отфрлање" (Branemark et al., 1997).

Концептот на осеоинтеграција сигнификантно е проширен од неговата оригинална замисла, денес се дефинира како директна структурна и функционална конекција помеѓу алвеоларната коска и денталните импланти кои претставуваат носачи на функционалното оптеретување (Stanford and Keller, 1991). Денталните импланти ефективно го реставрираат функционалниот и естетскиот аспект од кондициите кои доведуваат до губење на забите, употребени како единствени терапевтски модалитети или во состав на други конвенционални дентални техники (Searson and Meredith, 1997).

Анализа на успехот на имплантите

Во 1978 година поставени се првите постулати на критериумите за успех на имплантите од страна на US National Institutes for Health (Dental Implant, NIH Consensus statement).

1) загуба на коска не поголема од една третина од вертикалната височина на имплантот 2) добар оклузиски баланс и вертикална димензија 3) гингивална инфламација која може да се третира 4) мобилност на имплантите помала од 1 мм во било кој правец 5) отсуство на симптоми на инфекција 6) отсуство на оштетување на соседните заби 7) отсуство на парестезии или анестезии или оштетување на мандибуларен канал, максиларен синус или под на носна празнина 8) здраво колагено ткиво без полиморфонуклеарна инфламација 9) функционален сервис минимум 5 години во 75% на случаите. Во 1986 год., критериумите се модифицирани од страна на Alberskron (Alberskron, 2001).

Најновите критериуми за успех се одобрени од страна на The American Academy of Periodontology во 2000 година (Iacono, 2000). 1) отсуство на болка, инфекција, неуропатија, парестезии, повреда на витални структури 2) имплантна имобилност 3) отсуство на периимплантна радиолусценца 4) занемарувачко прогресивно губење на коска (помалку од 0.2мм годишно) по физиолошкото ремоделирање во тек на првата година од функцијата на имплантите 4) задоволен пациент и терапевт од имплантно носената реставрација.

Кумулативни оценки за успех "Success rates"

Smith and Zarb (1989) ги дефинираат оценките за успех на имплантите земајќи ја како ориентир временската издржливост на имплантите. Краткотрајни импланти-временска издржливост под 5 години, интермедиерни од 5-10 год. и долготрајни над 10 години. Овие оценки зависат од голем број на фактори: имплантната локализација (максила, мандибула), позицијата на имплантите, типот на имплантот, дијаметарот и должината, видот на протетичката конструкција, соло имплант или имплант во состав на поголема конструкција (O 'Roark, 1997). Според 25 годишниот опсервационен период (O 'Roark, 1997) кумулативниот успех на различни импланти кај беззаби вилицы се движел од 88% за максила и 93% за мандибула. Утврдено е со математичка пресметка, дека постои веројатност дел од имплантите да ја завршат својата функција по 10 години при што пациентите најверојатно ќе бидат во возраста каде што се зголемува бројот на општи и локални контраиндикации за реимплантација (Oikarinen et al., 1995). Затоа целта на современите имплантолошки системи е да траат доживотно „would last for lifetime“.

„Отфрлање“ (failure) на имплантите

Отфрлањето на имплантите се карактеризира како состојба на нефункционалност или неадекватно функционирање на имплантите 1) присуство на хронична болка 2) сигнификантно движење на имплантот 3) инфекција 4) сигнификантно прогресивно губење на потпорна коска 5) дизестезија (анестезија, парестезија) 6) ороантрална или ороназална фистула 7) фрактура на коска или фрактура на имплант 8) психолошки или други медицински проблеми 9) ирреверзибилно оштетување на агонисти 10) естетски проблеми (Dental Implants, NIH Consensus Statement 1978).

Постои таканаречно рано отфрлање на имплантите кое се однесува на периодот пред да биде спроведено оптеретување (Esposito et al., 1998) поради низа причини: хируршка траума, неадекватно зараснување, прематурно оптеретување, инфекција и касно отфрлање кое се дефинира како неспособност имплантатот да ја одржи постигнатата осеоинтеграција по оптеретувањето (Esposito et al., 1998), поради механички (фрактура на имплантат или на абатмент, проблеми со ретенцијата на покровните протези, "overload") или биолошки проблеми (хронична инфламација, имплантен плак, карактеристики на домаќинот) кои резултираат со изменети одговори на периимплантните ткива.

Концепт на губење на имплантот

Концептот на губење на имплантот е дефиниран како краен резултат на изменети биолошки одговори на домаќинот комбиниран со циклични оклузални оптеретувања и раст на патогени бактерии во периимплантниот џеб и/или во имплантниот плак (Gross et al., 1974;

Swanberg and Henry, 1995; Leonhardt et al., 1999). Клинички се дефинира како зголемување на мобилноста на имплантот асоцирана со болка (Dental Implants NIH, Consensus Statements, 1978; Piatelli et al., 1998), додека радиолошки се карактеризира со губење на периимплантната коска (Engquist et al., 1988).

Ризик факторите се поделени на :

-предоперативни -грешки во планирањето на денталната имплантација (Dula and Mini, 2001; Lazzarini and Minorati, 1996).

-пероперативни -хируршка траума (Piatelli et al., 1998) или неадекватна позиција на имплантот (Kerstein, 2001).

-постоперативни -неадекватни анатомоморфолошки карактеристики на супраструктурата и оклузални сили кои не делуваат аксијално (Reitz, 1994; Gittelsohn, 2002; Weinberg, 1998).

Фактори кои влијаат на имплантниот успех

Материјали за изработка на импланти- идеален е оној тип на материјал кој се карактеризира со 1) биокompatibilност (Edgerton and Levine, 1993) 2) адекватна ригидност за протетичка функција 3) интимна адаптивност за коска и за гингива 4) функционална способност да ја пренесува оклузалната сила на имплантно-носената конструкција на потпорната коска. Биокompatibilноста означува способност на имплантатот да обезбеди адекватен одговор на домаќинот (Edgerton and Levine, 1993). Огромен број на технологии ("coating technologies") за производство на покровни материјали на имплантната површина (титаниум оксид, титаниум плазма, керамичка, дијамантска или хидроксиапатитна обвивка) се развиваат со цел да се подобри биокompatibilноста на имплантите (Aspenberg, 1996).

Имплантна површина - горната површина на имплантите која е во контакт со меките ткива е мазна со што се редуира бактериската адхезија и субсеквентниот периимплантит. Микрорапавата површина на имплантот што доаѓа во контакт со коската ја зголемува остеобластната адхезија (Noth et al., 1999).

Конекција помеѓу денталниот имплант и коската –може да биде директна (осеоинтеграција), фибро-осеална интеграција каде фиброзното ткиво е дебело околу 100 микрометри (Weiss, 1986; Ko et al., 1992), интеграција преку постоење на атачмент (periodontal-like-ligament-organization of periimplant collagen fibers) или цементна формација (Tokata et al., 1993; Choi, 2000).

Фактори поврзани со домаќинот

- Биомеханичко оклузално оптеретување- зголеменото оптеретување доведува до зголемена коскена ресорпција и зголемување на продукцијата на collagenaza-1 (MMP-1). (Redlich et al., 2001; Holliday et al., 1997). Кај здрав периодонциум годишното губење на коска е околу 0.1 mm (Hugoson et al., 2000) и варира од 0.07-0.14mm на

возраст од 25-65 години (Paparano, 1989). Годишното губење на периимплантна коска е два пати поголемо отколку кај нормалните здрави заби.

- периимплантит- микропукнатините (micro-gaps) кои можат да бидат локализирани на предната површина на имплантот и трансмукозниот абатмен, трансмукозниот абатмен и протезата или на врската на имплантот со протезата, ја фаворизираат бактериската адхезија (O' Mahony et al., 2000).
- парафункции, бруксизам
- системски фактори: неконтролиран дијабет, остеопороза, остеомалација, ирадијација и медикаменти (Roberts and Simmons, 1992).

Одговори на домаќинот и типови на одговор

Општо земено, одговорите на домаќинот на имплантација се групирани како: инфламација, реакции спрема туѓо тело (foreign body reactions), имунолошки и токсиколошки реакции (Koenisberger, 1989).

Помеѓу имплантите и периферното ткиво постојат неколку типови на реакции: зараснување на рана, инфламација, реакција спрема странско ткиво и фиброза (Von Recum and Opitz, 1993; Mefferet, 1996). Специјално внимание се посветува на одговорот на домаќинот спрема имплантот, остеокласт-активирачките цитокини и активацијата на протеазите кои доведуваат до деструкција на екстрацелуларниот матрикс (колаген, целуларен фибронектин и коска).

Екстрацелуларен матрикс

-колагени- го одржуваат структурниот интегритет на хуманите ткива и овозможуваат механичка потпора и јакост (Mechanic et al., 1974). Хроничните инфламации се поврзуваат со патолошката протеолиза на тип I и тип III колаген.

-фибронектини и интегрини- пронајдени се во мали количини во периодонталните ткива (Bartold and Walsh, 2000). Се синтетизираат од страна на фибробластите, епителните клетки и макрофагите (Vartio et al., 1987). Целуларниот фибронектин претставува мост помеѓу клетките и колагениот матрикс и претставува супстрат за целуларна адхезија. Интегрините припаѓаат на CAM-cell adhesion molecules.

-коска- органскиот дел се состои од колаген тип I и основна супстанца (составена од кератин сулфат, хондроитин сулфат, хијалуронска киселина и др.) Неорганскиот дел се состои од хидроксиапатитен комплекс $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (Batage and Diebold, 1992).

Остеобластите водат потекло од периостеумот или ендостеумот и способни се да депонираат тип I колаген и неколагени протеини и подоцна се трансформираат во остеоцити заробени во лакуните во солидна, матурна и минерализирана коска.

Остеокластите се мултијадрени гигантски клетки (Blair and Teitelblum, 1989). Водородните јони продуцирани од страна на карбонската анхидраза со помош на

остеокластите предизвикуваат растворање на кристалите од хидроксиапатитот додека органскиот матрикс е субсеквентно подложен на протеолиза преку дејството на cathepsin K или колагеназите и на тој начин се формираат ресорптивни ареи или островца (Drake et al., 1996; Holliday et al., 1997).

Протеолитички ензими

-протеази -ММР или matrix metalloproteinases (од ММР-1 до ММР-28). Се синтетизираат од страна на aspartic протеинази (Birkedal-Hansen and Butler, 1977) и тоа од епителните клетки, фибробластите, макрофагите, полиморфонуклеарните леукоцити и остеокластите (Uitto et al., 1996; Birkedal-Hansen and Butler, 1977). Постојат специфични инхибитори на прекумерната активност на матриксметалопротеазите кои се нарекуваат TIMPs или tissue inhibitors of MMP's, додека утврдено е и дека некои видови на антибиотици како на пример тетрациклините имаат способност да ги инхибираат колагеназите.

-бактериски колагенази- продуцирани од страна на денталниот или имплантниот плак ги разградуваат екстра и интрахеликоидните делови на протеините (Harrington, 1996).

Колаген деградација

-гингива- proMMPs 1 и 2 се активираат од страна на цитокините IL-1 α и epidermal growth factor (Van Der Zee et al., 1994). Другата хипотеза се базира на дизбаланс помеѓу MMPs и TIMP инхибиторите (Sorsa and Uitto, 1988; Golub et al., 1978).

-коска- MMP-1 и MMP-9 се експресираат од страна на остеокластите и учествуваат во деградација на колагенот (Holliday et al., 1997; Wucherpfening et al., 1994; Blavier and Delaisse, 1999).

Фибронектин- Actinobacillus actinomycetemcomitans атхерира на фибронектинот. Целуларниот фибронектин се врзува за имплантната површина (Mintz and Fives-Taylor, 1999).

Цитокини и коскена ресорпција

Коскено то ремоделирање е прецизна операција која е строго контролирана од страна на хормоните и цитокините и која го одржува квалитетот на коската (Schwartz, 2000; Reitz, 1994). Остеокластите се развиваат од прогениторни клетки-моноцити кои од крвта мигрираат во коската и се трансформираат најпрво во ткивни макрофаги. Под дејство на growth факторите (M-CSF) и цитокините (TNF- α и IL-1 β) овие про-остеокласт прогениторни клетки фузионираат и се диференцираат во мултинуклеарни остеокласти (Perkins and Kung, 1995; Pfeilschiffer et al., 1989). Kontinen и Xu во 1997 година ги поделуваат цитокините на остеобласт и остеокласт стимулирачки цитокини. Цитокините се продуцираат од страна на

имиграционите клетки или од таканаречните "резидент" клетки на периимплантните ткива (фибробласти, моноцити/макрофаги, гигантски клетки-тип страно тело и сл.). Зголемената остеокластична активност допринесува до патолошко губење на коска.

Во про-инфламаторни цитокини спаѓаат: IL-1, IL-2, IL-6, TNF- α , TGF- α , IL-3, IL-8, IL-11, IL-12, M-CSF, GM-CSF, IFN- γ и др.

Во антиинфламаторни цитокини се вбројуваат: BMP-2, TGF- β , acidic fibroblast growth factor, basic fibroblast growth factor, PDGF, IL-4, IL-10, IL-5, IL-13 и др.

2. ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД И ТЕОРЕТСКИ ДЕЛ

2.1. Цитокини

Цитокините се нискомолекуларни регулаторни протеини или гликопротеини кои дејствуваат на интензитетот и времетраењето на имунолошкиот одговор со стимулација или инхибиција на неговата активација, пролиферација или диференцијација на различни клетки. Се секретираат од леукоцитите или различни други клетки како одговор на разни стимулуси. Просечната молекулска маса изнесува 30kD. Поседуваат α хеликс структура. Цитокините се поврзуваат за специфични рецептори на мембраната на таргет клетките предизвикувајќи сигнална трансдукција при што се менува генетската експресија на таргет клетките.

Постојат 3 дејства на цитокините: автокрино (рецепторот е на клетката која го секретира цитокино), паракрино (цитокинот се поврзува за својот рецептор во близина на клетката што го продуцирала) и ендокрино (рецепторот е во дистантните партии на организмот).

Функциите на цитокините се многубројни: редундантно дејство (два или повеќе цитокини кои имаат слична функција), синергистичко (комбинираното дејство на два цитокини е поголемо од адитивниот ефект на индивидуалните цитокини) и антагонистичко (спротивен ефект).

Видови на цитокини:

-IL-1 до IL-18

-TNF α и β - TNF фамилија

-IFN α , β , γ - интерферонска фамилија

-хематопоеитинска фамилија, фактори за стимулација на колониите (GM-CSF, G-CSF, IL-2-7, IL-11-13, IL-15)

-фактори за трансформација на растот (TGF- α и β)

-фактори за инхибиција на миграциите (MIF, migration inhibition factor) предизвикуваат инхибиција на макрофагната миграција

-хемокини (IL-8) одговорни за хемотакса

Видови на рецептори:

- имуноглобулинска суперфамилија рецептори

- Class 1 (хематопоеитинска)

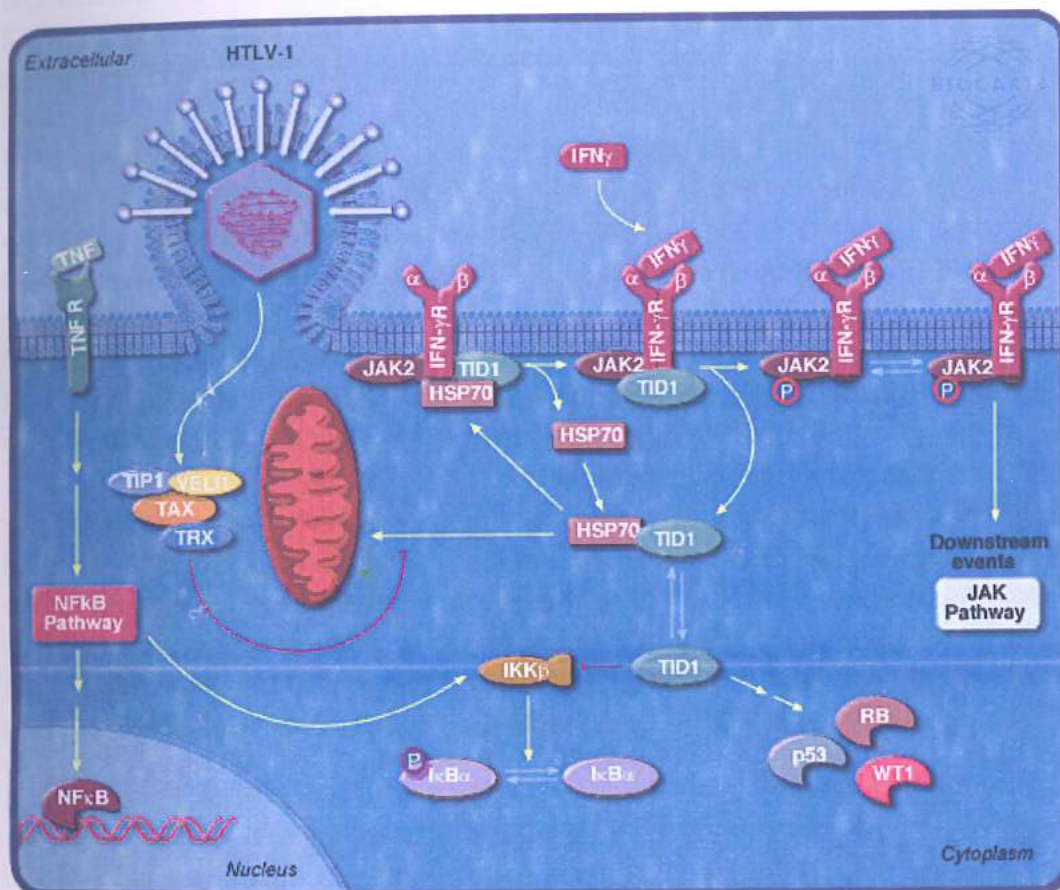
- Class 2 (интерферонска)

- TNF рецепторска фамилија

- хемокинска рецептор фамилија (пр. IL-8)

Class 1 и Class 2 поседуваат цитокин специфична субединица и субединица за сигнална трансдукција. Рецепторот подложи на тирозинска фосфорилација. Пр. IFN- γ рецепторот се состои од α и β ланец. α субединицата е поврзана со JAK1 (Janus kinase, just another kinase) и неактивна тирозин киназа, а β со JAK2. При поврзување на IFN- γ со рецепторот (IFN- γ е димер се поврзува со два рецептори) се спојуваат двете субединици и се активира JAK-

регулираната фосфорилација при што STAT молекулата (signal transduction and transcription) дисоцира од рецепторот и се димеризира со уште една STAT молекула при што патува до нуклеусот. (STAT е поврзан за -SH доменот за рецепторот). Пред да се транслочира во јадрото уште еднаш фосфорилира на серин резидуите (Сл. 1.) Под дејство на STAT се врши транскрипција на гени (Cheng et al., 2001; Mireskandari et al., 1996; Reynaud et al., 2000; Sarkar et al., 2001).



Сл.1. Сигнална трансдукција

2.1.1. Интерлеукин 1 (Interleukin 1, IL-1)

IL-1 генерално го продуцираат моноцитите, макрофагите, Б-лимфоцитите, NK (natural killer) клетките, фибробластите и мускулните клетки. IL-1 го експресираат голем број на други типови клетки како на пример: астроцити, хепатоцити, кератиноцити, тип 2 пнеумоцити, адипоцити, миодни клетки во тимус, еозинофили, дендритични клетки, олигодендроцити. Според одредени автори листата на клетки е проширена и за адrenalните кортикални клетки, ендотелни клетки, мегакариоцити и тромбоцити, неурони, остеобласти, Schwann клетки, трофобласти и Т плус фибробласти (da Cunha et al., 1993; Gonzales-Hernandez et al., 1995; Jokhi et al., 1997; Warner et al., 1987). Молекуларната тежина на IL-1 изнесува 17,500D. Хуманиот IL-1 е претставен со две молекуларни форми IL-1 α и IL-1 β . Потенцијалот и биолошките ефекти се идентични на двете форми и тие се врзуваат со сличен афинитет на рецепторите (Dinarello, 1991). Двете форми се кодирани од различни гени со различни аминокиселински секвенци и поврзани во три димензионални нивоа. Некои клеточни типови поседуваат и трет ген кој кодира протеин IL-1 рецептор антагонист (IL-1ra) и претставува компетитивен инхибитор на IL-1 α и IL-1 β .

Неколку ткива продуцираат IL-1 константно пр.кожата содржи сигнификантни нивоа на IL-1, потта и урината. За разлика од ова макрофагите и др.клетки продуцираат IL-1 само при надворешни стимулуси пр. бактериски полисахарид (LPS).

Двете различни форма на IL-1 се синтетизираат под раководство на два гени. По транскрипцијата како 31kD прекурзор полипептид кој се разложува на мембрана асоциран IL-1 α и секретирани IL-1 β . Двете форми поседуваат молекуларна тежина од 15 kD но поседуваат различни изоелектрични точки (5 и 7). Иако поседуваат секвентна хомологија од 20%, двете форми се врзуваат за ист рецептор. IL-1 инхибиторите варираат само во степенот на гликозилација и се врзуваат за IL-1 рецепторот. Овие инхибитори се структурно поврзани со IL-1 β и може да бидат важни во регулацијата на IL-1 β акцијата.

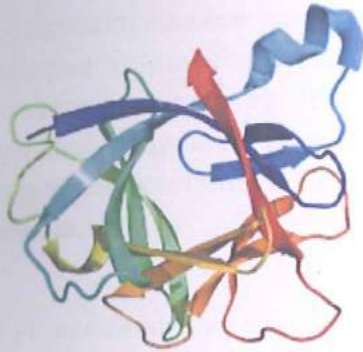
IL-1 β

IL-1 β е познат како цитокински протеин кој е кодиран од IL-1 β генот и поседува молекуларна тежина од 17.5 kDa. IL-1 β прекурзор подлежи на ензимското влијание на каспаза 1 (IL-1 β convertaza). Под влијание на цитосоличната тиол протеаза се формира зрелиот IL-1 β .

Структурни информации

IL-1 β прекурзорот се состои од 269 аминокиселински секвенци кој се разградува до просегмент од 116 аминокиселини и зрел сегмент од 17 kDa (Clark et al., 1986). Разградувањето на IL-1 β е комплексно и инволвира голем број на ензими. IL-1 конвертинг ензимот (ICE) претставува цистеин протеиназа со 45 kDa. Ензимот е асоциран со клеточната површина и е под контрола на голем број на мембрански инхибитори (Bensi et

al., 1987). Про-формите на IL-1 β не поседуваат биолошка активност. IL-1 α и IL-1 β не поседуваат класични сигнални секвенци. Постојат и алтернативни механизми за IL-1 β активација кои инволвираат екстрацелуларни ензими за секретираниите прекурзори. (Сл.2.)



Сл. 2. Структура на IL-1 β

Рецептори

Interleukin-1 receptor (IL-1R) е цитокински рецептор кој се врзува за interleukin 1. Постојат две форми на рецептори. Тип 1 рецепторот е примарно одговорен за трансмитирање на инфламаторните ефекти на IL-1, додека тип 2 рецепторот може да се однесува како супресор на IL-1 активноста преку конкуренција на IL-1 врзувањето. IL-1 рецептор антагонистот (IL-1RA) манифестира спротивни ефекти од IL-1. IL-1 рецептор акцесорниот протеин (IL1RAP) претставува трансмембрански протеин кој интерферира со IL-1R и зема учество при сигналната трансдукција.

Постојат два вида на евидентирани IL-1 рецептори и еден не-врзувачки сигнален акцесорен протеин. Секој од нив поседува екстрацелуларен имуноглобулин сличен (Ig-like) домен кој ги класифицира рецепторите во тип IV цитокинска рецептор фамилија. Двата рецепторски протеини се означени како тип I IL-1 рецептор (IL-1 RI) и тип II IL-1 (IL-1 RII). Се сметало дека IL-1 RI претставува молекул на сигналната трансдукција, додека IL-1 RII претставува рецептор за модулација односно намалување на активацијата -десоу рецептор (Sims et al., 1994).

Со најновите испитувања се посочува на фактот дека IL-1 сигнализацијата не се генерира од IL-1 RI молекулата туку преку еден IL-1 RI акцесорен протеин (IL-1 RAcP) кој реагира само со IL-1 RI (Huang et al., 1997).

Функција

IL-1 β е член на interleukin 1 цитокинската фамилија. Овој цитокин е продуциран од активирани макрофаги како пропротеин, кој протеолитички се разградува до неговата активна форма со помош на каспаза 1 (CASP1/ICE). Хуманите IL-1 α и IL-1 β се

синтетизирани како гликозирани проcitoкини со молекуларна маса од 31-33 kDa, кои делат 25% аминокиселински остатоци преку целата прекурзор структура и 22% на идентитет преку нивните зрели сегменти (March et al., 1985).

Овој цитокин е важен медијатор на инфламаторниот одговор и е инволвиран во различни целуларни активности клеточната пролиферација, диференцијација и апоптозата. Двете молекуларни форми на IL-1 медираат идентични нивоа на биолошка активност кои вклучуваат синтеза на акутните фазни протеини од страна на хепатоцитите, хемотакса на полиморфонуклеарите и ослободување на полиморфонуклеарите од крвта и коскената срцевина.

IL-1 предизвикува неколку мерливи клинички и биолошки активности, индукција на зголемена телесна температура (ендоген пироген), активација на ендотелни клетки и неутрофили, експресија на адхезивни молекули, индукција на хипотензија и шок (Dinarello and Wolff, 1993) и претставува фактор на индуцирање на протеолизата (PIF). Индукцијата на cyclooxygenase-2 (PTGS2/COX2) од страна на овој цитокин во централниот нервен систем допринесува за хиперсензитивноста на болка во тек на инфламација. Претставува и главен медијатор за развој на сепса.

По бактериското или имуноглобулинското врзување за моноцит/макрофаг CD14 (LPS рецептор) или CD64 (IgG рецептор), се ослободува IL-1 во локалната средина (Nockher and Scherberich, 1997). IL-1 индуцира секреција на хемокини (MCP-1) од страна на капиларните ендотелни клетки и индуцира експресија на васкуларни адхезивни молекули E-Selectin, ICAM-1 and VCAM-1 (Rollins, 1997). MCP-1 дава стимул за хемотакса и ги активира клеточните интегрини со потекло од моноцитите при што се забрзува моноцитната инфилтрација во средината каде владее раниот стадиум на инфламација (Kupper and Groves, 1995).

Ефектите на IL-1 не се лимитирани само на инфламацијата, IL-1 е асоциран со коскено формирање и ремоделирање, инсулинската секреција, контролата на апетитот, развојот на нервниот систем и физиологијата на IGF/GH- insulin-like growth factor/growth hormone (Kusano et al., 1998; Dodds et al., 1994; Mandrup-Poulsen, 1996; Ling et al., 1998; Plata-Salaman and Ilyin, 1997; Zheng et al., 1995; Fan et al., 1996).

IL-1 е исто така потребен за поттикнување и на други цитокини, како на пример IFN- γ и IL-2. IFN- γ заедно со макрофаг- продуцираниот IL-12 делува на резидентните NK клетки да поттикнат IFN- γ -иницирана активација на макрофагите (Billiau, 1996). Понатаму стимулира продукција на IL- 4, 6, 8 и GM-CSF (Lowry, 1993). IL-1 иницира експресија на MMPs од страна на резидентните фибробласти при што започнува

екстрацелуларна матрикс деградација која ја забрзува моноцитната инфилтрација. MMPs од друга страна се способни да го разградуваат IL-1 β при што придонесуваат за намалување на локалниот инфламаторен одговор инициран од IL-1.

Други видови на активности асоцирани со IL-1 β се: индукција на простагландин E2 од страна на синовијалните клетки и ослободување на колагеназа, кое резултира со деструкција на рскавицата и последователна коскена ресорпција (катаболин, остеокласт активирачки фактор). IL-1 може да поседува анти туморски активности преку IL-2 и IFN- γ ослободувањето и поседува директно анти вирусно дејство преку стимулација на фибробластите за ослободување на IFN- β .

Во серумот во нормални услови се присутни ниски концентрации на IL-1 β . IL-1 гените се индуцирани да одговараат на ткивна деструкција или на инфекција. Неговите концентрации се зголемуваат брзо после траума вклучувајќи ја и умерената хируршка траума (Grzelak, 1989). Елевирани нивоа се присутни при различни инфективни заболувања и кај неинфективни инфламаторни кондиции како на пример Morbus Crohn. IL-1 се наоѓа во синовијалната течност при состојби на реуматоиден артрит како и во церебоспиналната течност по неуролошка инфламација или инсулт. Ниски нивоа на IL-1 се јавуваат при малнутриции или напреднат стадиум на неоплазија, при што укажуваат на комплексни имунолошки и физиолошки регулаторни функции на овој цитокин.

IL-1 и TNF

Спектарот на биолошкото дејство е многу слично на овие цитокини. IL-1 и TNF ја овозможуваат активноста на T-helper-ите со помош на антиген презентирачките клетки. Тие го промовираат костимулаторниот сигнал кој ги активира T лимфоцитите, преку контактот на антиген презентирачки клетки со MHC-специфични T helper клетки (Beutler and Cerami, 1987). Овие цитокини продуцирани од страна на макрофагите кои се одговорни за постоперативното ткивно санирање и ремоделирање, го иницираат процесот на коскена репарација, интрамембранозна коскена формација и трабекуларна коскена ремоделација (Kon et al., 2001).

2.1.2. Трансформирачки фактор на раст бета (Transforming growth factor beta, TGF- β)

TGF- β претставува протеин кој игра критична улога во клеточниот раст, развој, диференцијација, пролиферација, екстрацелуларна матрикс синтеза и деградација, контрола на мезенхималните епителни интеракции во тек на ембриогенезата, имуната модулација, апоптозата, клеточната циклична прогресија, ангиогенезата, целуларната адхезија, миграција и леукоцитна хемотакса. Поседува тумор супресивни и тумор промотивни активности и високо е регулиран на сите нивоа (пр. mRNA трансформацијата, латентната протеин активација и пост-транслационата модификација). Се однесува како антипролиферативен фактор кај нормалните епителни клетки и во раните фази на онкогенезата.

Некои од клетките секретираат и истовремено поседуваат рецептори за TGF- β (автокрино сигнализирање). Канцер клетките се способни да ја зголемат продукцијата на TGF- β кој исто така делува и на околните клетки.

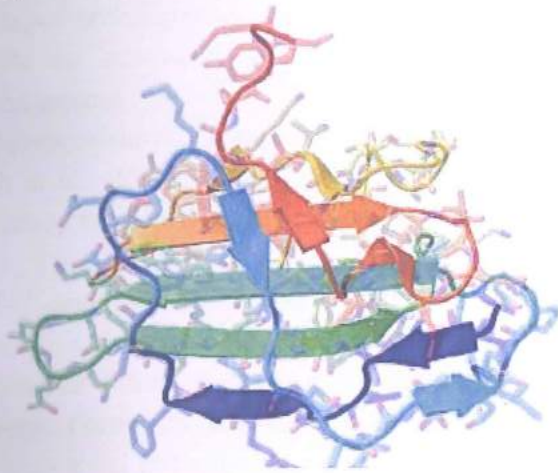
TGF- β постои во три изоформи TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3. TGF- β е дел од TGF- β суперфамилијата која вклучува инхибини, активин, коскен морфоген протеин BMP, и Vg-1. Секоја изоформа на TGF- β е кодирана од страна на единствен ген на различни хромозоми. Сите се врзуваат за ист рецептор (Entrez Gene, 2007).

TGF- β 4 прекурзорот (EBAF endometrial bleeding associated factor) е инволвиран во пременструалната фаза на ендометријалната строма и во детерминирањето на симетријата при ембрионалниот развој кај рбетниците и уште се вика и lefty2 Lefty A (Dubois et al., 1995). TGF- β 1 е инволвиран во хематопоезата и ендотелијалната диференцијација, TGF- β 2 го афектира развојот на срцето, белите дробови, краниофацијалните структури, видниот и слушниот апарат, урогениталниот систем. TGF- β 3 влијае на палатогенезата и белодробниот развој.

Структура

Пептидната структура на трите членови на TGF- β фамилијата е слична. Сите се кодирани како големи протеински прекурзор (Сл. 3). TGF- β 1 содржи 390 аминокиселини, додека TGF- β 2 и TGF- β 3 содржат 412 аминокиселини. Сите содржат N- терминални сигнални пептиди од 20-30 аминокиселини, про-регион (латентен асоциран пептид LAP) и C- терминален регион со 112-114 аминокиселини кој станува зрел TGF- β молекул и кој се одделува од про-регионот со протеолитички процес. Зрелиот TGF- β димерира со цел да создаде активен молекул со 25 KD. TGF- β поседува девет цистински резидуи, осум од дисулфидните врски кои во внатрешноста на молекулата формираат цистинска мрежа карактеристична за TGF- β суперфамилијата. Деветтата цистинска резидуа се поврзува со

деветтата цистинска резидуа од друга молекула на TGF- β и формира димер. Голем број на конзервирани резидуи во TGF- β формираат секундарна структура преку хидрофобни интеракции. Регионот помеѓу петтата и шестата конзервирана цистинска резидуа е најдивергентната ареа од TGF- β која е експонирана на површината на молекулата и е одговорна за врзувањето за рецепторот и за детерминирање на специфичноста на TGF- β (Daopin et al., 1992).



Сл. 3. TGF- β структура

TGF- β рецептор

TGF- β рецепторите претставуваат serine/threonine киназа рецептори. Егзистираат во неколку различни изоформи кои можат да бидат хомо и хетеродимерични. Бројот на лиганди во TGF β суперфамилијата го надминува бројот на познати рецептори што не наведува на фактот за постоење на поливалентни интеракции помеѓу лигандите и рецепторите (еден ист рецептор може да биде таргет на поголем број на лиганди).

Постојат три типови на TGF- β рецептори кои се разликуваат структурно и функционално (Cheifetz et al., 1988).

- TGF β receptor tip 1
- TGF β receptor tip 2
- TGF β receptor tip 3

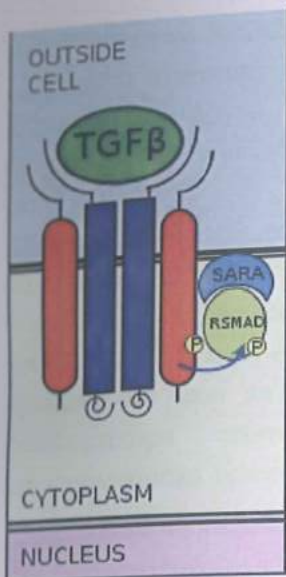
Тип 1 и 2 рецепторите имаат слични афинитети за врзување со лигандите и се разликуваат помеѓу себе само со помош на пептидно мапирање. И двата вида на рецептори поседуваат висок афинитет за TGF- β 1 и низок афинитет за TGF- β 2. Типот 3 на рецептори поседува висок афинитет за TGF- β 1 и TGF- β 2.

TGF β суперфамилијата на лиганди освен TGF- β 1, β 2, β 3 ги вклучува и: Bone morphogenetic proteins (BMPs), Growth and differentiation factors (GDFs), Anti-müllerian hormone (AMH), Activin и Nodal.

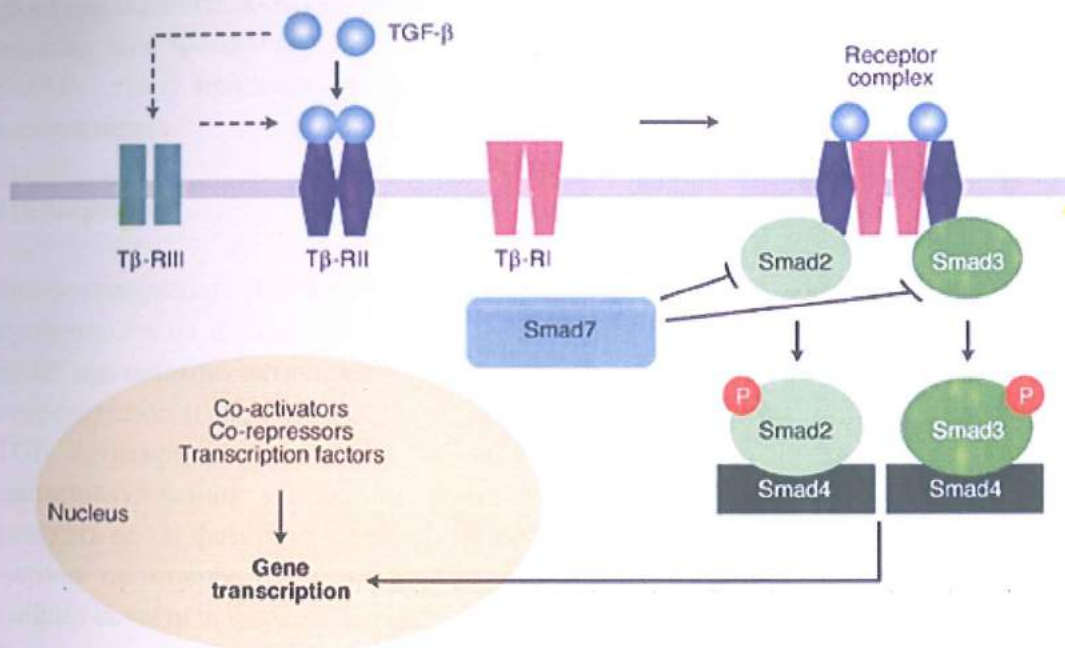
Постојат три типа на активини: Активин А, Активин В и Активин АВ. Активините се инволвирани во ембриогенезата, остеогенезата и хормоналната регулација и тоа хипофизните хормони, половите хормони, хипоталамусот и инсулинот.

BMPs се врзуваат за bone morphogenetic protein receptor tip-2 (BMPR2). Тие се инволвирани во целуларните функции вклучувајќи ја остеогенезата, клеточната диференцијација, антериорно/постериорна оскена спецификација, растот и хомеостазата (Itoh et al., 2001). Nodal се врзува за activin A receptor, tip IIВ. Потоа може да формира рецептор комплекс со activin A receptor tip IB или со activin A receptor tip IC.

TGF- β рецепторот инволвира тип 1 и тип 2 субединици кои претсавуваат серин-треонин кинази и сигнализираат преку SMAD фамилијата на транскрипциски регулатори. Тие имаат цистински богат екстрацелуларен матрикс, трансмембрански домеин и цитоплазматски домеин богат со серин/треонин. Врзувањето на лиганди од TGF beta фамилијата предизвикува ротација на рецептори при што нивните цитоплазматски киназа домеини се аранжираат во ориентации адекватни за катализа. Пред активацијата рецепторите кои се регулирани од SMAD се поврзани за клеточната мембрана со фактори SARA (SMAD Anchor for Receptor Activation) (Сл. 4). Врзувањето на TGF- β индуцира фосфорилација и активација на TGF- β R1 рецепторот од страна на TGF- β R2 рецепторот, при што се формира хетеро-тетрамеричен комплекс со лигандот. Активираниот рецептор TGF- β R1 ги фосфорилира SMAD2 и SMAD3 кои се врзуваат за SMAD4 и се придвижуваат кон јадрото при што формираат комплекси кои ја регулираат транскрипцијата (Сл. 5). SMAD молекулите ја регулираат транскрипцијата на неколку начини, врзување за ДНК, интеракција со други транскрипциски фактори, интеракција со транскрипциски корепресори и коактиватори како p300 и CBP. SMAD7 врши репресија на сигнализирањето на другите SMAD молекули (Miyazono et al., 2000; Stroschein et al., 1999). И други видови на активациони патишта како MAP kinase-ERK каскадата се активираат со сигнализација на TGF- β .



Сл. 4. SARA (SMAD Anchor for Receptor Activation)



Сл. 5. Сигнален пат на TGF- β

Постојат 5 рецептор регулирани SMAD молекули (Sma and Mad Related family of signal transducers): SMAD1, SMAD2, SMAD3, SMAD5 и SMAD9 (Moustakas, 2002; Souchelnytskyi et al., 2001; Massagué and Chen, 2000). Постојат два интрацелуларни патишта кои ги инволвираат R-SMAD. TGF β , Activin, Nodal и GDF се медираны од SMAD2 и SMAD3, додека BMP, AMH и GDF се медираны од SMAD1, SMAD5 и SMAD9.

Врзувањето на R-SMAD за тип I рецепторот е медиран со двоен цинк FYVE домен кој содржи и протеин. Два вакви протеини кои ги медираат TGF β сигналните патишта вклучуваат и други молекули како SARA (SMAD anchor for receptor activation) и HGS (Hepatocyte growth factor-regulated tyrosine kinase substrate).

SARA е присутен во раните стадиуми на ендозомот при што со помош на клатрин медирана ендоцитоза го интернализира рецепторскиот комплекс. SARA го активира R-SMAD. SARA овозможува врзување на R-SMAD за L45 регионот на тип I рецепторот. SARA го ориентира R-SMAD така што серинските резидуи на C- терминалниот регион се ориентираат кон каталитичкиот регион на тип I рецепторот. Тип I рецепторот ги фосфорилира серинските резидуи на R-SMAD. Фосфорилацијата индуцира конформациска промена на MH2 domain-от на R-SMAD и субсеквентната дисоцијација на рецепторскиот комплекс и SARA (Rupyan et al., 2005).

Ко-SMAD врзување

Фосфорилираните R-SMAD имаат голем афинитет за ко-SMAD и формираат комплекси со еден од нив. Фосфатната група не игра улога на преферирана страна за врзување со ко-SMAD, туку процесот на фосфорилација ги отвара аминокиселинските врски за интеракција.

Транскрипција

Фосфорилираниот RSMAD/coSMAD комплекс навлегува во нуклеусот каде се врзува за промоторите на транскрипцијата.

BMP протеините активираат транскрипција на mRNA инволвирани во остеогенезата, неурогенезата и специјализацијата на вентралниот мезодерм.

TGF активира транскрипција на mRNA инволвирана во апоптозата, неогенезата на екстарцелуларниот матрикс и имуносупресијата. Одговорен е и за “заробување” на клетката во G1 фазата на клеточниот циклус.

Activin промовира транскрипција на mRNA инволвирана во развојот на половите органи, ембрионалната диференцијација и формирањето на плацентата.

Nodal предизвикува транскрипција на mRNA инволвирани во лева и десно аксис спецификација како и во мезодерм и ендодерм индукцијата.

Функции

Апоптоза

TGF- β индуцира апоптоза на голем број на клеточни типови. Индуцира апоптоза преку два начина: SMAD и DAXX сигналните патиштата (Munir et al., 2004).

SMAD сигнален пат

DAXX сигнален пат- TGF- β ја активира апоптозата преку death associated protein 6 (DAXX adapter protein). DAXX асоцира со тип 2 TGF- β рецептор киназата

Клеточен циклус

TGF- β игра круцијална улога во регулацијата на клеточниот циклус. TGF- β прави синтеза со p15 и p21 протеините кои го блокираат CDK комплексот, одговорен за фосфорилацијата на ретинобластома протеинот (Rb) кој претставува тумор супресорски протеин и кој е дисфункционален кај различни видови на канцер. TGF- β го блокира влезот во G1 фазата на циклусот. TGF- β ја супресира експресијата на c-myc, ген кој е инволвиран во G1 клеточната циклична прогресија.

Rb ја заштитува клетката од репликација на оштетена DNA преку спречување на влез на клетката од G1 фаза (first gap phase) во S (synthesis phase) фазата (Blobe et al., 2000).

Имунолошки систем

TGF- β е важен во регулацијата на имунолошкиот систем преку CD25+ регулирачките T клетки и Th17 клетките. TGF- β ја блокира активацијата на фагоцитите од страна на лимфоцитите и моноцитите. TGF- β 1 поседува имунорегулаторни карактеристики, ја инхибира B и T клеточната пролиферација, диференцијација и антителина продукција како и матурација и активацијата на макрофагите. Ја инхибира активноста на NK клетките и лимфокин-активираните клетки убијци и ја блокира продукцијата на цитокините. TGF- β 1 ја промовира Treg клеточната диференцијација која резултира со IL-10/TGF- β продукцијата и Th1, Th2 клеточна супресија. TGF- β 1 го промовира Th17 развојот заедно со IL-1 β , IL-21, IL-23. Во тој контекст TGF- β 1 е инволвиран во индукцијата и медијацијата на проинфламаторните и алергиските одговори.

Ткивно обновување

TGF- β претставува клучен медијатор во патофизиологијата на ткивната репарација и хуманата фиброгенеза, го одржува балансот помеѓу продукцијата и деградацијата на тип I колагенот и фиброзирањето и скарификацијата во органите и ткивата.

Функции на TGF- β 1- најпрво бил идентификуван кај хуманите тромбоцити со потенцијална улога во заздравувањето на раните. Претставува мултифункционален пептид кој го контролира клеточниот раст, клеточната пролиферација, клеточната диференцијација, апоптозата и други видови на клеточни функции. Делува синергистички со TGF- α индуцирајќи трансформација. Најпрво бил идентификуван кај хуманите тромбоцити со потенцијална улога во заздравувањето на раните. Исто така игра важна улога во контролата на имунолошкиот системи, покажувајќи различни активности кај различни типови на клетки

или кај клетки во различни развојни стадиуми. Поголемиот дел на имунолошки клетки (леукоцити) секретираат TGF- β 1.

TGF- β 1 и T клетки- некои T клетки (супресорните T клетки) ослободуваат TGF- β 1 со цел да инхибираат активности на други видови на клетки. IL-1 и IL-2 -зависната пролиферација на активираните T клетки и активацијата на инактивните T-helper и цитотоксичните T-клетки се превенира преку активноста на TGF- β 1. Слично, TGF- β 1 ја инхибира секрецијата и активноста на други видови на цитокини IFN- γ , TNF- α и други интерлеукини. Поседува капацитет за намалување на експресијата на цитокинските рецептори (пример на IL-2 рецепторот) со цел да ја намали активноста на имунолошките клетки. Сепак, TGF- β 1 може и да ја зголеми експресијата на одредени цитокини од страна на T клетките и да ја промовира нивната пролиферација особено ако клетките се иматурни (Wahl et al., 1988; Tiemessen et al., 2003; Gilbert et al., 1997; Wahl et al., 2006).

TGF- β 1 и B клетки- TGF- β 1 поседува слични ефекти насочени кон B клетките кои исто така варираат во зависност од степенот на диференцијација на клетките. Ја инхибира пролиферацијата и ја стимулира апоптозата на B клетките, при што ја контролира експресијата на антигелата, трансферинот, MHC class II протеините кај матурираните и нематрираните B клетки (Lebman and Edmiston, 1999).

TGF- β 1 и миелоидни клетки - ефектите на TGF- β 1 брз макрофагите и моноцитите е предоминантно супресивно, при што ја инхибира пролиферацијата на овие клетки и ја превенира продукцијата на реактивните кислородни радикали (супреоксидот O₂⁻, азотниот оксид NO). Како и кај другите видови на клетки, TGF- β 1 може да има спротивни ефекти врз миелоидните клетки. Така на пример, TGF- β 1 дејствува како хемоатрактант при што го насочува имуниот одговор кон патогените, така што макрофагите и моноцитите одговараат на ниски концентрации на TGF- β 1. Понатаму, експресијатата на цитокинските со потекло од моноцитите (IL-1 α и β , TNF- α) како и способноста на макрофагите за уништување на патогените може да биде зголемена под дејство на TGF- β 1 (Wahl et al., 2006).

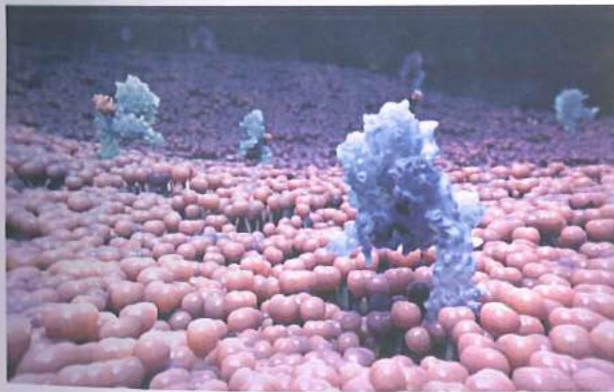
Функции на TGF- β 2 - игра улога во ембрионалниот развој, ги супресира ефектите на интерлеукин зависните T клеточни тумори (Clark and Coker, 1998).

Функции на TGF- β 3- учествува во целуларната адхезија и екстрацелуларната матрикс формација при ембриолошкиот процес на формирање на палатумот (при недостаток на TGF- β 3 цицачите развиваат деформитет -хеилогнатопалатошиза како резултат на нефузионирање на епителните клетки од двете страни на палатумот). Игра есенцијална улога во развојот на белите дробови преку процесите на целуларна адхезија и екстрацелуларна матриксформација и го контролира зараснувањето на раните преку контрола на движењата на клетките од оштетеното ткиво (Herpin et al., 2004; Kaartinen et al., 1995; Bandyopadhyay et al., 2006).

Клиничка сигнификантност

Тумори- кај нормалните клетки TGF- β преку сигналните патишта го стопира клеточниот циклус во G1 стадиумот, ја индуцира диференцијацијата и ја промовира апоптозата. Кога клетката ќе се трансформира во канцер клетка, некои од етапите на TGF- β сигналниот пат се мутирани (настанува мутација на рецепторите) и TGF- β не може повеќе да ја контролира клетката при што започнува пролиферацијата на канцер клетките (Hanahan and Weinberg, 2000). Истовремено настанува пролиферација и на околните стромални клетки (фибробласти). И двата вида на клетки ја зголемуваат нивната продукција на TGF- β кој пак делува на околните стромални клетки, на имуните клетки, ендотелијалните и мазните мускулни клетки. Следува последователна имunosупресија и ангиогенеза што го прави туморозното ткиво поинвазивно. TGF- β исто така ги конвертира и цитотоксичните T-клетки во регулаторни (супресорни) T-клетки. На тој начин настанува исклучување „turn off“ на имунолошката реакција.

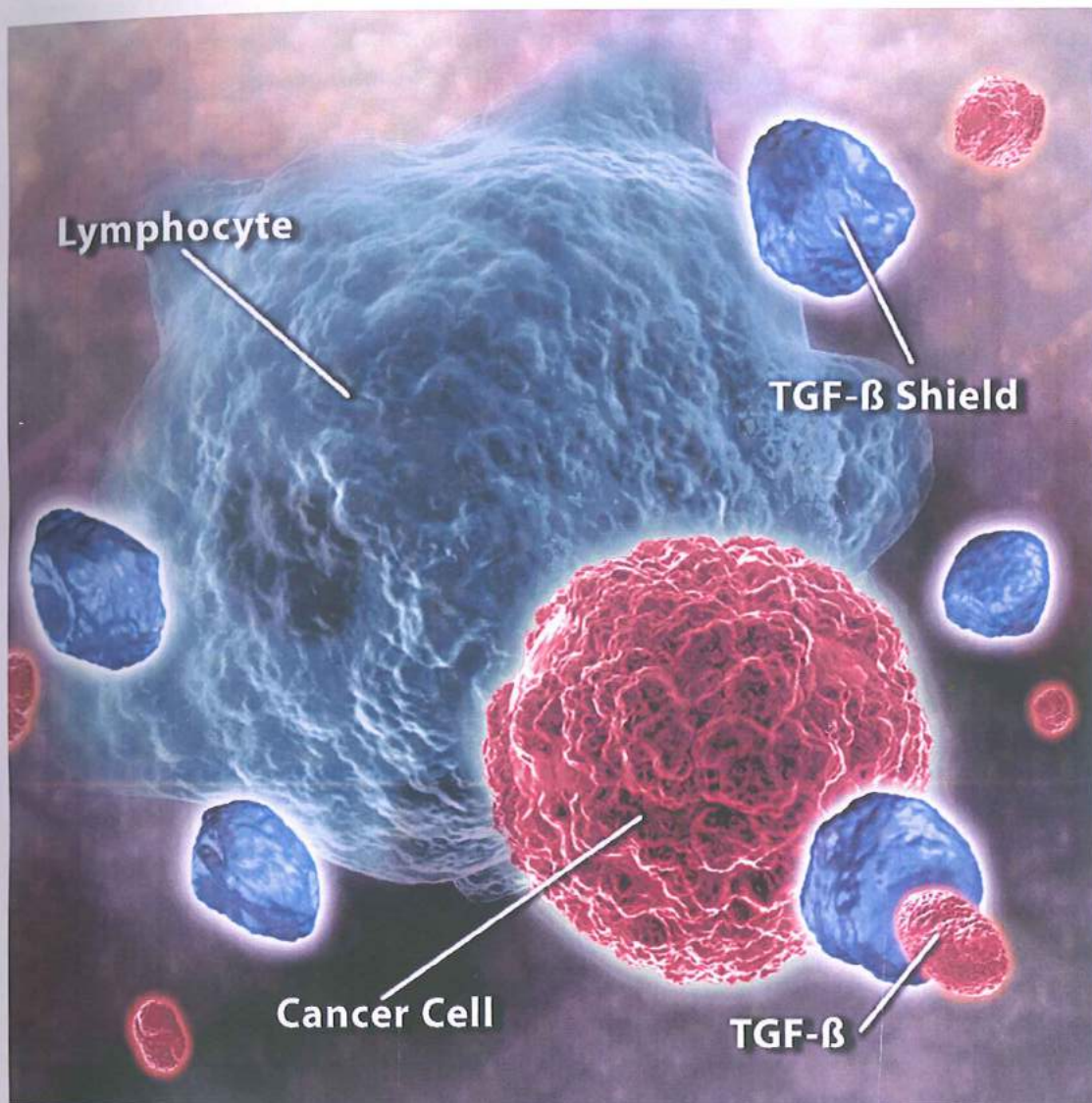
Така на пример во раните стадиуми на човековиот ембриолошки развој настанува брза пролиферација на клетки под дејство на транскрипцискиот фактор SIX1 кој овозможува движење на клетките од една ареа на ембрионот кон друга. При достигнувањето на зрелоста SIX1 интрацелуларниот сигнален пат се исклучува поради тоа што повеќе не му е потребен на возрасниот организам тој тип на висок пролиферациски потенцијал. Кај голем број на карциноми настанува реактивација на SIX1 интрацелуларниот сигнален пат кој пак од своја страна го вклучува TGF- β сигналниот пат од тумор супресивна во тумор промотивна состојба (Сл.6 и Сл. 7).



Сл. 6. Вклучување на TGF- β сигналниот пат од тумор супресивна во тумор промотивна состојба.

SIX1 врши влијание на активноста на TGF- β сигналните патишта преку мали молекули таканаречени microRNA молекули кои се врзуваат за гените кои ги кодираат TGF- β сигналите и ги трансформираат во мутирани гени кои ја инхибираат способноста на TGF-

β да го стопира клеточниот раст. TGF- β го губи капацитетот за стопирање на клеточниот раст и ги поттикнува клетките на пролиферација (Radisky, 2009).



Сл. 7. Приказ на TGF- β штитот

Срцеви заболувања- холестеролот ја супресира осетливоста на кардиоваскуларните клетки на TGF- β и неговите протективни способности при што се создаваат услови за развој на атеросклерозата. Статините, лекови кои ги намалуваат нивоата на холестеролот ја зголемуваат осетливоста и одговорот на кардиоваскуларните клетки на протективните активности на TGF- β (Blobe et al., 2000).

Marfan Syndrome- се смета дека TGF- β сигнализирањето игра голема улога во патогенезата на Marfan синдромот кој се карактеризира со диспропорционален раст, арахнодактилија, ектопија на локата и срцеви компликации—пролапс на митралната валвула и зголемување на аортата. Главниот дефект кај овој синдром е неадекватната синтеза на гликопротеинот фибрилин I, кој претставува важна компонента во градбата на еластичните влакна. Во поновите испитувања се укажува на поврзаноста на синдромот со редуцираната секвестрација на TGF- β од страна на фибрилиноот (Robinson et al., 2006).

Alzheimer заболување- повисоки концентрации на TGF- β се наоѓаат во крвта и цереброспиналната течност на пациенти со Alzheimer заболувањето што сугерира на можната улога на TGF- β во неуродегенеративната каскада на заболувањето (Swardfager et al., 2010).

Ренални заболувања- прекумерната секреција на TGF може да индуцира ренална фиброза, хронични ренални заболувања и дијабет. Некои нови, современи испитувања утврдиле дека со користење на терапии со антагонисти на TGF- β рецепторите, можат да ги изменат или спречат ефектите на реналната фиброза.

TGF- β активација

Иако TGF- β е битен во регулирањето на круцијални целуларни активности само мал дел од сигналните патишта се моментално познати и комплетниот механизам кој стои зад активационите патишта се уште не е познат. Некои од познатите активациони патишта се клеточно или ткивно специфични додека некои се карактеристични за поголем број на клеточни типови и ткива. Протеазите, интегрините, pH и реактивните кислородни радикали се само дел од неколкуте познати фактори кои можат да го активираат TGF- β (Khalil, 1999). Пореметувањето кај овие фактори доведува до нерегулирани TGF- β сигнални нивоа кои можат да доведат до инфламација, автоимуни пореметувања, фиброза, канцер и катаракта.

Сите видови на TGF- β се синтетизирани како прекурзор молекули кои содржат пропептид регион. По синтезата TGF- β homodimer—от реагира со Latency Associated Peptide (LAP) и формира комплекс наречен Small Latent Complex (SLC). Овој комплекс останува во клетката се додека не се врзе со друг протеин наречен Latent TGF- β -Binding Protein (LTBP) и формира поголем комплекс Large Latent Complex (LLC). Потоа LLC се секретира во екстрацелуларниот матрикс (Khalil, 1999; Alberts et al., 2002).

Во најголем број на случаи, пред да се секретира LLC, TGF- β прекурзорот се издвојува од пропептидот но сепак останува поврзан за него со нековалентни врски. По неговата секреција останува во екстрацелуларниот матрикс како инактивиран комплекс кој ги содржи и LTBP и LAP кои подлежат на понатамошна дообработка со цел да се издвои

активен TGF- β . Поврзаноста на TGF- β за LTBP е со помош на дисулфидни врски кои дозволуваат да остане инактивен преку превенција на неговото врзувањето со рецепторите (Annes et al., 2003).

Познати се неколку форми на различни LAP изоформи LAP-1, LAP-2, LAP-3 и LAP-4. Мутации или алтерации на LAP или LTBP резултираат со неадекватно TGF- β сигнализирање. Специфичните LAP изоформи имаат способност да асоцираат со специфични TGF- β изоформи. На пример LAP-4 се врзува само за TGF- β 1, такашто мутациите во LAP-4 водат до TGF- β асоцирани компликации.

Интегрин-независна TGF- β активација (Alberts et al., 2002)

- Активација со протеаза и металопроотеаза

Плазминот и некои од матрикс металопроотеазите (MMP) играат главна улога во промоцијата на туморската инвазија и ткивното ремоделирање преку индукција на протеолиза од неколку ECM (extracellular matrix) компоненти. TGF- β активациониот процес инволвира ослободување од LLC од матриксот при што следи понатамошна протеолиза на LAP за да го ослободат TGF- β . MMP-9 и MMP-2 вршат клиренс на латентниот TGF- β (Yu and Stamenkovic, 2000). LAP комплексот содржи протеиназа-сензитивен регион кој може да биде потенционален таргет за ослободување на TGF- β .

- Активација со pH

Киселите услови можат да го денатутираат LAP. Екстремни pH услови (1.5 или 12) резултираат со сигнификантна активација на TGF- β , додека при благо кисели услови на pH 4.5 доведуваат до 30% активација на TGF- β во однос на онаа активација постигната со покисела средина.

- Реактивни кислородни радикали

Структурната модификација на LAP можат да ја вознемират интеракцијата помеѓу LAP и TGF- β и да предизвикаат активација. Факторите кои можат да предизвикаат таква модификација можат да вклучат хидроксилни радикали од реактивните кислородни молекули (reactive oxygen species ROS). TGF- β рапидно се активира по *in vivo* експозиција на ROS.

- Активација со тромбоспондин-1

Тромбоспондин-1 (TSP-1) претставува гликопротеин кој се наоѓа во плазмата на здравите луѓе со нивоа од 50–250 ng/ml. TSP-1 нивоата се зголемуваат при одговор на повреда или во тек на развојот. TSP-1 го активира латентниот TGF- β преку формирање на директни

интеракции со латентниот TGF-beta комплекс и индуцира реаранжирање (структурни – конформациски промени) на молекулата за да го превенира врзувањето на матурираниот TGF- β .

- Активација со Алфа (5) интегрини (Wipff and Hinz, 2008)

Генералниот став дека интегрините партиципираат во активација на латентниот TGF- β произлегуваат од студиите кои ги проучувале мутациите на β 6 интегринот, α V интегринот, β 8 интегрин и LAP. Постојат два модели за начините на кои α V интегрините можат да го активираат латентниот TGF- β 1: првиот модел опишува промена на латентниот TGF- β 1 комплекс и последователно ослободување на активен TGF- β 1, додека вториот модел опишува протеаза-зависен механизам.

- Механизам на конформациски-структурни промени (без протеолиза)

α V β 6 интегринот е првиот кој е идентификуван како TGF- β 1 активатор. LAP молекулите содржат RGD мотив кој е препознаен од поголемиот број на α V интегрини. α V β 6 интегринот може да го активира TGF- β 1 преку врзување на RGD мотив присутен во LAP- β 1 и LAP- β 3. Врзувањето индуцира активирање на адхезиони клеточни сили кои се трансформираат во биохемиски сигнали кои водат до ослободување/активација на TGF- β од латентниот комплекс. Овој пат на активација важи за TGF- β во епителните клетки и не е асоциран со MMPs.

- Интегрин протеаза-зависен активационен механизам

MMP-2 можат да го активираат TGF- β преку протеолитичка деградација на латентниот TGF- β комплекс, α V интегрините ги активираат TGF- β 1 преку креирање на блиски конекции помеѓу латентниот TGF- β комплекс и MMP. Интегрините α V β 6 и α V β 3 симултано се врзуваат за латентниот TGF- β 1 комплекс и протеиназите, и симултано предизвикуват конформациски промени во LAP. Овој пат на активација иако ги вклучува MMP сепак се смета за непротеолитички пат на активација поради асоцирање на интегрините.

- Улогата на инхибиторни SMAD молекули

Во инхибиторни SMAD молекули (I-SMADs) спаѓаат SMAD6 и SMAD7. Тие играат клучна улога во регулацијата на TGF- β сигнализирањето и се инволвирани во негативниот feedback механизам. SMAD7 се натпреварува со другите SMAD молекули за врзување со тип I рецепторот и ја превенира неговата фосфорилација. Локализиран е во нуклеусот и при активација на рецепторот се транслоцира во цитоплазмата каде се врзува за тип I рецепторот. SMAD6 се врзува за SMAD4 и го превенира при што го превенира

неговото врзување за другите SMAD молекули. Нивоата на I-SMADs се зголемуваат со TNF- β сигнализирањето (Massagué and Chen, 2000; Ulloa and Tabibzadeh, 2001; Laping et al., 2002).

Цитокините не функционираат изолирано, туку во комплексни мрежи кои ги инволтираат проинфламаторните и антиинфламаторните ефекти.

2.1.3. Преглед на цитокинската функција

Голям број на студии реферираат за зголемени концентрации на IL-1 β во материјал добиен согингивална биопсија и во PICF кај пациенти со инфламација на периимплантните ткива. Неговите концентрации се намалуваат сигнификантно по терапевските процедури (Howells, 1995). IL-1 β е потврден како potentен индуктор на коскената ресорпција и деградација на сврзното ткиво преку индукција на MMPs (Birkedal-Hansen, 1993). Секрецијата на IL-1 β е со комплексен карактер и се изведува преку два сигнала преку toll-like receptor- TLR индуцирана транскрипција на pro-IL-1 β (пр.врзување на липополисахарид LPS со TLR-4) и вториот сигнал кој претсавува додатен сигнал (пр.екстрацелуларен ATP) кој резултира со активирање на инфлазмот, каспаза-1 и секреција на цитокин. Инфлазмот е мультипротеински комплекс кој ја медира акцијата на каспаза-1 и е есенцијален за активација на IL-1 β (Latz, 2010).

Уште во 90-тите години на минатиот век е утврдена шемата за последователните инфламаторни настани во периимплантните ткива каде бактериските продукти пр.LPS индуцираат експресија на IL-1 β и TNF- α кои пак од друга страна индуцираат експресија на цитокини, хемокини и циклооксигеназа продукти (COX) кои ја амплифицираат инфламацијата (Offenbacher, 1996). Последователно настанува активација на MMPs кои започнуваат со деструкција на сврзното ткиво, активација на остеокластичните коскени процеси и деструкција на алвеоларната коска. При нормална хомеостаза постои извесен степен на баланс помеѓу проинфламаторните и антиинфламаторните активности со помош на T-клеточните цитокини, рецептор антагонистите како на пример IL-1R, инхибиторните солубилни форми на IL-1 и TNF рецепторите и ткивните инхибитори на металпротеиназите (TIMPs).

Цитокини и вроден имунитет

Некои од бактериските видови (како на пример *Porphyromonas gingivalis*) можат да ја модифицираат биохемиската структура на LPS како одговор на околните стимулуси со придружни ефекти и на нејзините интеракции со вродениот имунитет (Darveau, 2009).

LPS е еден од начините на кои се активираат клетките на домаќинот (microbe-associated molecular patterns (MAMPs). DNA, фимбриите и протеазите се исто така способни да го стимулираат имунитетот (Hajishengallis, 2009). Постои уште еден значаен факт, а тоа е

способноста на вродениот имунитет да ги препознава и одговара на сите колонизирачки микроорганизми, коменсали и патогени. Коменсалите стимулираат ниско ниво на цитокински одговор неопходен за одржување на имунитетот и интегритетот на ткивото. Имунолошкиот одговор се амплифицира како одговор на промените на микробиолошкиот состав на плакот во кој доминираат патогените бактерии (Handfield et al., 2008; Darveau, 2009; Taylor, 2010).

MAMPs се детектираат со помош на специјални рецептори pattern recognition receptors (PRRs) како на пример TLRs. Постојат 10-тина до сега познати TLRs. Најпроучуваниот пат на сигнализација е препознавање на LPS со помош на макромолекуларен комплекс кој ги воведува CD14, MD-2, TLR-4, последователна активација на интрацелуларниот пат на сигнализација кој води кон транслокација на факторот NF- κ B до нуклеусот и синтеза на проинфламаторни цитокини IL-1 β и TNF α . Друг вид на PRRs, Nod-like receptors (NLRs) се проучувани и овие рецептори имаат главна улога во детекција на интрацелуларните инфекции (Franchi et al., 2008).

Макрофагите и дендритичните клетки (DCs) играат клучна улога во иницијалното препознавање на микроорганизмите. Одредени видови на моноцити може да го претставуваат и „хиперинфламаторниот“ фенотип и да предизвикаат карактеристичен цитокински секреторен профил (Auffray et al., 2009). Епителните клетки на устата и на перимплантните ткива исто така играат не помалку битна улога во одбраната на домаќинот. Епителните клетки претставуваат есенцијални елементи на ткивниот интегритет на мукозните површини и одговараат на бактериите преку регулација на цитокинската секреција и експресија на молекули за адхезија (Swamy et al., 2010). Микроорганизмите вршат инвазија и колонизација на епителните клетки активирајќи ги интрацелуларните PRRs и нивните сигнални механизми. И фибробластите претставуваат истакнати клеточни типови кои поседуваат способност за амплификација на инфламацијата преку модулирање на цитокинските одговори (Bartol and Narayanan, 2006).

Активацијата на вродениот имунитет е вовед во иницијацијата на стекнатиот имунитет, но може да води и кон деструктивна (хронична) инфламација ако се уште е присутен оригиналниот стимулус кој ја предизвикал инфламацијата. Цитокините дејствуваат како иницијатори и регулатори на вродениот и стекнатиот имунитет, но исто така го медираат и ткивното оштетување кое води до развој на заболување и постепено губење на функцијата на имплантот. Перзистентната активација на имунолошкиот одговор води до неадекватна цитокинска синтеза и секреција со последователни ефекти на функцијата и клеточниот циклус („turnover“) на перимплантните ткива. Исто така голем дел од неимунолошките клеточни типови (кератиноцити и фибробласти) синтетизираат цитокини како одговор на бактериската колонизација или како одговор на присуството на други цитокини.

Цитокините делуваат и на метаболизмот на екстрацелуларниот матрикс. Цитокините имаат централна улога и на остеокластичната активација (Bartold et al., 2010).

Инфламацијата е одговор кој не секогаш е резервиран за инфекциите (Medzhitov, 2010) и концептот за "стерилна инфламација" се повеќе се актуелизира и може да се развие како резултат на ткивното распаѓање, клеточниот „стрес“ или клеточната смрт (Iwasaki and Medzhitov, 2010; Rock et al., 2010). На пример, хроматинските фрагменти ослободени како резултат од неадекватна апоптоза можат да го активираат TLR сигналниот пат (Marshak-Rothstein and Rifkin, 2007). Дефинитивните продукти на метаболизмот на компонентите од екстрацелуларниот матрикс како на пример бигликаните и хијалуронската киселина можат да ги активираат макрофагите преку TLR-2 и TLR-4 за да започнат со сигнализација на цитокинската секреција (Jiang et al., 2005).

Комбинациите на цитокини генерирани од страна на макрофагите и дендричните клетки (DCs) креираат милје при што ја детерминираат диференцијацијата на ефекторни Т-клетки и синтеза на класа и субкласа на имуноглобулини (Ig). Цитокините ова не го постигнуваат во услови на изолација туку дејствуваат преку други сигнални патишта или интеракции клетка-клетка преку антиген презентација и ко-стимулаторни функции. Цитокините генерирани во овие касни интеракции се битни за Т-клеточната функција и Т-клеточната диференцијација, наивните Т-клетки можат да се диференцираат во Т-helper клетки (Th1) или во Th2 клетки за да обезбедат „помош“ на В-клетките или на Th17 при што може да ги амплифицираат про-инфламаторните одговори или да ги активираат Т-супресорните односно регулаторните (Treg cells) кои ги супресираат имунолошките одговори. Th17 секретираат IL-17 цитокини (кои имаат одреден број на проинфламаторни активности кои се заеднички со IL-1 β и TNF- α како и IL-22 кои се битни за имунитетот кон екстрацелуларните бактерии).

Овие Т-супресорни клетки секретираат TGF- β и IL-10 и имаат улога во регулирање на други Т-клеточни популации и ја одржуваат толерантноста кон авто-антигените, при што ја превенираат автоимуноста (Josefowicz and Rudenski, 2009).

Функционалните Т-клетки експресираат CD4 и CD8 или одредени Т-клеточни антигенски рецептори. Цитокините поседуваат централна улога во регулирањето и развојот на ефекторните CD4⁺ Т-клетки. CD4⁺ Т-клетки (Th1) секретираат IFN- γ и го промовираат клеточно медиран имунитет преку активација на макрофагите, клетките природни убици (natural killer cells NK) и цитотоксичните CD8⁺ Т-клетки. Th2 клетките секретираат IL-4, IL-5, IL-13 при што го регулираат хуморалниот имунитет и активноста на маст клетките (Mosmann and Hoffman, 1989). Утврдено е дека постои активна интеракција помеѓу Т-клеточните популации кои можат да резултираат со флукуации на активноста на болеста. Активацијата на Th1 клетките овозможува клеточно медиран имунитет и „стабилна“

периимплантна лезија. Активацијата на Th2 предизвикува B-клеточна активација и деструктивен тип на периимплантна лезија најверојатно преку B-клеточно секретирани IL-1 β (Gemmill et al., 2007). Според друга група на автори овој Th1/Th2 модел е недоволно доволно за да ја разјасни во потполност улогата на T-клетките во целокупниот процес на периимплантна инфламација (Gaffen and Hajishengallis, 2008). Исто така е утврдено дека T-клетките кои ги инфилтрираат меките ткива кај имплантите со периимплантит можат да експресираат mRNA и за Th1 и за Th2 цитокините како и за регулаторните цитокини симултано (Ito et al., 2005).

Цитокините исто така играат улога во B-клеточниот развој и функција. Клучните развојни стадиуми на B-клетките (во фоликулот или во секундарните имунолошки ткива како на пример лимфните јазли) и нивната трансформација во антители продуцирачки плазма клетки вклучуваат активација и пролиферација, селекција на диференцискиот потенцијал (во периферни плазма клетки или во мемориски B-клетки), квалитативни аспекти на секреција на антители (превклучување во класите, соматична хипермутација) како и долговечност на плазма клетките (Goodnow et al., 2010). Процесот е под влијание на голем број на фактори вклучувајќи го антиген врзувањето, T-клеточното костимулирање, сигнализирањето преку PRRs и влијанието на цитокинското миље. Табела 1.

Табела 1: Сиже на цитокинската биологија

IL	клеточни извори	рецептори и сигнализирање	контролни механизми	функција
IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra	Про IL-1 α (биолошки активен) се синтезира во цитоплазмата и под дејство на калпаин се создава IL-1 α , кој останува во клетката. Про IL-1 β (биолошки неактивен) се синтезира во цитоплазмата и под дејство на каспаза-1 се формира IL-1 β . sIL-1Ra (секреторниот sIL-1Ra), главната изоформа на IL-1Ra се синтезира во Golgi системот. Се синтезираат од страна на моноцити, макрофаги, неутрофили, кератиноцити, епителни клетки, фибробласти	IL-1 рецепторите се од типот 1 и два IL-1 рецептори (IL-1R1, IL-1R2) и IL-1R акцесорен протеин (IL-1RAcP). Кога се врзува IL-1 за рецепторите формира комплекс при што се активираат адаптор молекули	Врзувањето на лигандот (IL-1 α , IL-1 β) за рецепторот IL-1R1, активира протеини на сигнална трансдукција, но врзувањето за IL-1R2 не ги активира процесите на сигнална трансдукција. IL-1Ra се врзува и за IL-1R1 и за IL-1R2 но не може да	IL-1 α проинфламатор на, лоциран претежно во мембраната. Се однесува како интрацелуларен транскрипциски регулатор. IL-1 β широк опсег на функции кај вродениот имунитет и инфламацијата. Го регулира стекнатиот имунитет (T-кл. и миелоидните

		(MyD88, IRAK, TRAF6) кои ги активираат транскрипциските фактори (NF- κ B, AP-1, JNK, p38 MAPK).	реагира со (IL-1RAcP и затоа не ги активира клетките (IL-1Ra го инхибира IL-1).	клетки) и го стимулира метаболизмот на сврзното ткиво (IL-1Ra е антагонист на IL-1 α и β функцијата).
6	IL-6 е продуциран од страна на T-кл, B-кл, макрофагите, остеобластите, дендритичните клетки, кератиноцитите, ендотелните клетки, фибробластите, адипоцитите. Генот за IL-6 кодира продукт од 212 аминокиселини кој под дејство на ензими одвојува на N-терминалниот дел аминокиселини при што се добива активен пептид со 184 аминокиселини.	IL-6 фамилијата на цитокини (IL-6, IL-11, LIF-леукемија инхибиторен фактор, онкостатин M) делат заеднички сигнални патишта преку гликопротеините (gp130) за сигнална трансдукција. IL-6 се врзува за IL-6 рецепторот (IL-6R) при што се формира IL-6/IL-6R комплекс кој се врзува за gp130 кој е врзан за кл.мембрана. Потоа се активираат интрацелуларните патишта кои ги вклучуваат	SOCS фамилијата на протеини (супресори на сигналната трансдукција) го регулираат gp130 преку патиштата на JAK/STAT сигналната трансдукција. Продукцијата на SOCS протеините се јавува при цитокинската стимулација и е индуцирана преку STAT-медирана генска транскрипција и што го инхибира цитокинското сигнализирање преку негативен feedback-механизам	gp130 го експресираат голем број на клеточни типови што ја објаснува способноста за плеиотропност на IL-6. IL-6 поседува проинфламаторни способности и игра клучна улога во инфламацијата и ја амплифицира, исто така ја промовира коскената ресорпција. Го стимулира покачувањето на телесната температура, ангиогенезата и излучувањето на акутните фазни протеини. Го стимулира клеточното диференцирање

		JAKs, STAT1, STAT3, NF-kB.		и е битен за балансот помеѓу Т-клеточните видови.
10	Главниот извор на IL-10 се T-supresor кл. (Treg клетки), но го продуцираат и други клеточни типови (Th1, Th2, Th17, CD8+ T-кл.) моноцити, макрофаги, DCs и B-кл. IL-10 суперфамилијата вклучува IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26, IL-28 и IL-29.	IL-10 формира хомодимер и сигнализира преку IL-10R1 и IL-10R2 рецепторски комплекс со субсеквентна активација на сигналната трансдукција Jak1, tyrosine kinasa 2, STAT1 и STAT3.	Знаењето за регулацијата на IL-10 е лимитирано и регулаторните механизми се разликуваат за различни клеточни типови. Кај макрофагите и DC кл., ERK и p38 зависната IL-10 активација е инхибирана од страна на IFN-γ. Инхибицијата на p38 сигнализацијата во DC кл. И моноцитите го инхибира IL-10 експресијата. Транскрипциските фактори го регулираат IL-10 (намалување или зголемување на експресијата) индицирајќи генетска компонента во IL-10 контролата.	IL-10 поседува антиинфламаторна улога и ја инхибира активноста на Th1 кл. (го инхибира IFN-γ, IL-2), Th2 кл.(инхибира IL-4, IL-5), NK кл. (инхибира IFN-γ, TNF-α) и макрофагите (инхибира IL-1β, IL-6, IL-8, IL-12, TNF-α). IL-10 ја инхибира експресијата на костимулаторните молекули CD80 и CD86 од страна на DCs и APSs при што ги спречува во обезбедувањето на сигнали за Th кл. активација. Неодамнешните студии утврдуваат одредени антиинфламаторни ефекти на IL-10 преку активација на B-

			кл. пролиферација и Ig секреција, предлагачки двојна улога на IL-10.	
TGF- β	TGF- β се состои од фамилија на плеiotропни цитокини. Постојат три изотипови на TGF- β ; TGF- β 1, TGF- β 2 и TGF- β 3 сите со слични биолошки активности. Различни типови на клетки продуцираат TGF- β . TGF- β и Treg клетките играат критична улога во одржувањето на себетолерантноста и имунолошката хомеостаза.	TGF- β се врзува за тип 2 TGF- β рецептор (T β RII), и лигандот врзан за T β RII го активира тип 1 TGF- β рецепторот (T β RI). Активацијата на сигнализирањето се јавува преку серин-треонин киназната активност и понатамошното сигнализирање е преку SMAD-зависните и SMAD-независните патишта.	SMAD-зависното сигнализирање може да биде инхибирано преку комплексната асоцијација со други транскрипциски фактори и инхибитори. Балансот на SMAD-зависни и SMAD-независни сигнализирања и присуството на сигналните инхибитори го детерминира одговорот на TGF- β .	TGF- β ги регулира мултипните аспекти на целуларните функции и е критичен во однос на супресијата на имунолошките одговори. Ја регулира активноста на различни типови на T-клетки и игра улога во реparatorните процеси, во процесите на регенерација, ангиогенеза, апоптоза и инхибиција на клеточниот раст. TGF- β може да ја индуцира продукцијата на IL-10 во Treg клетките. Поседува инхибиторни ефекти за Th1,

			Th2, NK клетките, В-кл, PMN, макрофагите и ја превенира DC матурацијата.
--	--	--	---

Регулацијата на цитокините како биолошки активни молекули е есенцијално во инфламаторниот одговор и имунолошкото функционирање (Graves, 2008). Цитокините функционираат во мрежи на агонисти, антагонисти, рецептори и псеудорецептори, и сите тие заедно ја регулираат активноста на овие моќни молекули. Агонист членовите на IL-1 цитокинската фамилија се широко регулирани (Sims and Smith, 2010). IL-1 β е инхибиран од рецептор антагонистот IL-1Ra и псеудорецепторот IL-1Ra2 (рецептор кој се врзува за лигандот и го инхибира неговото врзување за нормалниот рецептор).

Цитокините се клучни медијатори на имунолошкиот одговор и ја диригираат ткивната деструкција

Цитокините ја диригираат ткивната деструкција која резултира со клиничка манифестација на перимплантит. Комплексните интеракции помеѓу цитокините и имунолошките одговори тешко е да се разграничат и да се утврдат различните аспекти на улогата на цитокините во диригирањето на ткивната деструкција.

Цитокините ја диригираат секрецијата на инфламаторните медијатори и деструктивните ензими

Цитокините ја водат секрецијата на инфламаторните медијатори (простагландини, MMPs, цитокини, хемокини) и доведуваат до ткивна деструкција. Се развиваат голем број на feedback јамки на пример; цитокините индуцираат секреција на простагландини и зголемените концентрации на простагландини резултираат со зголемена цитокинска секреција (Noguchi et al., 2007). IL-1 β и TNF- α индуцираат COX-2 секреција во оралните епителни клетки и IL-1 β ја регулира COX-2 секрецијата во HGFs –human gingival fibroblasts (Zhang et al., 2003). IL-1 β и TNF- α синергично ја зголемуваат PGE2 секрецијата во HGFs и TNF- α ја регулира PGE2 и COX продукцијата во HGFs преку JNK и NF- κ B сигналните патишта (Yucel-Lindberg et al., 1999).

IL-1 β индуцира експресија на IL-6, IL-8, TNF- α во HGFs и дејствува автокрино (Agarwal et al. 1995; Chae et al., 2005). TNF- α , IL-1 β и PGE2 стимулираат IL-6 продукција во култивирани HGFs (Nogushi et al., 2001). TNF- α и IL-1 β делуваат синергистички во стимулацијата на IL-6 секреција од HGFs и оваа комбинација на цитокини е неколку пати попотентна за IL-6 секреција отколку LPS (Kent et al., 1998). Култивирани гингивални

епителни клетки стимулирани со TLR-2 и TLR-5 лиганди продуцираат TNF- α и IL-1 β , и ова се потенцира со додавање на IL-17 (Beklen et al., 2009). TNF- α и IL-1 β индуцираат IL-1 α секреција во HGFs и оваа продукција е модулирана преку T-клеточно продуцираните цитокини вклучувајќи ги IFN- γ и IL-4. IL-10 ја инхибира P.gingivalis LPS-индуцираната IL-6 секреција во HGFs (Wang et al., 1999).

Во најголем број на случаи студиите ја потенцираат комплексноста на цитокинската интеракција во ткивата и покажуваат дека цитокините влијаат на секрецијата на други цитокини. Во студиите во кои се проучувала генетската експресија преку real-time PCR испитувања на гингивалните биопсии кај пациенти со инфламација пациентите поседувале повисока експресија на TNF- α , MMPs, RANKL и OPG во однос на контролната група (Garlet et al., 2004). IL-1 β индуцира диференцијална експресија на гени инволвирани во целуларниот стрес, DNA обновувањето, клеточниот циклус и пролиферација, ангиогенезата и метаболизмот на екстрацелуларниот матрикс во хумани гингивални кератиноцити (Steinberg et al., 2006). Активните инфламаторни лезии покажуваат повисок степен на експресија на RANKL*, IL-17, IL-1 β и IFN- γ во однос на инактивните лезии со позитивна корелација за RANKL и IL-17.

MMP продукцијата е исто така регулирана од страна на цитокините (Cox et al., 2006). TNF- α и IL-1 β ја зголемуваат MMP-1 и MMP-3 продукцијата во HGFs. IL-6 ослободен од фибробластите е есенцијален за модулирање на MMP-1 експресијата од страна на макрофагите. Високата концентрација на глукоза во комбинација со IL-6 и LPS поседува синергистички ефект на MMP-1 експресијата (Sundararaj et al., 2009, Irwin et al., 2002).

MMP-1 α експресијата е исто така индуцирана во епителните клетки и полиморфонуклеарните леукоцити (PMNLs) од страна на IL-1 β , P.Gingivalis и A.Actinomycescomitans LPS. Хемокината експресија во гингивалното ткиво е проучувана во студиите на Gemmell and Seymour (1998). Хемокините се инволвирани во периимплантната патогенеза раководејќи со миграцијата и мобилизирањето на клетки како што се PMNLs, DC, NK, макрофаги и лимфоцити.

*RANK (Receptor Activator of Nuclear Factor κ B) претставува тип I мембрански протеин кој се експресира на површината на остеокластите и е инволвиран во нивната активација при врзување на лигандите. RANK е експресиран и од страна на DCs и учествува во забрзувањето на имунолошкото сигнализирање. RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) се наоѓа на површината на стромалните клетки, остеобластите и T клетките. Претставува протеин кодиран од страна на TNFSF11 генот. RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) е важен за коскениот метаболизам. Овој површински врзан протеин (познат и како CD254) ги активира остеокластите кои се инволвирани во коскената ресорпција.

Цитокините вршат мултипли ефекти на резидентните и инфилтрирачките клетки

Цитокините делуваат на клетките во периимплантните ткива кои ја диригираат ткивната деструкција. Акумулацијата на PMNLs во периимплантните ткива на пациенти со периимплантит е асоцирана со прекумерна експресија на IL-8, ICAM-1, IL-1 β и TNF- α (Liu et al., 2010). IL-1 β го стимулира излучувањето на IL-6, IL-8, PGE2 и MMP-1 од страна на HGFs преку активација на MAPK/AP-1 NF-kB (Kida et al., 2005). Цитокините ја регулираат и ткивната деструкција преку нивното влијание врз лимфоцитите. В лимфоцитите и плазма клетките доминираат во инфламираните периимплантни ткива. В лимфоцитите се активираат од страна на IL-1 β и TNF- α и ја промовираат IgG2 продукцијата (Ishihara et al., 2001), додека IL-6 ја регулира продукцијата на IL-7 од страна на В лимфоцитите.

IL-6 и IL-10 се сигнификантно покачени во инфламирано ткиво (Aramaki et al., 1998). IL-10 генерално функционира како регулаторен цитокин и ја стимулира В-клеточната активност. Различните аспекти на IL-10 активноста (имуносупресивна versus имуностимулаторна) најверојатно во голема мера зависат од експерименталните услови и локалната цитокинска околина. При инфекциите со ниската или умерената вируленција на микроорганизмите, IL-10 од DC и макрофагите ја регулира IL-10 продукцијата од Treg клетките така што се овозможува патогените да ја избегнат имунолошката контрола со што се креираат услови за перзистентна инфекција. Од друга страна кај високо вирулентните инфекции каде што постои силен проинфламаторен одговор, IL-10 продуциран од страна на голем број на Treg клетки е неопходен за минимизирање на патологијата при елиминирање на инфекциите. IL-10 е бенефит за домаќинот (преку лимитирање на патологијата) и патогенот (преку спречување на перзистентна инфекција) (Couper et al., 2008). Treg клетките се идентификуваат во инфламираните периимплантни ткива со зголемена експресија на IL-10 и TGF- β што сугерира на фактот за нивната регулаторна функција кај периимплантитот (Nakajama et al., 2005).

Активацијата на В лимфоцитите во тек на антиген-специфичниот имунолошки одговор води до диференцијација во антитело-продуцирачки плазма клетки. Плазма клетките продуцираат цитокини вклучувајќи ги TNF- α , IL-6, IL-10 и TGF- β при што допринесуваат кон ткивна деструкција ("tissue breakdown"). Сите овие студии ја потенцираат важноста на лимфоцитните субпопулации и природата на локалното цитокинско миље во развојот на периимплантната лезија.

Цитокините ја водат коскената ресорпција

Алвеоларната коскена ресорпција се јавува кога нивоата на инфламаторните медијатори во меките ткива ќе достигнат одредено ниво на критична дистанца од коскената површина и ги активира патиштата кои водат до коскена ресорпција (Graves and Cozran, 2003). Инфилтрирачките клетки (макрофаги и лимфоцити) и резидентните клетки (фибробласти,

активираат макрофаги) секретираат широк спектар цитокини и медијатори како на пример, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, IL-17 и PGE2 кои можат да ја регулираат остеокластичната резорпција преку RANK/RANKL/OPG* или можат да допринесат кон коскената загуба преку RANK-независните патишта (Teng, 2006). IL-1 β и TNF- α поседуваат способност да ги активираат остеокластите независно од RANK преку IL-1R1 и TNFR1 водејќи до диференцијација и активација на остеокластите преку NF- κ B преку спарување на TNFR1 и RANK сигналите патишта (Zhang et al. 2001). IL-1 β е потентен стимулатор на коскената резорпција и игра улога во многубројните чекори на остеокластичната диференцијација, пролиферација, активација и преживување. Инхибицијата на IL-1 β и TNF- α системски или локално ја инхибира алвеоларната коскена резорпција кај анимални модели во случаи на перимплантит (Assuma et al., 1998, Graves et al., 1998, Delima et al., 2001).

Активираниот T и B лимфоцити во инфламаторните жаришта експресираат RANKL. Овие клетки се примарен извор на RANKL кај лезиите на алвеоларната коскена резорпција каде T клетките експресираат повеќе од 50%, додека B клетките 90% на RANKL (Kawai et al., 2006). Студиите ја потенцираат важноста на врските помеѓу вродениот и стекнатиот имунитет кај ткивната инфламација и деструкција. B клетките ја регулираат коскената резорпција, додека имуноглобулин продуцирачките CD20+ допринесуваат за алвеоларната коскена загуба преку експресија на RANKL (Kawai et al., 2006). Th1 и Th2 лимфоцитите играат клучна улога во коскената резорпција индуцирана од страна на инфламаторниот процес (Sato et al., 2006). Активираниот T-клетки придонесуваат за одржување на коскената хомеостаза преку контролирање на RANKL активноста и покрај нивната проресорптивна способност преку експресија на цитокини и RANKL. TGF- β може да ја инхибира остеокластогенезата, зависејќи од присуството на остеобласти преку регулирање на OPG продукцијата и инхибирајќи ја RANKL/ RANK сигнализацијата во остеокластите и нивните прекурзори (Takai et al., 1998, Yan et al., 2001). Од друга пак страна, во отсуство на остеобластите и стромалните клетки и при присуство на лимфоцитите, TGF- β ја промовира остеокластогенезата (Kaneda et al., 2000, Massey et al., 2001).

DCs претставуваат најпотентни APCs одговорни за активација на T-клетките и исто така играат директна улога во коскената остеоимунологија. DCs можат да се однесуваат како остеокласт прекурзори и да се развијат во DCs-derived osteoclasts (остеокласти со потекло од дендритичните клетки) во услови на инфламација (Alnaeeli et al., 2007).

*Остеопротегерин (OPG) познат и како osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) е протеин кој се кодира од TNFRSF11B генот. Остеопротегерин е цитокински рецептор и претставува член на TNF рецепторската фамилија.

Резидентните клетки во перимплантните ткива (пр. PDL фибробласти) можат да бидат индуцирани да експресираат RANKL/OPG. Регулацијата на RANK/RANKL/OPG е

покомплексна отколку што се претпоставувало (Hasegawa et al., 2002). Teng (2006) го предлага терминот RACIN (RANKL и цитокинска интеракциска мрежа) со цел да ја опише комплексната цитокинска мрежа која ја регулира коскената ресорпција.

Слика на улогата на цитокинските мрежи

Балансот помеѓу про- и анти-инфламаторните цитокини и регулацијата на нивните рецептори и сигнални патишта го детерминира степенот на ткивната деструкција. Цитокинската биологија е во постојан прогрес од едноставни мерења на нивоата на цитокини до испитувања на молекуларните патишта кои ја поврзуваат бактериската инфекција со цитокинската синтеза и регулација. Цитокините се во постојана интеракција и функционираат во сложен систем на мрежи кои се уште не се комплетно проучени ниту е во целост позната и нивната балансна состојба која се поврзува со клиничкиот статус на заболувањето. Доста е тешко да се направи пресек на сите испитувања и студии поврзани со цитокинските интеракции во периимплантните ткива поради хетерогеноста на експерименталните системи и употребените научни методологии.

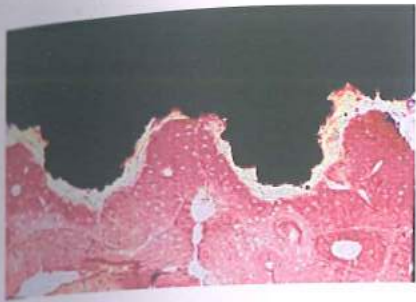
2.2. Осеоинтеграција

Терминот подразбира директна структурна и функционална конекција помеѓу живата коска и површината на протетички оптоварен имплант или формирање на директен контакт помеѓу имплантот и коската без интерпонирање на мекото ткиво.

По осеоинтеграцијата на деталните импланти се изработува протетичката супраструктура при што започнува процесот на континуирана трансмисија на силите на цвакопритисокот до околната коска. Коската одговара на ваквиот тип на оптеретување со континуиран процес на сопствена ремоделација до ниво на идеална рамнотежа со имплантот. Природното коскено ремоделирање се базира на координирани активности на остеобластите и остеокластите во интимен контакт помеѓу новата и старата коска. Преку оваа биолошка активност имплантите стануваат не само дел од телото туку и од нервниот систем така што состојбата на ова ментално прифаќање на имплантите се означува со терминот осеоперцепција.

Prof. Per -Ingvar Branemark водел експерименти со титаниумски импланти во коската на глувци со чија помош ја испитувал коскената васкуларизацијата и циркулација. На крајот на експериментот при обидот за отстранување на титаниумските импланти утврдил постоење на комплетна коскена интеграција на истите (Branemark PI, 1983). Branemark го означил откритието како "осеоинтеграција" и ја имплементирал во денталната медицина некаде во средината на шеесетите години од минатиот век. Во средината на седумдесетите Branemark влегува во комерцијално партнерство со шведска компанија од областа на одбраната Bofors со цел да се започне со производство на дентални импланти. Се формира специјален оддел од компанијата за производство на оваа посебна линија на дентални импланти наречен Nobel Pharma кој подоцна се преименува како Nobel Biocare.

Прифаќањето на денталните импланти и осеоинтеграцијата од страна на научните кругови одело исклучително тешко така што Prof. Branemark поминува околу триесет години во постојано докажување на својата теорија се до моментот кога некои од помладите академици како канадскиот Prof. Zarb не започнат да ги забележуваат предностите на концептот на осеоинтеграцијата. Конференцијата во Торонто во 1989 година се смета за пресвртна точка. Конечно целокупната светска научна мисла ја прифаќа работата на Branemark (Сл.8).



Сл. 8. Електронмикроскопски наод на осеоинтегирана титаниумова површина

Теории

Постојат две теории за осеоинтеграција едната на Branemark, а другата на Weiss која посочува постоење на фибро-коскен лигамент составен од колагени влакна помеѓу коската и имплантот. Weiss го интерпретира лигаментот како периимплантен лигамент со остеогенетски ефект кој може да се смета за еквивалент на периодонталниот лигамент (Branemark et al., 1985).

Осеоинтеграција versus биоинтеграција

C. de Putter во 1985 година предлага два начина на имплантна ретенција и тоа механичка и биоактивна. Механичката ретенција се постигнува кај металните импланти изработени од чист титаниум или од титаниум легури. Ретенцијата зависи од контактната површината на имплантот со коската, колку е поголема контактната површина толку ќе биде поголема механичката ретенција. Биоактивната ретенција може да биде постигната во случаи каде имплантот е покриен со биоактивни материјали како на пример хидроксиапатит. Биоактивните материјали го стимулираат коскениот формирање и водат до физичко-хемиска врска.

Принцип на осеоинтеграција

Во основа осеоинтеграцијата зависи многу повеќе од стабилноста на примарната механичка фиксација отколку од степенот на контакт коска-имплант во хистолошка смисла. Со постигнувањето на осеоинтеграцијата се овозможува имплантот да се држи цврсто во коската. Процесот на осеоинтеграција трае неколку недели или месеци така што степенот на осеоинтеграција на имплантот е временски зависен. Отсуството на микродвижења на ниво на контактот коска-имплант е неопходно, за да се овозможи соодветна осеоинтеграција. Според одредени автори постои одредена критична точка на микродвижење каде започнува процес на фиброзна инкапсулација наместо процес на осеоинтеграција. Класичните постулати на Branemark не препорачуваат оптеретување на имплантите во периодот на

здравување со цел да се овозможи коскена интеграција на имплантот (Brånemark et al., 1985).

Во случај на присуство на цемент-прогениторни клетки во регијата на инсерција на имплантот постои можност за формирање на цемент околу имплантната површина при што се фаворизира атачментот на функционалните колагени влакна (Brånemark et al., 1985).

Имплантна површина и биолошки одговор

Контактот на ткивото со имплантот придонесува за развој на комплексни каскади на целуларна активност кои се придружени со јонска размена и протеинска адсорпција. Крвниот коагулум околу новоинсерираниот имплант се трансформира во нова коска („The hematoma becomes transformed into new bone”-Brånemark 1985).

Иницијалниот контакт на коската со имплантната површина креира динамична целуларна активност започнувајќи со активација на тромбоцитите и леукоцитите во периимплантниот хематом и атачирање на транзиторни структурни протеини како на пример фибринот на имплантната површина. Ретенцијата на овие протеини зависи од имплантната топографија. Атачирањето на овие рани протеини околу мазни имплантни површини е во помал степен изразено. Новите методологии на модификација на имплантната површина во голема мера влијаат на забрзување на контактната остеогенеза за сметка на дистантната остеогенеза. Делуваат и на процесите на диференцијација на репаративните мезенхимални клеточни линии и на зголемување на анаболитичката активност на остеобластите. Имплант водената активација на тромбоцитите може да придонесе и до активација на леукоцитите при што се актуелизира процесот на конкуренција помеѓу различни видови на клетки за окупирање на имплантната површина. Остеобластите кои успеваат да се атхерираат на имплантната површина започнуваат да секретираат екстрацелуларен матрикс директно на имплантната површина феномен кој се означува како контактна остеогенеза. Микротопографските комплексни површини сигнификантно го зголемуваат контактот на имплантот со коска споредено со мазните имплантни површини кои иницираат во поголема мера дистантна остеогенеза (Bernard et al., 1996).

Формирање на осеоинтеграцијата

Голям дел од дефинициите за осеоинтеграцијата не ги објаснуваат биолошките процеси кои ја контролираат коскената формација и коскено одржување на имплант/коска интерфејсот. Комплексните каскади на целуларни и молекуларни настани е под влијание на коскената препарација и консекутивната инсерција на имплантот. Резултатот може да биде примарно коскено зараснување и коскена депозиција околу имплантот. Процесот е зависен од времето и е динамичен. Максималната коскена депозиција се постигнува околу 3-4

потоа. Потоа контакот имплант/коска се одржува со константно коскено ремоделирање со процесите на коскена ресорпција /апозиција на нова коска кој продолжува во текот на животот (Табела 2.)

Осеоинтеграцијата се карактеризира со директен контакт на коската и имплантот без интерпонирање на меко ткиво, но хистолошки тотален (100%) контакт на коската со имплантната површина настанува многу ретко. Со помош на хистоморфометриски испитувања е утврдено дека околу 60% на површината на имплантот се наоѓа во директен контакт со околната коска. И импланти со многу помал процент на контакт покажуваат стабилност која одговара на клиничката дефиниција за осеоинтеграција. Клиничката дефиниција за импланти ја карактеризира осеоинтеграцијата како процес кој обезбедува ригидна врска на имплантот со коската кој останува непроменета и по функционалното оптеретување на имплантот (Zarb and Albrektsson, 1991). Во клиничката пракса не се спалуираат хистолошки импланти, затоа осеоинтеграцијата се проценува радиографски и клинички (клиничка имплантна стабилност).

Табела 2. Настани од осеоинтегративниот процес детеминирани во временска рамка

временска рамка	настани
првите 72 часа	крвен коагулум и тромбоцитна активација
до 4 недели	формирање на гранулацисно ткиво, ангиогенеза и фиброплазија
од 3 недели до 2 месеци	формирање на млада, незрела коска
од 2 до 4 месеци	замена со зрела, ламеларна коска
од 4 месеци па натаму	коскено ремоделирање

Коскено зараснување

Формирање на крвен коагулум

Хируршката траума при имплантација резултира со појава на хеморагија која го пополнува микропросторот помеѓу имплантната површина и препарираното имплантно лежиште. Спроти површината на имплантот се наоѓа зона на оштетена и некротична коска околу која се наоѓа неоштетена витална коска. Ширината на коскената некроза е пропорционална од степенот на механичка и термичка траума при препарација на лежиштето. Имплантната површина најпрво се прекрива со слој на плазма протеини, потоа следат низа појави како тромбоцитна атхезија, активација и дегранулација. Со активација на коагулационата каскада се формира фибрински коагулум кој го спречува понатамошното крварење. Тромбоцитната активација предизвикува ослободување на голем број на цитокини потребни за санирањето на хируршката рана. На тој начин се создава хемотаксичен потенцијал кој ги активира остеогените клетки на миграција кон имплантната површина (Gemmel and Park, 2000). Стимулацијата за започнување на процесот на регенерација претставува благата инфламација која ја следи траумата со умерен интензитет која се јавува при препарација на

имплантното лежиште. Медијаторите на инфламација доведуваат до локална хиперемиа и на тој начин се создаваат поволни услови за снабдување на регијата со крв. Клетките се движат кон имплантната површина низ матриксот од фибрин и други видови на протеини. Крвниот коагулум претставува резервоар на цитокински фактори и се однесува како провизорна решетка која ја диктира насоката на клеточната миграција. Природата на имплантната површина има мултипен ефект на иницијалниот контакт на крвниот коагулум и имплантот. По формирањето на крвниот коагулум започнува ангажирањето на инфламаторните клетки кон зоната на хируршката траума и тоа прво инфилтрираат неутрофилите, па моноцитите и фибробластите. Моноцитите се диференцираат во макрофаги и се инволвирани во фагоцитоза на дебрисот. Целуларната активност е најголема во центарот на крвниот коагулум при што се трошат кислородните резерви и се иницира анаеробниот метаболизам. Како резултат на анаеробниот метаболизам следува акумулација на млечната киселина и пад на рН кој претставува хемотаксичен фактор за ендотелните и мезенхималните клетки.

Формирање на гранулационо ткиво

Ангиогенезата претставува основен фактор за одржување на висока целуларна активност при коскената репарација. Ниската концентрација на кислород, високата метаболитичка активност како и макрофагната активација ја промовираат ангиогенезата која се јавува во првите 48-72 часа (Albrektsson et al., 2003; Cardaropoli et al., 2003). Создавањето на гранулационото ткиво започнува околу 4-тиот ден и е присутно се до 3-тата недела од постоперативниот период. Преку комбинираните процеси на фиброплазија и ангиогенеза се создава провизорен сврзоткивен матрикс. Како што напредуваат процесите на заздравување провизорниот матрикс се заменува со матрикс богат со колаген синтетизиран од страна на фибробластите. Околу седмиот или десеттиот ден дел од фибробластите се трансформираат во миофибробласти кои допринесуваат за контракција на раната.

Формирање на млада, незрела коска

Младата незрела коска со ирегуларна градба е резултат на рапидна и асинхрона изградба на коскениите структури. Првобитно започнува адсорпција на неколагените протеини како што се остеопонтинот и коскениот сиалопротеин на имплантната површина. Потоа следува калциум фосфатна нуклеација на ниво на калциум врзните места на протеинските молекули и подоцнежна фаза на кристален раст што резултира со минерализација на колагениот матрикс. Новоформираното младо коскено ткиво се карактеризира со случајна организација ("random") на колагените фибрили и остеодитите и поседува низок минерален дензитет. Овој тип на коскена структура е присутен во првите 4-6 недели по имплантната инсерција.

Остеогенеза на зрела, ламеларна коска

Во вториот месец младата, незрела коска постепено се заменува со ламеларна коска која поседува карактеристична архитектура, Хаверзови канали, коскена срцевина и интерстицијални фибрили распоредени паралелно. Новоформираната коска поседува примарни и секундарни остеоони кои се во непосредна близина на имплантната површина и кои ја обезбедуваат ригидната фиксација за имплантно оптеретување (Albrektsson et al., 2003; Berglund et al., 2003; Cardaropoli et al., 2003).

Коскено ремоделирање

Коскениот ремоделирање започнува околу третиот месец постимплантација и по неколку недели ја достигнува висока активност, повторно се забавува и продолжува во текот на животот. Коската функционално се адаптира со промена на димензиите и ориентацијата на структурните елементи. Ремоделирањето го детерминираат процесите на континуирана остеокластична ресорпција и остеобластична коскена депозиција (Stanford and Brand, 1999).

Контактна и дистантна остеогенеза

Коскена депозиција на имплантната површина резултира со два различни механизми и тоа контактна и дистантна остеогенеза (Osborn and Newesley, 1980). Микроштетувањата на коската на ниво на препарацијата за имплантно лежиште го стимулира дистантниот тип на остеогенеза. Просечно еден милиметар од соседната коска која се допира до препарираното лежиште (коскена рана) некротизира постеоперативно и покрај користењето на оптимални хируршки техники. Со процесите на ремоделирање се врши репарација на некротичната коска во временска рамка од приближно четири месеци (Roberts, 1998). Контактната остеогенеза се јавува на површината на имплантот и се базира на миграцијата и диференцијацијата на остеогени клетки (остеокондукција). Остеогените клетки водат потекло од недиференцираните периваскуларни сврзоткивни клетки перицити (Davis, 1998). Остеобластите секретираат неколагенски матрикс наречен цементна линија директно на имплантната површина. Нивната метаболичка активност е во директна врска со адекватната васкуларизација.

Резонантна фреквентна анализа

Резонантната фреквентна анализа ја рефлектира цврстината, крутоста во релација со околната периимплантна коска такашто претставува функција од биологијата и имплантната стабилност, а не е вистинска функција од осеоинтеграцијата (Meredith et al., 1996).

Реакција и зараснување на перимплантна мукоза

По хируршката процедура на вградување на имплант и по затворањето на флапот се формира тенок коагулум помеѓу мукопериосталниот рез, површината на алвеоларната коска и високополираната површина на вратот на имплантот. Потоа доаѓа до организација на коагулумот преку фиброваскуларна инвазија на коагулумот од периферијата на хируршката рана. Од ивицата на раната која е во контакт со високо полираната површина на имплантот пролиферира орален епител кој подоцна со разраснување низ коагулумот во зоната на вратот на имплантот формира “сулкусен” и “припоен” епител. Кај двофазните импланти процесот на зараснување се одвива по хируршкото експонирање на имплантите и поставување на сулкусформерите за создавање на “ивицата на гингивата” (Сл. 9). Во тек на зараснување на хируршката рана околу имплантот сврзното ткиво на мукозата формира цврсто припоен прстен создаден од густе снопови на колагени влакна кои се ориентирани најмногу паралелно во однос на површината на вратот на имплантот. Вака формираното сврзно ткиво со сите клеточни и васкуларни елементи го прекрива плочестослоевит епител кој орожнува. Во сврзното периимплантно ткиво непосредно до површината на имплантот е намален бројот на крвни садови што влијае на степенот на вулнерабилност на патогени нокси како што е денталниот плак. Со пролиферација на оралниот епител од ивицата на хируршката рана низ коагулумот кон полираната површина на вратот на имплантот се формира епител кој хистолошки одговара на сулкусниот епител (плочестослоевит епител кој не орожнува со 8-15 слоеви епителни клетки поставени паралелно во однос на полираната површина на вратот на имплантот). Овој епител не се припојува туку адхерира на високополираната површина на имплантот како резултат на притисокот на сноповите на колагени влакна со облик на прстен кои се присутни во крзното околу имплантот (Ivanoff et al., 2001).

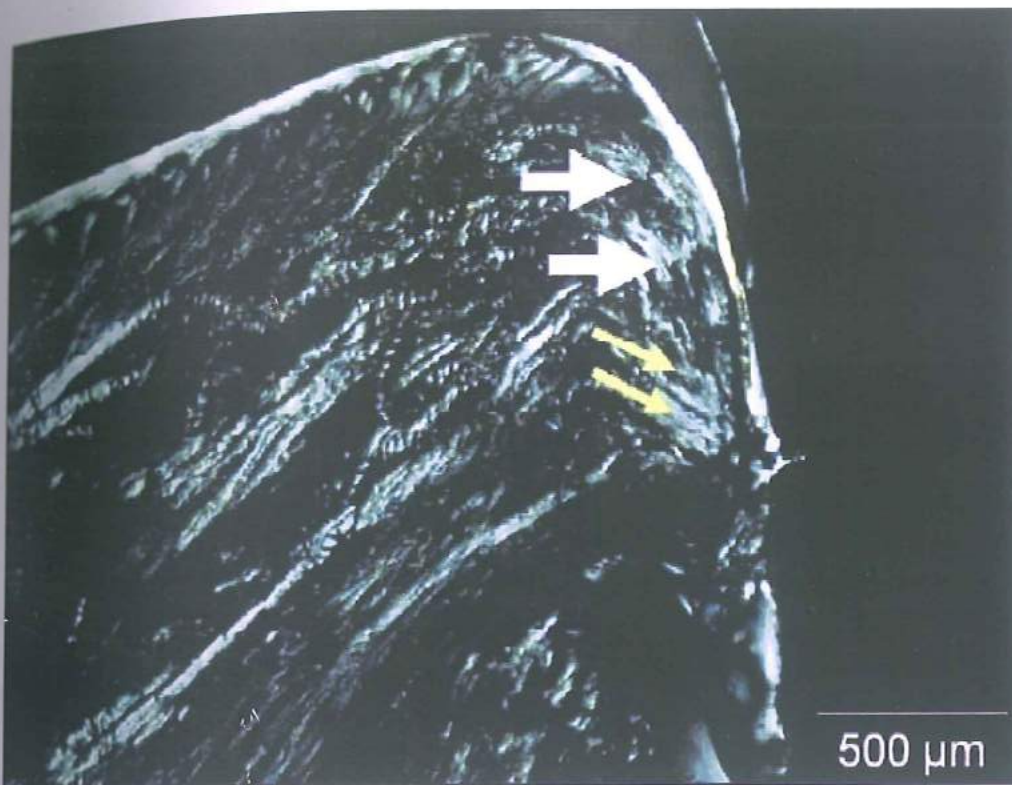


Сл. 9. Периимплантна мукоза

Во процесот на зараснување со понатамошна апикална пролиферација на епителот се формира „припоен епител“ кој хистолошки одговара на епителот кој се формира по обработка на пародонтален џеб и по модифицирана Widman операција (долг припоен епител). Во пределот на имплантот долгиот припоен епител со својот апикален крај се протега до ивицата на алвеоларната коска и во процесот на зараснување не доаѓа до формирање на сврзно ткиво помеѓу апикалниот припоен епител и коската, за разлика од долгиот припоен епител кој се формира по конзервативна или хируршка обработка на пародонтален џеб (долгиот припоен епител кај забите со својот апикален дел се протега до еден милиметар од ивицата на алвеоларната коска. Над апикалниот дел од долгиот припоен епител до лимбусот на алвеолата се наоѓа простор кој го исполнуваат снопови на новоформирани колагени влакна од крзното на гингивата).

Механизмот на остварување на врската помеѓу формираној „припоен епител“ и површината на имплантот е аналоген на механизмот со кој се остварува врската помеѓу припојниот епител и површината на природниот заб. Формираној „сулкусен епител“ со полираниот дел на вратот на имплантот образува капиларен простор кој одговара на гингивалниот сулкус, но во овој случај се означува како периимплантен сулкус. Дното на така формираној периимплантен сулкус го сочинува коронарниот крај на новоформираној „припоен епител“, а природниот отвор се наоѓа во пределот на ивицата на гингивата во регија на коронарниот крај на вратот на имплантот или нешто покоронарно.

Разликите помеѓу гингивата околу забите и периимплантната мукоза генерално се состои во составот и правецот на колагените влакна на сврзното ткиво и распоредот на крвните садови во апикалниот дел на припојниот епител. Организација на крвните садови на периимплантната мукоза покажува разлика во однос на периодонталниот систем на крвни садови. Единствен извор на крвни садови се супрапериосталните крвни садови, за разлика од денталното крвоснабдување каде освен супрапериосталните крвни садови постои сплет кој потекнува од периодонталниот простор. Влакната на сврзното околу забите покажува перпендикуларен правец на протегање на површината на коренот кој е прекриен со слој на ацелуларен цемент такашто колагените влакна завршуваат со припојување на цементот. Кај периимплантната мукоза влакната кои се во близина на површината на имплантната површина се протегаат повеќе паралелно со површината а не под прав агол. Мал број на влакна се поставени под прав агол во однос на имплантот и завршуваат во непосредна близина на неговата површина (Сл.10)



Сл.10. Фотомикрографија под поларизирана микроскопија. Вертикални и хоризонтани влакна. Вертикалните влакна се движат од периosteумот кон оралниот епителиум. Колагени влакна паралелни со абатменот (бели стрелки) кои блиску до абатмен површината се ориентираат косо кон алвеоларната коска (жолти стрелки). Превземено од Lindhe, 2005

Остеогенеза и коскена ресорпција

Остеобласти

Остеобластите претставуваат моноклеарни клетки кои се одговорни за коскената формација и во основа се специјализирани фибробласти кои освен фибробластични продукти експресираат сиалопротеин и остеокалцин (Nijweidi and Feyen, 1986). Остеобластите продуцираат матрикс од остеоид кој е составен претежно од тип 1 на колаген. Исто така тие се одговорни и за минерализација на матриксот. Поседуваат рапав ендоплазматски ретикулум, голем Голџи апарат и сферично и големо јадро. Активните остеообласти синтетизираат и позитивно се бојат за тип 1 колаген и алкална фосфатаза. Остеобластите кои се заробуваат во коскениот матрикс и остануваат изолирани во лакуни се означуваат како остеоцити кои се инактивни во однос на продукција на остеоид и минерализиран матрикс и преку паракрини патишта делуваат на активните остеообласти. Ја задржуваат способноста да одговараат на механичкосензорни стимулуси (Schoppet et al., 2002; Peter et al., 1986). Коската претставува динамично ткиво кое константно е

ремоделирано од страна на остеобластите и остеокластите. Бројот на остеобластите се намалува со возраста и влијае на балансот помеѓу формацијата и ресорпцијата на коскениот ткиво (Netter and Frank, 1987).

Остеогенеза

Остеобластите потекнуваат од прогенитор клетки кои се лоцирани под периостот и делот околу коскениот срж. Остеопрогенитор клетките се диференцираат под дејство на факторите на раст и тоа BMPs (bone morphogenetic proteins), FGF (fibroblast growth factor), PDGF (platelet-derived growth factor) и TGF- β (transforming growth factor beta). Во моментот кога остеопрогениторните клетки почнуваат да се диференцираат во остеобласти започнуваат да експресираат голем број на генетски маркери како што се Osterix, BSP, M-CSF, ALP, osteocalcin, osteopontin и osteonectin (Standring, 2005; Holtrop and King, 1977).

Остеокласти

Остеокластите се клетки кои го отстрануваат коскениот ткиво, неговиот минерализиран матрикс и го разградуваат органскиот дел на коската (сувиот органски остаток на коската содржи 90% на колаген). Остеокластите се големи клетки со големина од 40 микрометри и се формираат по пат на фузија на клетките од страна на моноцитно-макрофагната клеточна линија. Сместени се во т.н Howship лакуни или ресорптивни кавитети во коската. Содржат од 15-20 блиску лоцирани овални нуклеуси. Се карактеризираат со цитопlasма која има "пенлив" (foamy) изглед кој се должи на високата концентрација на везикули и вакуоли (Holtrop and King, 1977). Вакуолите претставуваат лизозоми исполнети со кисела фосфатаза. Остеокластите се карактеризираат со висока експресија на тартрат резистентна кисела фосфатаза (TRAT) и катепсин K (Väänänen et al., 2000). Во делот каде постои активна коскена ресорпција остеокластите формираат специјализирана клеточна мембрана со набразден изглед која интимно прилегува на површината на коскениот ткиво. Набраздениот дел од клеточната мембрана ја забрзува коскениот ресорпција и претставува морфолошка карактеристика која го означува остеокластот кој активно ја ресорбира коската. Набраздената клеточна мембрана неколкукратно ја зголемува допирната површина на остеокластот со коската која подлежи на ресорпција. Минералниот дел на коскениот ткиво (хидроксиапатит) се разградува до калциумови и фосфатни јони кои се абсорбираат во мали везикули и по пат на ендцитоза се движат низ клетката и се ослободуваат во екстрацелуларниот матрикс при што ги зголемуваат нивоата на јоните во крвниот серум. Моноцитно-макрофагниот систем се смета за прекурзор на остеокластите (Nijweide and Feijen, 1986). Остеокластите се формираат во присуство на RANK (рецептор активатор на нуклеарниот фактор κ B) и M-CSF (стимулирачкиот фактор на макрофагните колонии). Овие протеини се создаваат од страна на соседните стромални клетки и остеобластите при што бараат директен контакт помеѓу овие клетки и остеокласт прекурзорите. RANKL

претставува член на TNF фамилијата и е еден од есенцијалните фактори на остеокластогенезата. RANKL го активира NF- κ B (нуклеарниот фактор κ B) и NFATc1 (нуклеарен фактор на активирани T клетки, цитоплазматичен, калцинеурин-зависен). Остеокластната диференцијација е инхибирана од страна на остеопротегеринот (OPG) кој е продуциран од страна на остеобластите и кој се врзува за RANKL и ја превенира интеракцијата со RANK (Schoppet et al., 2002).

Остеокластите по нивната активација се движат кон ареите на коскена микрофрактуре по пат на хемотакса. Остеокластите лежат во мали коскени лакуни кои се формираат со дигестија на околната коска.

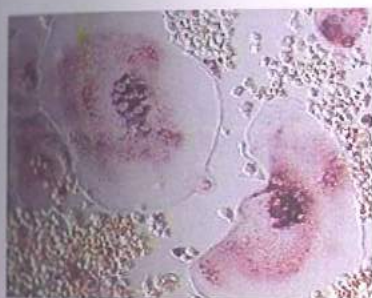
Остеолитични ензими на остеокластите

Коската содржи минерали во форма на хидроксиапатит и протеини од кои деведесет проценти се тип I колаген со тројна хеликоидна структура која е поотпорна на протеолиза и аниматско дејство. Остеокластите во коската се претставуваат како уникатни клетки кои ја отстрануваат минералната и протеинската компонента (Bronner et al., 2005). Во раните фази на коскена ресорпција остеокластите формираат екстерна кисела хемивакуола прикрепена за коскениот ткиво. По прикрепувањето на остеокластот за коскената површина започнуваат да транспортираат лизозоми на клеточната мембрана која е допрена за коскената површина која треба да биде ресорбирана. Везикулите се фузионираат со клеточната мембрана и ја зголемуваат нејзината површина. Лизозомалната мембрана содржи TRAP (мембранска тартат резистентна кисела фосфатаза и зголемени нивоа на протонска пумпа). Двата ензими се задржуваат во клеточната мембрана по фузијата. Содржината од лизозомите се ослободува по фузионирањето и со комбинираното дејство на ензимите TRAP, MMPs и киселата Ph започнува процесот на коскената ресорпција (Bronner et al., 2005).

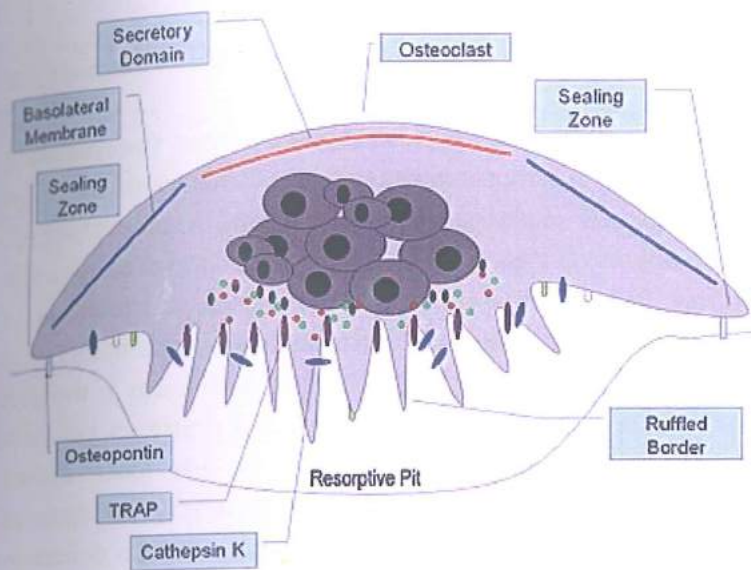
TRAP е експресиран главно од страна на остеокластите, но и од монохистиоцитите, поседува голем капацитет за хидролиза на трифосфатите и акрилфосфатите. Се карактеризира со кристална структура која има протеаза сензитивна површина и ова ја потенцира неопходноста за протеолитичка активација на ензимот. Катепсин K претставува физиолошки активатор на TRAP кој пак го дефосфорилира остеопонтинот. Остеопонтинот е инволвиран во стимулирање на остеокласт активноста преку промовирање на атхезијата на остеокластите за коскената површина, миграцијата и ресорпцијата.

Атхезијата и миграцијата на остеокластите зависат од рецепторите за атхезија и нивната способност да го регулираат цитоскелетот. Секрецијата зависи од везикуларниот транспорт и од фузијата/фузијата на транспортните везикули од ендоплазматскиот ретикулум кон Голџи системот и од Голџи системот кон секреторниот пол на клетките односно до

ерегуларната набраздена клеточна мембрана која доаѓа во контакт со коскената површина која се ресорбира. Киселоста на средината зависи од генерацијата на протони од карбонската анхидраза и нејзиниот транспорт низ клеточната мембрана од страна на апикалната-вакуолна-протон АТР-аза. Сите овие фактори се клучни во регулацијата на остеокластичната активност (Bronner et al., 2005). Специфични генетски алтерации на овие молекули или на нивните патишта водат до коскена ресорпција (дефекти на адхезиониот рецепторски сигнал, цитоскелеталните протеини и нивните асоцирани тирозин кинази и сл.) Еден дел од клеточната мембрана на остеобластите се карактеризира морфолошки со длабоки набори во ареата која е свртена кон коскениот матрикс. Оваа централна ареа на интимен контакт ("interface") помеѓу клетките и коскената површина е заобиколена со прстен на контрактилни протеини ("sealing zone") кои служат за атачирање на клетките со коскената површина. Овој прстен на сврзување атачмент го одделува субостеокластниот коскено ресорптивен компартмент кој е притиснат како во сендвич помеѓу набраздената клеточна мембрана и површината на коскениот матрикс кој подлежи на ресорпција. Атачментот на клетката со матриксот се овозможува преку интегрински рецептори. Клеточната мембрана во набраздената зона содржи и специфичен тип на електрична протон АТР-аза и специфичен хлориден канал одговорен за ацидификација на екстрацелуларниот коскено ресорптивен компартмент, потоа поседува NaK+-АТР-азна пумпа, HCO₃/Cl- размекнувачи, Na/H+ размекнувач и неколку јонски канали (Bronner et al., 2005) (Сл.11. и Сл.12).



Сл. 11. Тартрат резистентни и позитивни остеобласти на кисела фосфатаза во култура



Сл. 12. Шематски приказ на остеокластичната активност

3.1 Имплант дизајн

Имплантниот дизајн обично се однесува на интраосеалната компонента на ендоосеалниот имплант. Но сепак со подеднаква важност е и дизајнот на имплант/абатмен врска особено во протетичкиот менаџмент и одржување. Имплантниот дизајн има големо влијание на иницијалната стабилност и консекутивната функција во коската. Главните дизајн параметри се имплантната должина, имплантниот дијаметар, имплантната форма и карактеристиките на површината на имплантот. Генерално сите дентални импланти поседуваат два основни дизајни и тоа конусовидни и цилиндрични (со паралелни сидови). За консовиден тип на имплант се смета оној имплант чија форма е конусовида најмалку 50% од целокупниот дизајн. Овој тип на импланти ја кондензираат меката коска при што ја зголемуваат примарната стабилност на имплантот. Во случај каде коската е со поголем дензитет потребно е да се изврши припрема на имплантното лежиште за навоите на имплантот (pre-tapping) и пожелно е да се користат пошироки борери. За цилиндрични импланти се сметаат оние импланти кои поседуваат барем 50% паралелност на сидовите. Овој тип на импланти имаат апикален дел кој е саморезачки со цел да се овозможи полесна инсерција на имплантот во остеомираното лежиште со дијаметар кој може да биде помал. Предноста на цилиндричните импланти се состои во тоа што можат да се инсерираат во умерено густа или во густа коска без "pre-tapping". Недостатокот се состои во тоа што е потешко да се постигне иницијална стабилност на имплантот кај помеката коска. Сепак сите импланти се смета дека се саморезачки до одреден степен (self-tapping) ако се инсерираат во помеката коска или ако имплантното лежиште е со поширок дијаметар (Bahat and Sullivan, 2010).

Имплантна должина

Имплантите се достапни во најразлични должини во опсег од 6-20мм. Најчестите должини на имплантите се некаде помеѓу 8 и 15 мм и кореспондираат со должината на корените на природните заби. Протоколот на Branemark препорачува користење на максималните имплантни должини секаде каде тоа е возможно, додека Straumann имплант системот обрнува внимание на зголемување на имплантната површина преку користење на површински модификации.

Имплантен дијаметар

Вредноста на дијаметрите на имплантите се движи од некаде 3.25 мм до 6.5 мм. Дијаметар со големина од 3.25 мм е минималната вредност на ширина на имплантот која може да обезбеди адекватна имплантна цврстина. Поголемиот број на импланти се со просечен дијаметар од 4мм.

хируршка техника и биолошки одговор

Примарна стабилност

Примарната односно иницијалната стабилност на имплантот се постигнува со инсерција на имплантот во коската. Примарната стабилност е резултат на биомеханичката интеракција на имплантот со околната коска. Примарната стабилност се постигнува преку балансирање на дијаметарот на испрепарираното имплантно лежиште и еластичниот капацитет на имплантот (Bahat and Sullivan, 2010). Стабилноста зависи од многу фактори и тоа од коскениот квалитет и дензитет, хируршката техника на препарација на лежиштето на имплантот.

Коскен квалитет (коскен дензитет)- постои одредена правопрпорционална зависност меѓу компактноста на коската и степенот на примарна стабилност.

Хируршка техника -примарната стабилност зависи од дијаметарот на имплантолошките инструменти и дали се користи претходно техника на рачно проширување на коската (reaming). Потенките борери и избегнувањето на претходна обработка на коската резултираат со поголема примарна стабилност на имплантот (O'Sullivan, 2001).

Дизајн на имплантот -имплант дизајнот влијае на стабилноста на имплантот со своите геометриски карактеристики. Импантите кои поседуваат навои постигнуваат поголема примарна стабилност во однос на импантите со паралелни сидови (O'Sullivan, 2001). Микрогеометријата односно микротекстурата на импантната површина не влијае на примарната стабилност (Rompen et al., 2000).

Секундарна стабилност

Секундарната стабилност на импантот се постигнува преку интегарцијата на импантната површина и коската (Bahat and Sullivan, 2010). По импантолошкиот третман коскено тово одговара на хируршката траума така што со текот на времето се менува односот портекс/трабекуларна коска и се зголемува коска-импант контактот. Коскено формирање и процесот на ремоделација продолжува и следните 12-18 месеци по импантација (Roberts et al., 1984). Сепак терминот "секундарна стабилност" се однесува на стабилноста постигната во втората фаза, односно при откривањето на импантите и поставувањето на гингивоформерите. Конвенционалниот период на заздравување предложен од страна на Prof. Branemark претежно е базиран на емпириско искуство отколку на биолошки основи, иако се според високите критериуми за успех демонстрирани при користењето на овие препарати (Branemark et al., 1977). Процесот на коскено ремоделирање и формирање е под влијание на коскениот дензитет и секундарната стабилност се разликува во однос на поставата на импанти во мека и густа коска. Стабилноста на импантите поставени во мека коска со текот на времето се изедначува со стабилноста на импантите поставени во густа

имплантната стабилност во погуста коска постепено се намалува со текот на времето како резултат на минималната ресорпција на маргиналната коска при што се одржува стабилноста на потпорна коска (Friberg et al., 1999). Способноста да се одржува примарната стабилност е исто така детерминирана со капацитеот за обновување и заздравување на коската кој е под влијание на егзогени и ендогени фактори како што е општиот здравствен статус, пушењето, ирадијацијата и сл. (Sennerby and Roso,

2.1. Перимплантна зона

Оралните импланти ја пробиваат оралната мукоза овозможувајќи контакт на оралната мембрана со потпорните ткива. Херметичкото затварање на гингивалните ткива е важно за минимизирање на ризикот од инфекција и превенција на апикалната миграција на епителот. Примарната функција на мекоткивната бариера е ефективно да ја заштити алвеоларната коска и да превенираат пристап до микроорганизмите и нивните продукти.

Биологија на перимплантните ткива

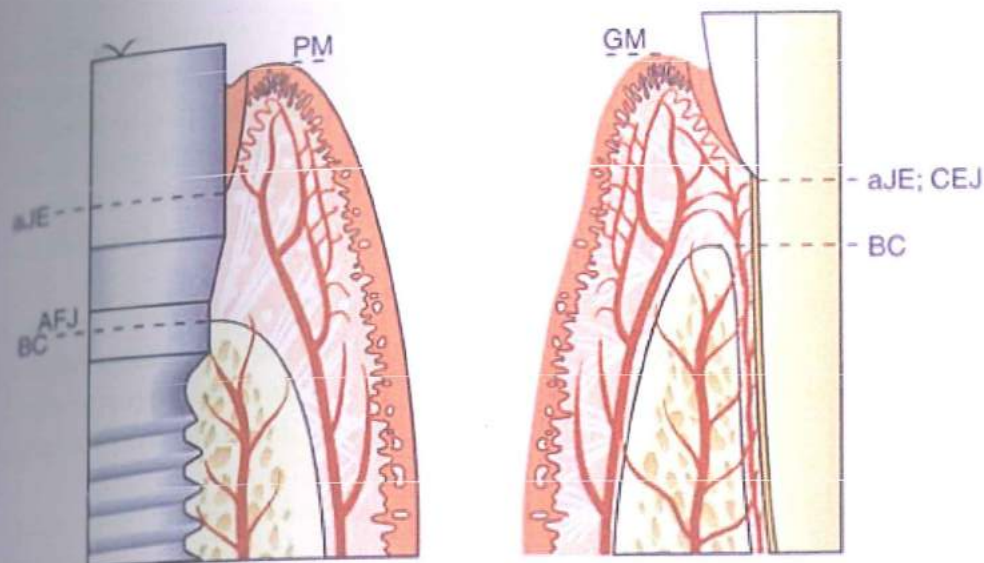
Епителниот дел се означува како бариерен епителиум и е аналог на припојниот епител околу забите. Базалната ламина и хемидезмозомите се јавуваат во втората недела по имплантната инсерција според Listgarten and Lai (1975), додека Swore and James (1981), заклучуваат дека хемидезмозомите се формираат два до три дена во периодот на здравување.

Колагенот тип 1 е главен конституент на супракресталното сврзно ткиво на перимплантната мукоза кај хуманите биопси.

Гингивата и перимплантната мукоза покажуваат слична дистрибуција на колаген тип 1, 3, 4, 7 и фибронектин, каде колаген тип 5 е пронајден во повисоки количества во перимплантните ткива. Мукозата која го опкружува имплантот поседува повеќе колаген и помалку фибробласти во однос на гингивалните ткива. Припојниот епител е долг околу 2 мм. Супракресталната васкуларна топографија која го опкружува имплантот е редуцирана и различно аранжирана (Berglundh and Lindhe, 1994).

Постојат разлики во васкуларизацијата на перимплантниот фундамент во однос на посторниот фундамент кај природните заби, имено кај природните заби освен гингивалното и коскното (сулрапериостални крвни садови кои потекнуваат од алвеоларниот процесус) крвоснабдување, постои и богато крвоснабдувањето од страна на периодонциумот. Крвните садови кај забите и кај имплантите градат сплет наречен „plexus crevicularis“ лоциран латерално од припојниот епител.

Перимплантните ткива поседуваат помала способност за одбрана од екстерна агресија поради редуцираната васкуларизација (Сл.13).



Сл.13. Васкуларизацијата на имплантите vs. васкуларизација на природни заби. JE-junctional epithelium, CEJ-cementoamel joint, AFJ-abatmen fixture joint, BC-bone contact

Биолошки димензии- Биолошките димензии на периимплантните ткива вклучуваат 2 мм долга епителна порција и сврзоткивен дел долг околу 1-1.5мм. Целокупниот контакт помеѓу имплантот, епителот и сврзотот ткиво е дефиниран како биолошка должина. Експериментлните студии укажуваат на фактот дека е потребна минимална должина на периимплантната мукоза. Во случаи кога дебелината на периимплантната мукоза е редуцирана се јавува коскена ресорпција со цел да се реставрира мукозната димензија која е потребна за заштита на потпорните ткива (Berglundh and Lindhe, 1996).

Фактори кои се одговорни за статусот на периимплантните меки ткива

Наведени се два основни типа на периимплантна мукоза и тоа тенка и дебела периимплантна мукоза. Двата биотипови тежнеат да одговорат различно на инфламаторните процеси или хируршките интервенции. Тенкиот биотип на мукоза е предиспониран во поголема мера за манифестирање на рецесија. Подебелите биотипови на мукоза се постабилни и резистентни на рецесија и на протетичките маневри при двофазните процедури (Kan et al., 2003). Неоподно е да се остави минимум 1.8 мм слободна кортикална коска кружно околу имплантот со цел да се избегне загуба на маргинална коска и појава на рецесија (Spray and Black, 2000). Во случаи каде вертикалното растојание помеѓу контактната точка и алвеоларниот гребен е помал од 5 мм, се очекува 100% пополнување на просторот со папила. Пожелно е да се одржи минимално интеримплантно растојание од 3 мм со цел да се избегне загуба на маргинална коска и субсеквентна некроза на папилата. Користењето на флапови со полна дебелина водат до неизбежна коскена ресорпција.

Дебелина е минимум од 3мм на периимплантна мукоза за стабилен епителен сврзоткивен атакмент. При отсуство на минималните димензии на мекото ткиво се јавува загуба на коска додека да се постигне соодветен развој на биолошката должина (Linkevicius et al., 2007). Во случај каде иницијалната дебелина на мекото ткиво е помала од 2.5мм, се очекува значителна коскена ресорпција од 1.45мм во првата година од функцијата на имплантите (Linkevicius et al., 2007).

Губењето на абатментот води до вознемирување на мекоткивната интеграција и зголемено костно ремоделирање. Повторувањето на конекцијата/дисконекцијата на протетичките структури индуцира апикална репозиција на меките ткива и маргинална коскена ресорпција (Abrahamsson and Berglundh, 1997).

Средната должина на папилата за имплант-заб соодносот изнесува 6.5мм, за имплант-имплант соодносот изнесува 4.5мм. Фаџијалните мекоткивни дефиценции може да компромитираат имплант/заб соодносот да биде подолг отколку посакуваниот. Во интерпроксималниот регион неадекватната крестална висина предизвикува мекоткивна дефициенција која резултира со недостаток на интерпроксимална панила која резултира со појава на таканаречен “црн триаголник”.

Лазерскиот третман на имплантната површина ја редуцира загубата на коска се до вредностите од 0.59мм. Како можна причина се наведува редуцијата на кортикалниот коскен стрес преку комбинација на соодветниот имплантен дизајн и површинската модификација (Pecoga et al., 2009).

Мeko ткиво и мекоткивен атачмент

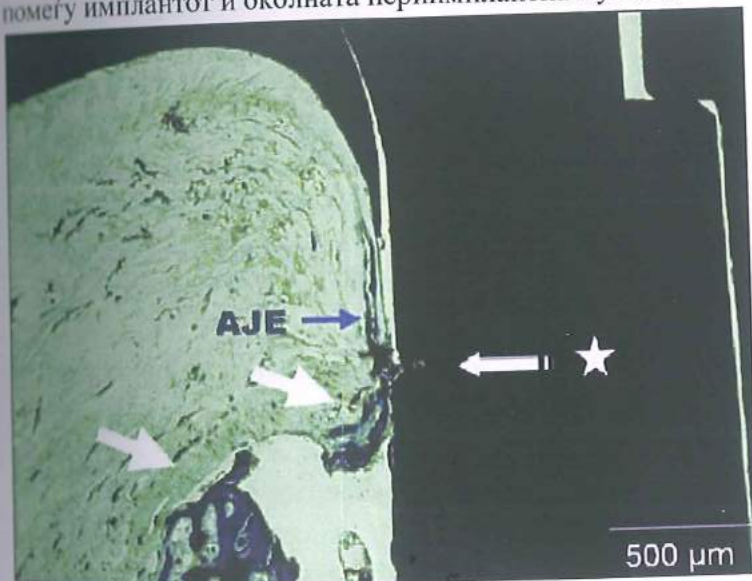
Интеграцијата на маргинално мeko ткиво игра фундаментална улога во воспоставувањето на ефективен спој помеѓу оралната празнина и ендооселаниот дел на титаниумовиот имплант. Прогноза за долговечност на имплантот е поврзана со правилната костинтеграцијата и правилната мукоза/имплант бариера која го штити коскениот ткиво од факторите на оралната празнина (Czesnikiewicz-Guzik et al., 2007; Slomiany and Slomiany, 2005). Внимателната инсерција на имплантот и адекватната стабилност на имплантот се есенцијални фактори за коректно заздравување на меките ткива. Непостигнувањето на примарна стабилност предизвикува неадекватен процес на заздравување и предвремено губење на имплантот.

Гингивалната и периимплантната мукоза се покриени со кератинизиран епител кој е во континуитет со припојниот епител со должина од 2мм и со зоната на сврзното ткиво со висина од 1-2мм (Abrahamsson et al., 1996; Arvidson et al., 1996; Berglundh et al., 2005).

Припојниот епител на периимплантната мукоза е атачиран за имплантната површина преку мембранозоми и базална ламина. При отсуство на цементна линија на имплантот поголем дел од влакната на сврзното ткиво се распоредени во паралелна насока со имплантната површина, а во помала мера во короно-апикална насока и циркумференцијално поставени. При отсуство на екстерни влакна на цементот на површината на имплантот не е можен атачмент на влакна од сврзоткивната зона на имплантот (Сл. 14).

Мазната површина обезбедува адекватен мекоткивен атачмент. Според најновите испитувања е утврдено дека дебелината на сврзоткивната зона зависи од имплантниот материјал, микротекстурата на трансмукозниот дел и од периодот на заздравување (Anderson, 1996; Proff et al., 2008; Gedrange et al., 2006). Директен сврзоткивен контакт за имплантната површина е утврден кај машински обработените површини, потоа кај пескарените и плазма-спреј површините (Abrahamsson et al., 1996; Berglundh et al., 2005). Површинската модификација сигнификантно влијае на фибробластниот и епителниот атачмент и обезбедува оптимална мекоткивна адаптација.

Мукозата кај имплантите е покриена со кератинизиран орален епителиум кој е во континуитет со паракератинизиран сулкусен епител кој ја обложува латералната страна на периимплантниот сулкус. Сулкусниот епител во континуитет обезбедува епителна унија помеѓу имплантот и околната периимплантна мукоза.



Сл.14. Фотомикрографија под светлосна микроскопија. Маргинална коска-бели стрелки. Сина стрелка- ареа на припоен епител покриена со паракератинизирано ткиво (JE- junctional epithelium). Регион помеѓу имплантниот врат и абатмен (свезда). Превземено од Lindhe, 2005

Механизмот на епителна миграција по должината на површината на денталните импланти во целост не е позната. Според современите испитувања адхерирањето и ширењето на

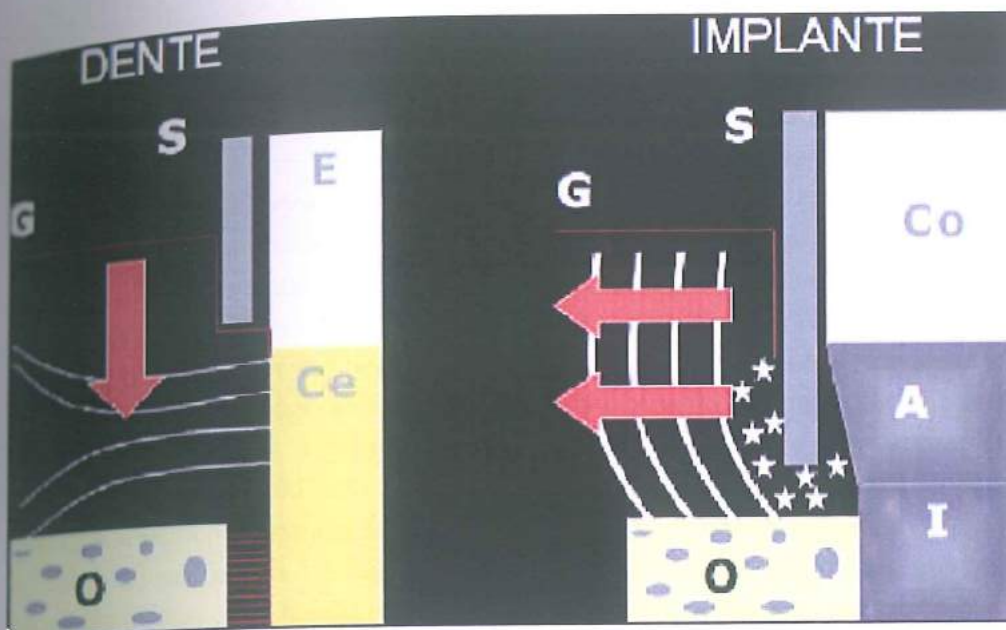
епителните клетки и клетките на сврзното ткиво се под влијание на топографијата на имплантната површина. Современите имплантолошки системи поседуваат имплантен врат (трансмукозен дел) кој е високо полиран при супракрестално поставување на имплантите (бинофазни протоколи или „non-submerged“ протоколи), затоа што микрорапавите површини акумулираат плак во поголема мера од мазните површини. При поставување на мазниот имплантен врат над коскеното ниво се избегнува и феноменот на губење на маргинална коска (Chou et al., 2004; Mack et al., 2006).

Плаќа спреј титаниумовите површини според Buser et al. (1992) промовираат подобар атакмент на влакната на сврзното ткиво. Сулкусниот епител во извесна мера мора да биде растеглив за да ги компензира движењата на мекото ткиво. Исто така припојниот епител го обезбедува мукозниот континуитет и формира компартмент за периферна одбрана од континуираните бактериски напади (Schupbach et al., 2007).

Nettapp et al. (2001) утврдиле динамични промени во припојниот епител и зоната на директен сврзоткивен контакт, чии димензии варираат и зависат од присуството/отсуството на микропросторот помеѓу имплантот и абатменот и локацијата на микропросторот во корелација со алвеоларната коска. Интимниот контакт на мукозата за имплантот е клучен фактор кој ја дефинира периферната одбрана додека хемидезмозомите имаат главна улога во безбедувањето на овој атакмент.

Периимплантен сулкус

Во просторот на периимплантниот сулкус е возможно да се навлезе со пародонтална сонда. Во регијата на здравото или релативно здравото периимплантно ткиво длабочината на периимплантниот сулкус секогаш е поголема од длабочината на природниот гингивален сулкус. Продорот на пародонталната сонда во регијата на гингивалниот сулкус и делумно низ припојниот епител во предел на природниот заб секогаш ќе биде спречен од страна на сивните снопови на гингивалната група на колагени влакна кои се секогаш функционално ориентирани и припоени за забот непосредно за апикалниот припоен епител. Заради ова клиничката длабочина на гингивалниот сулкус изнесува од 0,5 до 2мм. Ако се земе во предвид фактот дека во тек на зараснување во пределот на вратот на имплантот се формира долг епителен припој, а при тоа не се остварува врска помеѓу нефункционално ориентираниите снопови на колагени влакна во крзното (паралелни со површината на имплантот) и имплантната површина клиничката длабочина на периимплантниот сулкус изнесува од 1,5 до 2 мм и понекогаш помеѓу 3 и 4 мм. При сондирање на периимплантниот сулкус поради дислокација на припојниот епител и сврзното ткиво, сондата доаѓа до алвеоларната коска, при што понекогаш може да се јави крварење поради васкуларна руптура (Allegrini et al., 2008) (Сл.15).



Сл.15. Периодонталната проба на пенетрација лево кај заби и десно кај импланти. На левиот дијаграм металната проба не пенетрира во сулкусниот епител заради перпендикуларниот распоред на влакната кон цементот. На десниот дијаграм металната сонда пенетрира во сулкусниот епител, ја потиснува периимплантната мукоза во латерална позиција. G (гингива), O (алвеоларна коска) S (периодонтална сонда), Co (протетичка коронка), E (емајл), A (абатмен), Ce (цемент), I (титаниум). Превземено од Lindhe, 2005

Современиот концепт на вградување на едноосеални импланти се базира на примената на постапки кои ќе доловат највисок естетски ефект, при тоа не води сметка за длабочината на периимплантниот сулкус кој ќе биде формиран. Овие специфичности го отежнуваат отстранувањето на субгингивалниот дентален плак од периимплантниот сулкус.

Постоењето на адекватна орална хигиена и отсуството на крварење при сондирање сугерираат на фактот за постоење на здрава периимплантна мукоза. Појавата на крварење при сондирање по аналогија ќе биде јасен знак за постоење на воспалителни процеси во периимплантната мукоза. Постои сличност помеѓу периимплантната мукоза со мукозата односно гингивата околу природниот заб. Во двата случаи ткивото е обложено со кератинизиран орален епител на кој се надоместува припоен епител со просечна должина од 2 мм. Припојниот епител и коската на алвеоларниот гребен кај имплантите никогаш не се допираат па по поставувањето на супраструктурата се формира припоен епител со зона на сврзно ткиво која во апикален правец го раздвојува од коската. Се препоставува дека ваквиот припој на меките ткива на површината на титаниумскиот имплант представува заштитна зона на осеоинтеграција на врвот на алвеоларниот гребен од штетните влијанија кои се ослободуваат од денталниот плак.

2.4 Орален биофилм

Околината што ја обезбедува домаќинот влијае на развојот, составот и метаболната активност на оралната микрофлора. Во состојба на здравје микроорганизмите се во динамичен еквилибриум со домаќинот, но промена во клучните параметри кои го детерминираат микробниот раст може да го поремети еквилибриумот. Резидентните микроорганизми не ја населуваат пасивно оралната празнина, но даваат активен придонес за одржување на здравјето преку промовирање на нормално одржување на физиолошките функции на домаќинот (вклучувајќи го и имуниот систем) и исклучување на егзогените и често патогени микроорганизми (отпор на колонизација). Генерално, домаќинот живее во релативно стабилни и хармонични односи со резидентните микроорганизми (микробна заедница) (Wilks, 2007; Marsh, 1989). Со цел подобро да се разбере врската помеѓу оралните микроорганизми и домаќинот во состојба на здравје и заболување, развиен е еден концепт кој се базира на еколошките принципи кој ги објаснува нивните интеракции. Еколошката плаќ хипотеза ја опишува динамичната природа на врската помеѓу домаќинот и нормалната микрофлора (Marsh, 2003). Промените во околината ја зголемуваат конкурентивноста на патогените и придонесуваат за зголемување на вирулентните фактори. Патогените микроорганизми можат да бидат присутни и при добра здравствена состојба на оралните ткива, но со исклучително ниска застапеност и со клинички незначителни нивоа. Според оваа хипотеза постои директен линк помеѓу локалните услови во околината и активноста и составот на биофилмот.

Устната празнина обезбедува топла и влажна средина за раст на микроорганизмите. Обезбедува и единствени можности за развој на биофилм (микроорганизмите мора претходно да се прикредат за површината) и сигурни услови за нивно преживување. Микроорганизмите мора да развијат и специфични стратегии за да се соочат со вродениот и стекнатиот имунитет на домаќинот (Marsh and Martin, 2009). Карактеристиките на домаќинот одредуваат кои микроорганизми ќе бидат способни да колонизираат, растат и да бидат повеќе или помалку застапени (Zaura et al., 2009). Условите на околината варираат кај различни ареи на оралната празнина. Аналогно и составот на оралната микрофлора варира во различни екосистеми: јазик, букална мукоза и заби. Условите кои владеат во состојба на здравје и болест се различни, такашто микроорганизмите одговараат на овие промени на околината преку алтерација на генетската експресија со цел да се адаптираат на новонастанатите услови.

Температура и редокс потенцијал

Локалната температура се зголемува при појава на инфламација. Зголемувањето на температурата ја алтерира екологијата на околината преку менување на конкурентивноста на микроорганизмите. Субгингивалните делови поседуваат повисока температура и имаат

Малите промени во температурата предизвикуваат промени на генетската експресија на протеазите на *P. gingivalis* како и генот што ја кодира големата субединица на фимбриите кој е одговорен за прикрепување на бактеријата за клетките на околината. Дистрибуцијата на анаеробите е поврзана со редок потенцијалот на околината. Бактерискиот метаболизам во зрелите орални биофилмови регулира со одредени градиенти на кислород и pH. Одбранбениот систем на оралните биофилмови инхибира продукција на слободни радикали кои го превенираат растот на микроорганизмите.

Поголем дел од микроорганизмите оптимално се размножуваат на pH вредности блиску до неутралните. pH на поголем дел на оралните површини е регулиран од страна на плунката која поседува pH во распон од 6.75-7.25. Промените на pH можат да предизвикаат големи трансформации (shift) на застапеноста на бактериите во денталните биофилмови. Така на пример, по конзумација на шеќерни продукти опаѓа pH нивото до 5 како резултат на киселата ферментација. Поголем дел од преобладавајќите плак бактерии можат да толерираат ниски концентрации на pH, но брзо се инхибирани или уништени од страна на краткотрпни и пролонгирани експозиции на кисели услови. Ова резултира до збогатување на кисело-толерантните видови (ацидурични видови) како на пример мутантните стрептококи и лактобацилиите кои се отсутни или минимално застапени во денталниот плак на здравите дентални ткива. Оваа трансформација во составот на плакот е одговорна на пример за денталниот кариес (Svensater et al., 1997). pH на здрав гингивален сулкус изнесува приближно 6.9, а се зголемува во состојба на инфламација до 7.2 како резултат на зголемиот протеолитички бактериски метаболизам (амониум производи) од страна на *P. gingivalis*. Сето ова го фаворизира растот на периодонтопатогените видови *P. intermedia*, *A. Actinomycetemcomitans* и сл. (Sreenivasan et al., 1993).

Нутритивни

Макроорганизмите присутни во оралната празнина се зависни од нутритивните навики на домаќинот. Нутритивните како на пример аминокиселините, протеините, гликопротеините се обезбедуваат од ендогени извори, главно од плунката или од гингивалната/периимплантната течност (GCF/PICF). Плунката содржи аминокиселини, пептиди, протеини, гликопротеини, витамини, гасови и го обезбедува пуферирачкиот капацитет на оралната празнина. Катаболизмот на покомплексните гликопротеини бара концентрирана акција на цел т.н конзорциум на бактерии каде одделните метаболитички капацитети се комбинираат (Wickstrom et al., 2009).

Генетски карактеристики на домаќинот

Генетските карактеристики на домаќинот можат да влијаат на биофилмот. Генетските полиморфизми асоцирани со IL-1 можат да влијаат на зголемување на детекцијата на периодонтопатогените микроорганизми (Socransky et al., 2000; Rylev and Kilian, 2008).

Животен стил, возраст

Пушењето и дијабетот претставуваат одредени ризик фактори за појавата на заболувањата на потпорниот апарат на забите и имплантите. Пушењето може да придонесе за селекција на одредени потенцијални патогени како на пример *T.forsythia*, *Peptostreptococcus micros*, *F.nucleatum* и *Campylobacter rectus* (van Winkelhoff et al., 2001). Кај пациентите со дијабет регистрирана е поголема фреквенција на *P.gingivalis*, *A.actinomycetemcomitans* и *Campylobacter spp* (Ciantar et al., 2005). Составот на оралната микрофлора се менува и со текот на возраста како резултат на промените во хормоналниот статус и бледнењето на имунолошките одговори. Некои од периодонтопатогените се поврзани со возраста, така на пример *A.actinomycetemcomitans* е почест кај младите индивидуи, додека *P.gingivalis* е карактеристичен за повозрасните (Faveri et al., 2009).

Соодноси помеѓу домаќинот и биофилмот

Домаќинот благодарейќи на вродениот и стекнатиот имунитет ја спречува бактериската инвазија и колонизација. Но и покрај имунолошката одбрана, домаќинот развил способности да ја поддржува комплексната микрофлора (Henderson and Wilson, 1998). Микрофлората дава значителен придонес за домаќинот, додека и самиот домаќин е до извесна мера зависен од микрофлората за неговиот нормален развој, така што постои конструктивна коезистенција помеѓу резидентната микрофлора и домаќинот.

Домаќинот не е индиферентен во однос на присуството на различни заедници на микроорганизми кои ги населуваат неговите површини, туку активно е вклучен во односот со микроорганизмите. Рецепторите за клеточно препознавање на домаќинот (host cell pattern recognition receptors-PRPs) се распоредени стратешки во ткивата за да ги регистрираат промените во надворешната и внатрешната средина и да ги препознаат микробно-асоцираните молекуларни патишта (microbe-associated molecular patterns MAMPs) како на пример липополисахаридите, нуклеински киселини и сл. Тие се способни да активираат мултипли сигнални патишта при што поголем дел од нив се вкрстуваат преку нуклеарниот фактор (NF- κ B). MAMPs се ослободуваат од сите микробни клетки. Домаќинот создал механизми за толеранција на резидентните микроорганизми со цел да не се иницираат штетни инфламаторни одговори, но сепак не ја губи способноста за ефикасна одбрана од патогени микроорганизми (Hooper, 2009). Важноста на системите за детекција на домаќинот

се манифестира со фактот дека абнормалната експресија на PRPs кои ги врзуваат бактериските липополисахариди (TLR2 и CD14) се поврзува со предиспозицијата за развој на заболувања на потпорниот апарат (James et al., 2007). Резидентните орални бактерии ја детерминираат нормалната експресија на имуните медијатори, помагаат при одржувањето на здравјето на ткивата преку регулација на ниски нивоа на експресија на интрацелуларните молекули на атхезија (intracellular adhesion molecule-1), E-selectin, IL-8, кои пак од своја страна учествуваат во создавањето на протективна обвивка на неурофили стратешки позиционирани помеѓу субгингивалниот биофилм и припојниот епител (Dixon et al., 2004).

Развој на субгингивалните биофилмови

Биофилмовите од здрави неинфамирани гингивални и перимплантни сулкуси содржат претежно Грам позитивни, сахаролитички и факултативно анаеробни бактерии, како на пример *Actinomyces* и *Streptococcus* видови со низок процент на облигаторни анаероби (Paster et al., 2001). Вкупниот број на бактерии (бактериско оптеретување) е релативно мал. Кај инфламираните ткива постои зголемување на плак масата со зголемување на процентот на Грам негативните бактерии и облигаторните анаероби, каде што голем број на бактерии поседуваат протеолитички тип на метаболизам. Бактериите формираат комплекси или конзерџиуми (Paster et al., 2001). Постојат голем број на теории кои се обидуваат да го објаснат потеклото на микроорганизмите кои се поврзани со заболувањата на потпорниот апарат како на пример егзоген внес, транслокација од резервните простори како на пример бувалната мукоза или присуство на патогени микроорганизми во здравите регии, но во број премногу мал за да биде детектиран. Драматичните промени во микрооколината (нутритивен статус, имунолошки статус и сл.) може да предизвикаат пореметување на балансот помеѓу микроорганизмите и домаќинот кој води до состојба на болест.

Промени на субгингивалната околина во услови на болест

При зголемување на акумулацијата на плак, домаќинот реагира со инфламаторен одговор кој вклучува зголемување на протокот на гингивалниот/перимплантниот флуид (GCR/VICF). Флуидот содржи и голем дел на комплексни молекули вклучувајќи и трансферин, хемоглобин и сл., кои започнуваат да се користат како примарни нутритивни извори од страна на протеолитичките анаероби со потенцијал да се однесуваат како патогени (ter Steeg and van der Hoeven, 1989). Достапноста до хеминот драматично го менува фенотипот на бактериите, така на пример *P.gingivalis* ја зголемува протеазната активност, ја менува структурата на липополисахаридот и станува повирulentна (Jain and Derveau, 2010). Како резултат на зголемениот протеолитички метаболизам настанува зголемување на локалниот pH и намалување на редокс потенцијалот кој придонесува за зголемување на вирулентноста на микроорганизмите и го фаворизира растот на потенцијално патогените видови. Сите овие промени доведуваат до реструктурирање на

на микросредината со зголемување на застапеноста на анаеробните и патогените микроорганизми. Протеолитичката активност на микроорганизмите доведува до „чистење“ на молекулите на одбраната што доведува до неадекватен одговор кој се карактеризира со стандардни оштетувања на субгингивалните ткива (Bryder, 2010). Во услови кога домаќинот не успева да го стави под контрола патогените микроорганизми, започнува активација на механизмите на одговор кои уште повеќе ги подобруваат условите за раст на патогените видови микроорганизми, кои пак од своја страна го продлабочуваат неадекватниот одговор на домаќинот.

Petrović and Vojdic (2000) имплантите кои покажуваат знаци на периимплантит произведуваат микроорганизми слични на оние заби кои покажуваат клинички знаци на периодонтитис. Бактериите продуцираат бактериски колагенази и под нивно дејство клетките синтетизираат остеокласт активирачки цитокини (Emrani et al., 2009).

Во истражувањата на авторите Mitsugi et al. (2004), Sayers et al. (1997), Odifa et al. (2007), Nonnenmacher et al. (2004), постојат голем број на периодонтотропни бактерии, кои се: *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides forsythus* (*Tannerella forsythia*), *Parabacterium nucleatum*, *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus micros*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Prevotella intermedia*, *Dialister pneumosintes*, *Moraxella (Peptostreptococcus) micros*.

3.3.1. Сигнали кои водат до цитокинска секреција

Бактериите кои го колонизираат биофилмот во различни стадиуми и кои имаат различни патогенетски потенцијали влијаат на слични одговори на домаќинот (Handfield et al. 2008). Различни бактериски видови предизвикуваат карактеристични ефекти на сигналните патишта асоцирани со низа проинфламаторни цитокини (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8) и T-клеточно стимулирани цитокини (IL-12, IL-23). Постои потенцијален линк помеѓу бактериската разновидност и интрацелуларните сигнални патишта и цитокинскиот секреторен профил (Chen et al. 2007; Barksby et al. 2009).

In vitro експериментите посочуваат на фактот дека клетките на домаќинот преку активирање на интрацелуларните сигнални патишта водат до цитокинска секреција (Handfield et al., 2008). Периодонтотропните бактерии е утврдено дека ја стимулираат секрецијата на голем број на проинфламаторни цитокини IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-12 (Sandros et al., 2000; Huang et al., 2001). *P. gingivalis* може да ги хидролизира IL-1 β , IL-6 и IL-1Ra при што се менува локалната цитокинска мрежа преку одстранување на цитокините од нивната локална околина (Fletcher et al., 1997).

Најголем број на *in vitro* студии кои ги испитувале интеракциите помеѓу бактериите во плакот и клетките на домаќинот се изведени преку користење на *Porphomonas gingivalis*. *P. gingivalis* поседува голем број на структурни елементи кои можат да се сметаат како MAMPs на база на нивната способност да го активираат имунитетот на домаќинот. Фимбриите (особено главната форма FimA) се клучни за клеточната адхезија и активација на имунолошкиот одговор. Фимбриите го активираат TLR сигналниот пат што резултира со продукција на IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8 во моноцитите (Hajishengallis et al., 2004). Ендотелните клетки одговараат на фимбриите преку секретирање на IL-8 кој е битен за сигнализирање на неутрофилната хемотакса (Nassar et al., 2002). Епителните клетки и моноцитите одговараат на фимбриин-медираната активација на TLR-2 преку секреција на штокени (Eskan et al., 2007). Гингипаинот (вид на протеаза) секретран од страна на *P. gingivalis* може исто така да ја стимулира цитокинската секреција преку активација на протеаза-активирани рецептори (PARs). RgbB активира два различни PARs (PAR-1 и PAR-2), така што ја стимулира IL-6 секрецијата во епителните клетки (Lourbakos et al., 2001). RgbB и Kgp гингипаините ја стимулираат IL-6 и IL-8 секрецијата од страна на моноцитите преку активација на PAR-1, PAR-2 и PAR-3 (Uehara et al., 2008). RgbA-Kgp комплексот на *P. gingivalis* пенетрира во гингивалното сврзно ткиво и го стимулира интрацелуларниот адхезионен молекул (ICAM-1), IL-6, IL-8 и моноцитниот хемоатрактант протеин-1 (MCP-1) во култивирани епителни клетки и фибробласти (O'Brien-Simpson et al., 2009). Исто така утврдено е дека некои протеази продуцирани од *P. gingivalis* особено лизин гингипаин можат да го субверзираат проинфламаторниот одговор на домаќинот преку директна штокинска деградација (Stathopoulou et al., 2009).

Бактериските нуклеински киселини исто така играат улога на MAMPs. *P. gingivalis* DNA ја стимулира IL-6 и TNF- α секрецијата кај хуманите гингивални фибробласти –HGFs (Takeshita et al., 1999; Nonnenmacher et al., 2003). DNA на *P. gingivalis* и *Tannerella forsythia* ја стимулира секрецијата на IL-1 β , TNF- α и IL-6 (Sahingur et al., 2010).

HGFs одговараат на вирулентните фактори од *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* при што резултираат со инфламаторна цитокинска секреција (Agarwal et al., 1995; Belibasakis et al., 2005). Субпопулациите на фибробласти кај пациенти со периимплантит поседуваат поголем цитокински секреторен капацитет споредено со здравите контролни групи исто како и гингивалното ткиво кое покажува повисок степен на експресија на ICAM-1 во однос на контролните групи (Dongari-Bagtzoglu and Ebersole, 1998). Хуманите PDL фибробласти исто така одговараат на стимулација со *P. gingivalis* или *P. intermedia* преку зголемување на mRNA експресија на IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , рецептор активатор на NF- κ B лиганд (RANKL) и OPG -osteoprotegerin (Yamamoto et al., 2006). Хуманите гингивални епителни клетки активирани со *P. gingivalis* продуцираат високи нивоа IL-8 и IL-1 β , ако се изложат на дејството на *A. actinomycetemcomitans* продуцираат високи нивоа на IL-8 додека

Fusobacterium nucleatum индуцира највисоки нивоа на проинфламаторни цитокини (Stathopoulou et al., 2010).

Мононуклеарните клетки реагираат на стимулацијата со периодонтопатогени бактерии. *P.gingivalis* и *F.nucleatum* заедно стимулираат високи нивоа на IL-1 и IL-6 продукција од страна на гингивалните мононуклеарни клетки (Gemmell and Seymour, 1993).

Одредени студии го обработуваат соодносот помеѓу бактериските компоненти и клетките на домаќинот. Леукотоксинот А (leucotoxin A-LTxA) на *A.actinomycetemcomitans* е одговорен за IL-1 секрецијата (Kelk et al., 2008). Протеинот на надворешната обвивка на *T.denticola* (msp) сигнализира преку TLR-2 (Nussbaum et al., 2009). *T.denticola* поседува полисахарид кој индуцира цитокинска секреција кај HGFs (Tanabe et al., 2008) и исто така продуцира пептидогликан кој ја стимулира цитокинската секреција (Tanabe et al., 2009). *Bacteroides*-специфичниот протеин (BspA) од *T.forsythia* ја стимулира цитокинската експресија кај моноцитите и IL-8 секрецијата кај гингивалните епителни клетки преку TLR-1 (Onishi et al., 2008).

Генерално сите овие студии ја потенцираат комплексноста на цитокинското сигнализирање во биофилмот односно интерфејсот помеѓу периодонтопатогените бактерии и одговорот на домаќинот.

24. Цитомегаловирус (Cytomegalovirus – CMV)

CMV спаѓа во фамилијата на хумани херпес вируси заедно со herpes simplex вирусот и вирусот на инфективна моноклеоза. Сите вируси од оваа фамилија па така и CMV имаат способност да останат во телото на домаќинот по инфекцијата и тоа доживотно.

Епидемиологија- резервоар на хуманиот CMV вирус претставуваат луѓето, додека вирусите пронајдени кај други животни не претставуваат опасност за луѓето. Инфекцијата се јавува многу рано во животот кај земјите во развој. Преваленцата на серумските антитела кај возрасните варира од 40% кај развиените земји до 100% кај земјите во развој (Communicable Disease Management Protocol, Cytomegalovirus infection, November 2001).

Трансмисија

- кај возрасни и деца- интимна експозиција преку мукозен контакт со инфицирани ткива, секрет и екскрети. CMV се пренесува со директен контакт од особа на особа, начесто преку капков пат. CMV е екскретиран преку урината, плунката, мајчиното млеко, цервикалната секреција и семената течност. CMV може да се пренесе и преку крвната трансфузија. CMV може да се излачува со месеци или години по инфекцијата без предизвикување на акутна болест, така што позитивниот изолат треба да се толкува земајќи ја во предвид и клиничката слика на пациентот (Ryan and Ray, 2004; Offermanns and Rosenthal, 2008; Staras et al., 2006).

- перинатално-фетусот може да се инфицира in utero преку примарна или реактивирана инфекција на мајката (трансплацентарно, преку цервикалните секрет за време на породувањето или преку мајчиното млеко (Ryan and Ray, 2004; Offermanns and Rosenthal, 2008; Staras et al., 2006).

Период на преносливост на инфекцијата: Вирусот се екскретира во урината и саливата неколку месеци и може да перзистира или да биде епизодичен неколку години по примарната инфекција. По неонаталната инфекција вирусот може да биде екскретиран следните пет до шест години. Возрасните го екскретираат вирусот пократкотрајно, но вирусот перзистира како латентна инфекција. Екскрецијата повторно се манифестира при појава на имунодефициенција и имуносупресија (Communicable Disease Management Protocol, Cytomegalovirus infection, November 2001).

Инкубационен период-болеста се манифестира по 3-8 недели кај инфекциите добиени преку трансплантација или трансфузија. Инфекциите стекнати при породувањето се манифестираат 3-12 недели покасно.

и подложност на инфекција: новороденчињата, пациенти на имunosупресивна терапија и имунокомпромитирани пациенти (AIDS) се најподложни на инфекција.

Клиничка слика

Неонаталната CMV инфекција -е најтешката форма на клиничка инфекција и се јавува кај 10% од новороденчињата инфицирани во перинаталниот период. Новороденчињата можат да имаат знаци и симптоми на генерализирана инфекција со инволвирање на централниот нервен систем и хепарот. Летаргија, конвулзии, петехијални крварења, хепатоспленомегалија, хориоретинит, интрацеребрална калцификација и појава на мозочни инфилтрати. Како компликации на вирусната инфекција можат да се јават ментална ретардација, микроцефалија, моторна неспособност, губење на слухот и хронична болест. Иако неонаталната инфекција настанува кај 0.3-1% од новороденчињата, 10% од овие инфекции се асимптоматски, но сепак 10% од асимптоматските инфекции можат да манифестираат некој степен на неуросензорни проблеми.

Неонаталната CMV инфекција- инфекциите стекнати подоцна во животот најчесто се асимптоматски (инапаратна инфекција). Ретко првата инфекција со вирусот доведува до болест, но може да предизвика синдром на инфективна мононуклеоза клинички и серолошки сличен на Epstein-Barr вирусната мононуклеоза, но вирусолошки и серолошки различен и со отсуство на хетерофилни антитела. Клиничката слика на болеста вклучува долготрајна температура (2-3 недели), замор, лоша општа здравствена состојба, главоболки, оток во мускулите и грлото, зголемување на слезенката и хепарот (хепатоспленомегалија), дојтаму развој на пнеумонија, хемолитичка анемија и петехијални крварења. Кај имунодефициентните и имunosупресираниите пациенти како резултат на дисеминација на инфекцијата, може да се јави тешка клиничка слика која трае неколку недели или месеци и може да заврши со летален исход. Клиничката слика вклучува висока температура, пнеумонија, перикардит или миокардит, анемија, ретинит, неуролошки компликации, гастроинтестинални пореметувања (гастрит, ентерит, колит) и хепатит (Communicable Disease Management Protocol, Cytomegalovirus infection, November 2001).

Дијагноза: дијагнозата кај новороденчињата се врши со изолација на вирусот најчесто преку урина. Дијагнозата на CMV инфекцијата кај возрасните е тешка поради високата фреквенција на асимптоматски и релапс инфекции. Тестовите на вирусна изолација, CMV антиген детекција, CMV DNA детекција преку PCR или со *in situ* хибридација може да се користи со цел да се докаже вирусот во органите, крвта, респираторните секрети и урината. Преку серолошките испитувања се докажува постоење на CMV специфично IgM антитело или сигнификантно покачување на IgG антителата. Интерпретацијата на резултатите бара познавање на клиничкиот и епидемиолошкиот бекграунд на пациентот (Ryan and Ray, 2004; Offermanns and Rosenthal, 2008; Staras et al., 2006).

Диагностика

интратерно (неинвазивна ехосонографија и инвазивни амниоцентеза)

интратерно-изолатија на CMV од урината

интратерно-вирусна изолатија, CMV антиген детекција, CMV DNA детекција (преку PCR или *in-situ* хибридација) присуство на CMV специфично IgM антитело или значително зголемување на IgG (Ryan and Ray, 2004; Offermanns and Rosenthal, 2008; Taylor et al., 2006).

Третман: Кај имунокомпетентните пациенти во генерални рамки третманот е симптоматски и неспецифичен. Во тек на манифестни клинички симптоми се препорачува сексуална абстиненција или користење на кондом, Ganciclovir (IV или PO) и Foscarnet (IV) се избрани медикаменти кај пациенти со CMV retinitis кај имунокомпромитирани пациенти. Особено се ефективни при комбинација со anti-CMV imunoglobulin, во случаи на пнеумонија или гастроинтестинални компликации кај имунокомпромитирани пациенти (Communicable Disease Management Protocol, Cytomegalovirus infection, November 2001). HCMV иако може да се најде насекаде во човековиот организам (Koichi et al., 2007). HCMV инфекциите се претежно асоцирани со плунковите жлезди. По инфекцијата HCMV има способност да остане во латентна состојба во организмот долг временски период.

Вирусните инфекции може да предизвикаат едем (sialoadenitis) на саливарните жлезди како на пример вирусот на паротитот и инфлуенца вирусот. Исто така и други видови на вируси Epstein-Barr virus (EBV), cytomegalovirus (CMV), Coxsackie вирусот и хуманиот имунодефицентен вирус (HIV). Хуманиот папиломавирус HPV може да биде водечки фактор во развојот на цервикален и орален канцер. Неодамна на листата на вируси (онковируси) кои може да предизвикаат канцер е додаден и нов вирус Cytomegalovirus (CMV) кој се поврзува со оралниот канцер и канцерот на саливарните жлезди (мукоепидермоиден карцином). Кај здрави пациенти со нормален имунолошки статус вирусот е неактивен и ги населува саливарните жлезди. Се уште не е во потполност јасно кои фактори го реактивираат вирусот (Melnick et al., 2012).

Според авторите Jilin et al. (2009), инфекцијата со HCMV е асоцирана со кардиоваскуларните болести. Неколку видови на вирусни инфекции се асоцирани со есенцијалната хипертензија вклучувајќи го хуманиот херпес вирус (herpesvirus 8, HHV-8) и HIV-1 вирусот. Се уште не се расветлени до крај механизмите преку кои вирусите допринесуваат за кардиоваскуларните заболувања. Еден од можните механизми е инфекцијата на ендотелните клетки со HCMV, активација на инфламаторниот процес преку секреција на хемокините и рекрутирање на неутрофилите и нивна трансендотелиелна миграција (васкуларна траума). Молекуларните анализи на истоимените автори утврдуваат дека HCMV инфекцијата ја стимулира проинфламаторната цитокинска експресија која игра улога во зголемувањето на крвниот

HCMV инфекцијата исто така ја зголемува експресијата на ренинот (Renin-Angiotensin) и консекутивно го зголемува нивото на ангиотензин II (Ang II) кој претставува крвен притисок пептид кој директно делува на крвните садови предизвикувајќи хипертензија и последователна системска хипертензија.

HCMV и EBV вообичаено се присутни во плунката на пациентите со пародонтопатија. Во студијата на Şahin et al. (2009) во 50% на случаи со пародонтопатија бил детектиран саливарен HCMV. Пародонталните лезии кај системски здравите пациенти го сочинуваат главниот резервоар на саливарен HCMV. Саливарните примероци покажале број на HCMV вирусни партикли во рамките на 3.3×10^3 – 4.2×10^4 /ml.

Врската на врска помеѓу цитокинските нивоа и специфичните бактериски/вирални патогени е предмет на новите испитувања во остеоимунологијата (Nowzari et al., 2008). Преференцијата и нивоата на периодонтопатогените бактерии биле повисоки околу имплантите отколку околу забите. Концентрацијата на цитокините била повисока околу имплантите. HCMV не бил детектиран. Проинфламаторната цитокинска продукција не била во корелација со големото бактериско оптеретување.

Мониторирањето на цитокинскиот, микробиолошкиот и вирусолошкиот статус по имплантната инсерција може да помогне во развојот на профили на варијабли кои би помогнале во објаснување на интеракцијата помеѓу имунолошкиот систем и алвеоларната коска. Deskriptivната информација за молекуларните и целуларните нивоа по имплантната инсерција може да помогне во формулирање на хипотези и интервентни стратегии во остеоимунологијата и имплантологијата. Авторите Nowzari et al. (2008) ги мониторираше цитокинските нивоа на IL-1 β , TNF- α , INF- γ , периодонтопатогените и HCMV на 3, 6 и 12 месеци по имплантната инсерција. Авторите утврдиле во еден случај присуство на HCMV и во најголем број на случаи отсуство на микроорганизми. Дефицитот на INF- γ и високото цитокинско присуство без сигнификантно покачување на вирусите и периодонтопатогените сугерираше дека инфламацијата односно инфламаторната коскена деструкција е можна и одговор од овие варијабли, на пример специфичниот имплантен дизајн може да има импакт врз цитокинските нивоа.

Во студијата на Jankovic et al. (2011), било детектирано присуство на HCMV и EBV (Ebstein Bar virus) во 65% на случаи на периимплантит и во еден случај кај клинички здрави импланти. Била детектирана сигнификантно значајна корелација помеѓу присуството на HCMV и EBV и клиничките параметри за периимплантитот и здравите импланти. Резултатите сугерираше дека вирусите може да имаат можна активна патогена улога во периимплантитот.

Според Nowzari and Vi (2008) мониторирањето на цитокините-бактериите-вирусите (чуманиот Cytomegalovirus-HCMV) по имплантната инсерција може да помогне во развој

факторот кој би ги објаснил во целост интеграциите помеѓу имплантациските системи и остеоинтеграцијата на коска. IL-1 β се продуцира главно во раните стадиуми на акутната инфламација, додека зголемувањето на IL-1 β нивоата на 6 и 12 месеци постоперативно сугерираат на репетитивна инфламација. Зголеменото присуство на цитокини без статистички значајна поврзаност со периодонтална или вирусна инфекција асоцира на фактот дека инфламацијата и инфламаторната коскена деструкција е можна и надвор од овие категории. На пример, периимплантната инфламација може да биде индуцирана од имплантниот дизајн, неадекватна хируршка техника или други локални фактори.

Авторите Jankovic et al. (2011) во својата студија ја испитувале преваленцата на различни генотипови на хуманиот цитомегаловирус и Epstein-Barr вирусот кај случаите со периимплантит и перимукозит и ја евалуирале корелацијата помеѓу присутноста на херпесвирусите и клиничките параметри. HCMV-2 бил детектиран во 53.3% на случаи со периимплантит додека не бил детектиран кај имплантите со добра здравствена кондиција. Авторите констатирале статистички значајна корелација помеѓу присутноста на HCMV-2 и EBV-1 генотиповите и клиничките параметри за периимплантит и предлагаат можна активна патогена улога на вирусите кај случаите со периимплантит.

ИЗНА ТРУДОТ

се според современите научно-истражувачки трендови кои ја актуелизираат
релација помеѓу имунолошкиот, микробиолошкиот и вирусолошкиот статус на
и кондицијата на периимплантните ткива, а со цел да се обезбеди што подолг
имплантно носената протетичка конструкција, се формираа следните цели на оваа
струкција:

1. Евалуација на имунолошкиот статус (проинфламаторни и антиинфламаторни цитокини), оптеретувањето со орални микроорганизми на периимплантните ткива како и вирусолошкиот статус на пациентите во конекција со времето ("time dependent").
2. Одредување на корелацијата помеѓу имунолошкиот и микробиолошкиот статус со клиничката кондиција на периимплантните ткива, степенот на загуба на периимплантна коска, имплантната стабилност, коскената густина, позицијата на имплантот како и димензиите на имплантите и имплантната површина.
3. Одредување на можностите за развој на идни дијагностички биомаркери што ќе овозможат да се мониторира состојбата на периимпантните ткива, кои истовремено ќе учествуваат и во креирање на рани стратегии за превенција и/или третман на иницијални лезии на истите.

МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД

За реализација на поставените цели се опфатени во студијата пациенти кај кои е присутна индикација за современа имплантно-протетичка терапија при Клиниката за орална хирургија во склоп на Универзитетскиот стоматолошки клинички центар и во испитувани стоматолошки ординации во земјата и странство. Дел од испитувањата се спроведени на Институтот за микробиологија и паразитологија при Медицинскиот факултет во Скопје, на Институтот за биологија, Катедра за општа физиологија и анатомија при Природно-математичкиот факултет во Скопје, како и во Институтот за стоматологија во Скопје.

Селекција на пациенти

Генерално пациентите беа во добра здравствена состојба и беа информирани за процедурите при што писмено се согласија за учество во студијата и проспективна терапија во следните дванаесет месеци по протетичката рехабилитација. Секој поединец доби инструкции за одржување на правилна орална хигиена за време на студијата. Во рамноста од протетскиот план на терапија кај пациентите се инсерирани еден или повеќе односесални штраф импланти со модифицирана титаниум имплантна површина (вкупно десет и пет).

Критериуми за вклучување во студијата

Потреба од имплантно-протетичка рехабилитација

Враст над 18 години

Отсуство на релевантни медицински состојби

Непушачи или пушачи кои конзумираат под 10 цигари дневно

Доступност за "follow-up"

Критериуми за исклучување во студијата

Активна инфекција во пределот на имплантација

Историја на земање на бифосфонатна терапија

Прогресивна парадонтопатија на соседните заби

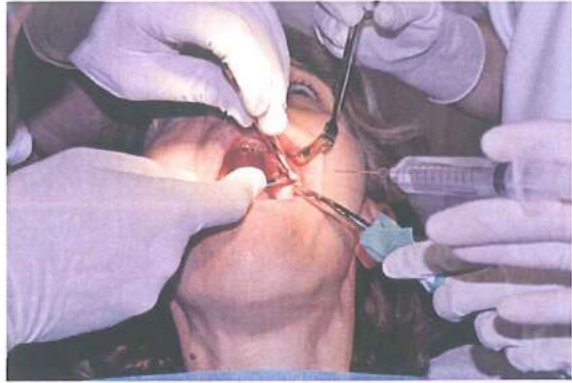
Букална мекоткивна рецесија

За секој пациент се пополни индивидуален формулар во кој се забележани квантитативните (времетраење, степен на хируршка траума, број на импланти) и квалитативни карактеристики на денталната имплантација (комплицираност на интервенција, евентуални оперативни компликации, поставување на имплант во максилна или мандибула, како и позицијата на имплантот во резидуалниот алвеоларен гребен). Во истражувањето се нотира и дијаметарот и должината на имплантот. Со цел да се елиминира

вклучувањето на системски контраиндикации за имплантација се спроведени и дополнителни
интервјуа и лабораториски испитувања.

Хируршки протокол

Кај пациентите беше спроведена професионална орална хигиена една недела пред имплантацијата и се започна со антибиотска и антисептична профилакса еден ден пред хируршката процедура. За секој случај поединечно е креиран флап дизајн респектирајќи ја регијата и бројот на планираните импланти. Препарацијата на имлантното лежиште и поставувањето на имплантите е спроведено според стандардните хируршки протоколи за минимална инвазивност и минимална ткивна траума со оптимално ладење на коската. Користени се титаниумски штраф ендоосеални импланти (импланти со макроскопски наклон), со модифицирана имплантна површина (пескарена и киселински обработена „sand blasted and acid etched“ и „sand blasted- large grid-acid etched“ со подобрени хидрофилни карактеристики) и „platform-switching“ концепт (концепт на помал дијаметар на абатменот во однос на имплантниот врат) кои се поставувани паракрестално во однос на алвеоларната коска. Имплантите се поставени според двофазниот протокол („submerged implants“). Четири месеци покасно имплантите се отворени и вклучени во фазата на протетичка рехабилитација (Сл.16,17,18,19,20,21,22).



Сл.16 и 17. Позиционирање на хируршкиот водич и креирање на мукопериостално ламбо



Сл.18 и 19. Израмнување на коскениот фундамент и создавање на имплантното лежиште со континуирано внатрешно и надворешно ладење



Сл.20 и 21. Инсерција на денталаниот имплант и обезбедување на паралитет при симултана постава на поголем број на импланти



Сл.22. Репозиција на ламбото во првобитната состојба и сутурирање

Протетички протокол -супраструктура

Во втората фаза кај двофазниот систем на импланти се врши минимално инвазивно отворање на имплантите по постигнување на солидна осеоинтеграција, избор и апликација на гингивоформерите кои се задржуваат во устата на пациентот околу четиринаесет дена, понатаму се врши избор на абатмените, се обезбедува нивниот паралелен сооднос и се постапува кон изработка на протетичката супраструктура (Сл.23,24,25).



Сл.23 и 24. Постава на абатментите, постигнување на паралитет и изглед на дефинитивната протетичка реконструкција



Сл.25. Функционален и естетски задоволителен резултат по дефинитивната протетичка реконструкција

Колекција на материјал за испитување

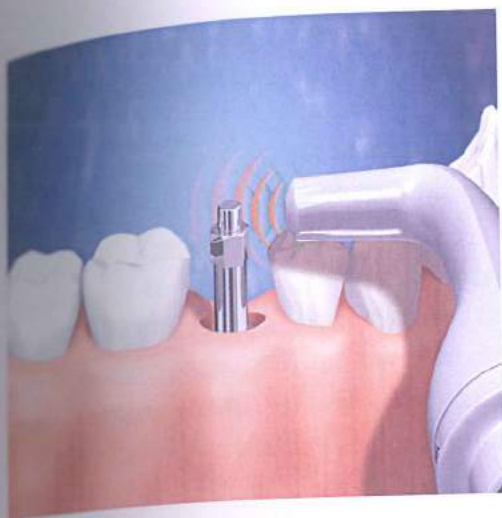
Ткивен примерок за анализа на локалните цитокини се земаше пред имплантацијата од мукопериосталното ламбо, во втората фаза на отварање на имплантите и по една година од функцијата на имплантите. Ткивните примероци до моментот на инвестирација се чуваа во стерилни криотуби потопени во течен азот на температура под -80 степени Целзиусови. Две недели по поставувањето на протетичката супраструктура, се помош на брис методата се колектира дел од супрагингивалниот плак од лингвалната страна и од букалниот аспект на супраструктурата. Примерок од субгингивалниот плак се адсорбира на стерилни суви хартиени лентички („paper strip”-perio-papper, proflow, Amytyvile, NY, USA).

Клинички испитувања- Индикацијата за потребата од протетичка рехабилитација е поставена врз база на добро земената анамнеза, клиничкиот и објективниот наод како и анализата на индивидуалните рентгенграфски снимки. Кај сите испитаници се земени детални податоци од анамнестички карактер. Осеоинтеграцијата се потврдува на

рентгенографска снимка, додека степенот на осеоинтеграција се одредува со специјален Ostell Mentor. Кај методот на касно оптеретување на имплантите ("late loading") по монтажа на имплантна инсерција потребен е временски период од 3-4 месеци за мерење на секундарната односно биолошката стабилност на имплантите. Оваа временска рамка од 3-4 месеци е емпириска односно искуствена категорија според стандардните протоколи на Brånemark et al.(1985) која само се потврдува со современите методи на резонантна фреквентна анализа.

Мередиџ Meredith ја претставува вибрационата неструктивна метода (RFA) (Meredith et al., 1994). Оваа метода на анализа комерцијално е достапна како инструментарен кит на Ostell Mentor (Integration Diagnostics, Göteborg, Sweden). Техниката се базира на мал трансдуктор со Л-форма кој содржи два пиезоелектрични елементи (Meredith et al., 1996). Трансдукторот активира првиот елемент кој емитува микроскопски и безопасни вибрации од 5-15 KHz преку коскено-имплантниот контакт, при што одговорот на оваа вибрација потоа се регистрира од втората страна на вториот елемент и се трансмитира до анализатор на одговорената фреквенција на трансдукторот. Анализаторот трансформира во Implant Stability Quotient. Најновата верзија на апаратот Ostell Mentor од фирмата Ostell е безжичната варијанта која во инструментарниот кит содржи електронски инструмент со дисплеј и рачка, адаптер, стерилна метална шипка (SmartPeg) и други електронски додатоци кои служат за трансферирање на податоците до персонален компјутер. Апаратот нуди можност за меморирање на вредностите на стабилноста (Valderamma et al., 2007). Од страна на производителот се препорачува перпендикуларна ориентација на трансдукторот со цел подобро да се регистрираат промените во коскениот имплант контактот. Ориентацијата на трансдукторот би требало да биде иста при повторното мерење. Се препорачува буквално поставување на излезниот кабел при мерењето (Ostell™ clinical manual) (Сл.26).

Металната шипка (SmartPeg) се монтира на имплантот. Шипката поседува мал магнет на крајот кој е стимулиран со помош на магнетни импулси од страна на трансдуктор. Техниката е безконтактна, тотално ненвазивна и пациентите не чувствуваат никакви сензации при мерењето кое трае околу 1-2 секунди. Шипката монтирана на имплантот поседува две фундаментални резонантни фреквенции и вибрира во две насоки кои се под прав агол една во однос на друга (перпендикуларни). Едната вибрација е во онаа насока каде имплантот е најстабилен, додека другата е во насока на најмалата стабилност на имплантот. Затоа се добиваат две вредности на ISQ, едната е повисока додека другата е пониска, во услови кога коската не е подеднакво хомогена.



Сл.26. Техника на верификација на стабилноста на имплантот

Една година од функционалното оптеретување на имплантите е спроведен клинички преглед со кој се евалуира кондицијата на периимплантните ткива (pocket depth(PD)(mm), gingival index(GI-Löe and Silness)(0,1,2, или 3), probe bleeding(PB-Ainamo and Bay)(0 или 1) според Liskmann Stanislav, Vihalemm Tiiu (2006). Сондирањето на периимплантниот сулкус се изврши со маркирана периодонтална пластична сонда (HU-Friedy, Chicago, IL, USA) за секој имплант и тоа мезијално, вестибуларно, орално и дистално. Пластичните сонди се препорачуваат затоа што не вршат гребчење односно оштетување на титаниумските површини. Со цел да се добие минимален отпор при мерењето, сондирањето се извршуваше два пати од ист оператор и се земаше во предвид средната вредност. Како клинички здрави импланти се констатираа оние импланти кај кои не беше евидентирано присуство на периимплантен џеб и крварење при сондирање и поседуваа загуба на коска не поголема од првиот имплантен навој (Сл.27).



Сл.27. Сондирање на периимплантниот сулкус

Во параклиничките испитувања се опфатени рентгенолошките, имунолошките, микробиолошките и вирусолошките иследувања.

Рентгенолошки испитувања- снимањето на испитаниците се спроведе предимплантација и постоперативно. Постапката на ортопантомографско снимање се изведе со апаратот за панорамско снимање, Orthophoros 3, Simens, Germany. Ретроалвеоларните снимки се реализирани со мобилен апарат за ретроалвеоларни снимки. Поголем број на апарати за панорамско снимање се карактеризираат со одреден степен на магнификација, додека интраоралните радиографии поседуваат поголем степен на резолуција. Современите студии покажуваат дека конвенционалните интраорални радиографии се подеднакво корисни како и панорамските снимки при евалуација на коскениот атачмент за имплантите навои (Kuilman et al., 2007). Панорамските снимки се метод на избор при мониторирање на промените на периимплантните коскени нивоа во релација со нивната едноставност при манипулација, а во контекст на современите студии кои ја препорачуваат оваа метода на радиографско иследување.

Степенот на загуба на периимплантна коска (periimplant bone loss(PBL)) прецизно се одреди со помош на рентгенолошките иследувања. Со помош на радиографските наоди се евалуира статусот на алвеоларната коска и се мониторира коскената поддршка. Клинички стабилниот имплант се карактеризира со радиографски наод на нормална коска која е во контакт со имплантната површина додека присуството на периимплантна радиолуценца е индикативно за неинтегриран имплант (Strid, 1985). За да се направи присуството на тенката мекоткивна обвивка веднаш до имплантната површина радиографски видлива потребно е да се надминат ограничувањата предизвикани од степенот на резолуција на радиографскиот систем. Евалуацијата на маргиналната коска се врши во моментот на поставување на протетичката супраструктура и по едногодишна функција на истата. Коскените нивоа на мезијалната и дисталната имплантна површина може и директно да се мерат од врвот на имплантот до радиографската позиција на коската на имплантната површина. Панорамските радиографии се трансформираат во дигитална форма со помош на компјутерски скенер (SamsungSCX-4200 Series) на 600 dpi и 256 gray скала. Радиографиите математички се коригираат за степенот на дисторзија. Висината на маргиналната коска е мерена како вертикална дистанца од референтна точка до коскениот ниво. Како референтна точка се избира најкоронаарната точка на имплантот односно имплант/абатмен спојот (IAJ implant/abatmen joint). Мерењата се вршат на дисталната и мезијалната страна на секој имплант и потоа се калкулира средна вредност (Astrand et al., 2004). За прецизна визуелна анализа на сликите, мерењата и корекција на дисторзијата како и проценка на евентуалното губење на алвеоларна коска употребени се софтверски решенија Image analysis programme, Image tool software и Autocad 2006, version Z 54.10, Autodesk кој може да компензира за радиографска дисторзија. Софтверот ја калкулира количината на коскено ремоделирање на

интермедијалниот и дисталниот аспект на имплантот. Читањето на резултатите се одвива експлицитно од имплантолошкиот тим (Сл.28).



Сл. 28. Евалуација на маргинална загуба на коска (MBL)

Имунолошки испитувања- принцип на одредување на концентрација на цитокини- ELISA метод

За одредување на концентрацијата на цитокините во биоптичниот материјал се користеше ELISA методот и апаратот Bio-Rad Microplate Reader Model 680. За одредување на нивото на цитокините можат да се користат различни телесни течности (урина, серум, плазма, синовијална течност), но како најчест примерок се користат плазмата и серумот. Потребени се од 50-200 μ L серум или плазма.

Концентрацијата на цитокините во примерокот се одредува со помош на ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) методот. Денес постојат најразлични комерцијално достапни комплекти за одредување на концентрацијата на цитокините кои не секогаш даваат приближно еднакви резултати. Користевме кит од eBioscience Platinum ELISA, ready-to-use sandwich ELISA. Имунолошките тестови претставуваат алтернатива за биолошките методи и проточната цитометрија. Едноставни се за изведување при што резултатите се добиваат за неколку часа.

Најчесто употребуваната ELISA метода користи два вида на противтела. На микротитрационата плоча со 96 бунарчиња се врзани имобилизирачки противтела и служат да ја врзат за себе материјата што се испитува. После првото плакнење на бунарчињата се додава второто противтелo. Второто противтелo кое е детектирачко противтелo поседува врзан ензим биотин, HRP (horseradish peroxidase) или алкална фосфатаза. После второто плакнење на бунарчињата се додава засилувачки раствор Amdex кој претставува специфичен мултифункционален коњугат и содржи молекули на HRP и стрептавидин. Овој коњугат се врзува за цитокинет за кого се врзани и првичното и вторичното противтелo. Врзувањето на противтелата е видливо кога ензимот врзан за детектирачкото противтелo и засилувачкиот раствор реагира со супстратот 3,3', 5,5'-тетра-метил бензидин (ТМБ).

се стопира со додавање на сулфурна киселина. Обојувањето се чита на соодветна
плочка со спектрофотометар или ELISA читач чиј интензитет на обојувањето е
пропорционален со концентрацијата на испитуваниот цитокин во примерокот. Пред да
се работи сите хемикалии и примероци се загреваат на температура од +20-25 °C.
Прецизноста на методот се постигнува со дотерување на волуменот на примерокот,
времетраењето на инкубација, температурата, како и употребата на различни пуфери и различно

Подготовка за работа

Се плакнат 100 µl од растворот за примерокот blank бунарчиња (бунарчиња без
примерок).

Се плакнат 50 µl од растворот на примерокот во sample бунарчињата (бунарчиња со
примерок).

Се плакнат 50 µl од примерокот во бунарчињата.

Се припрема биотин-коњугат

Се плакнат 50 µl на биотин-коњугат во сите бунарчиња.

Се покрива со адхезивен филм и се инкубира на температура од 18 до 25 степени
целзиусови 2 часа. Се препорачува да се постави на микровибратор на 100 вртежи во
минута (100rpm).

Се припрема стрептавидин-HRP

Се отстранува адхезивниот филм и се испразнуваат бунарчињата. Се плакнат бунарчињата
три пати. Се продолжува веднаш со следниот чекор.

Се додаваат 100 µl од растворениот стрептавидин- HRP во сите бунарчиња вклучувајќи ги и
blank бунарчиња.

Се покрива со адхезивен филм и се инкубира на собна температура од 18 до 25 степени 1
час. Се препорачува да се постави на микровибратор на 100 вртежи во минута (100rpm).

Се отстранува адхезивниот филм и се празнат бунарчињата. Се мијат Се плакнат три пати.

Се продолжува веднаш со следниот чекор.

Се пипетираат 100 µl TMB супстрат раствор во сите бунарчиња.

Се инкубираат на собна температура (од 18 до 25 степени целзиусови) околу 10 мин. Се
избегнува директна експозиција на интензивна светлина.

Развојот на колорацијата треба да биде мониториран и субстрат реакцијата треба да биде
стопирана пред позитивните бунарчиња да станат недектибилни. Детерминацијата на
идеалното време за развој на бојата треба да се направи индивидуално за секој есеј.

Се препорачува да се додаде раствор за стопирање на реакцијата кога највисокиот стандард
ќе развие темно сина боја. Алтернативно може развојот на колорацијата да се мониторира
со помош на ELISA читач на 625 nm. Супстрат реакцијата треба да биде стопирана во
моментот кога стандард 1 ќе достигне O.D од 0.9-0.95.

ензимската реакција со брзо пипетирање на 100 μ m на стоп растворот во секое
Важно е растворот за стопирање да биде брзо и униформно распореден во
со цел комплетно да се инактивира ензимот. Резултатите се читаат имедијатно
на стоп растворот или по еден час ако се одвива реакцијата на темно и на
од 2-8 степени целзиусови.

абсорбансата на секое бунарче на спектрофотометар кој користи бранова должина
како примарна бранова должина (како опција може да се користат 620 nm како
вредност, додека вредностите од 610 и 650 nm се исто така прифатливи).
се подесува според упатствата на производителот и за тоа се користат blank
Сe детерминираат абсорбансите според примероците и стандардите.

Микробиолошки испитувања

испитувањето на примерокот се вршеше со валкање на брисот и хартиените стикчиња по
на цврстата подлога и дел од физиолошкиот раствор (0.1ml) во кој се потопени
се засадува на хранителна подлога. Материјалот се засади на крвна подлога и
декстроза бујон (Шедлер). Еден дел од материјалот би се засади на цврста подлога за
на присуство на анаеробни бактерии. Се инкубира на 37^o Ц, во термостат 24
на Шедлер подлогата која се инкубира на иста температура, 48 часа, во
усливи. Се направи и директен препарат, со капнување на предметно стакленце
да се бои по методот на Грам. Микроскопијата се изведува со светлосен микроскоп
објекти со зголемување од 100 пати. При добивањето на колонии на
бактерии тие подлежат на идентификација. Прво се читаше крвната подлога по
заматувањето на бујонот асоцира на присуство на бактерии кои
се засадуваат на крвна подлога.

Вештачки хранителни подлоги

крвен агар (оксоид)

Шедлеров агар (оксоид) декстроза бујон

Култивација

- Температура 37^oC
- Аеробна атмосфера (крвен агар), 24 часа
- Анаеробна атмосфера со кесички анаерокулт оксоид) во лонец за анаеробна култивација (Шедлеров агар) 48 часа

Читање на резултатите

- Броене на израснати колонии на површината на подлогата и пресметување на вкупен број на бактериски клетки на см² (еден примерок)
- Видови на бактерии според морфологија

...препарат обоен по Грам

...култури на сектори на крвен агар и на Шедлер агар

...на вкупниот број на аероби, анаероби и факултативно анаероби претставува
...метод.

...идентификација на бактериите

...аеробни бактерии

...морфолошко-физиолошки и биохемиски особини: макроскопски препарат по
...бацитрацински тест (за бета хемолитички стрептококи), оптохин за вириданс
...стрептококи/пневмококи; ескулин за ентерокококи, ВИТЕК идентификација за
...видови на вириданс стрептококи).

...анаеробни бактерии

...морфолошко-физиолошки и биохемиски особини: макроскопски препарат според
...Грам и форма на бактериската клетка –кока, бацил, спирохета (ВИТЕК
...идентификација).

...испитувања

...вирусолошките испитувања се одреди евентуалното присуство на HCMV во
...HCMV скрининг) кај пациенти кои даваат податоци за респираторни или
...инфекции во последните три до четири месеци пред имплантација. При
...HCMV позитивен статус истите пациенти се исклучени од студијата. Ако во
...првата година од функцијата на имплантите пациентите вклучени во студијата имале
...симптоми за HCMV инфекција тогаш се испраќани на тестирање. Тестовите на
...изолација, CMV антиген детекција, CMV DNA детекција преку PCR, *co in situ*
...ридазија и моноклонално антитело (MAb) базирана детекција на CMV Ag се користат
...да се докаже вирусот во органите, крвта, респираторните секрети и урината. Преку
...испитувања (Immulite CMV) се докажува постоење на CMV специфично IgM
...антитело (CMV ELISA antibody) или сигнификантно покачување на IgG антителата.

...се во употреба и клеточните култури за вирусна изолација и имуноглобулин M
...рологија. Примероците се земаат во EDTA-туби во зависност од употребениот метод.

CMV DNA HCS (hybrid capture system): Нов, комерцијално достапен кит (Murex) детектира
CMV DNA со RNA проба (која дели 16% од CMV геномот) и два анти-RNA-DNA хибридни
антитела. Се инкубира примерокот со lysis пуфер 15 мин. на 1000 вртежи. Супернатантот се
отстранува и остатокот се ресуспендира во 1.5 мл. пуфер. Клетките се бројат на Kova
слайдови. По второто центрифугирање леукоцитниот остаток се одржува на -20 степени
...неколку месеци или имедијатно може да се процесира. Денатурираните агенти

... до цел остаток и микстурата се инкубира на 70 степени целзиусови и тоа 50
... хибрилизацијата на таргет DNA се изведува со специјална CMV RNA проба за 2 часа
... степени целзиусови. RNA-DNA хибридите се трансферираат на специфични туби
... со антитела и потоа се додаваат секундарни антитела, означени за
... флуоресцентна реакција. CMV DNA е квантифициран по калибрирање на стандардот
... спектрометарот (Leader TM 50, MGM Instruments Inc, Handen, Conn) и се однесува на 10^6
... препорачано од Murex.

РЕЗУЛТАТИ

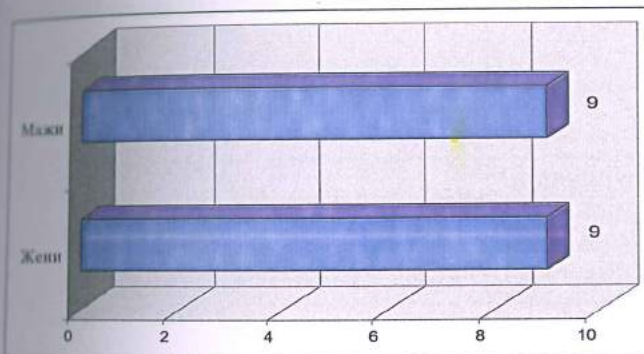
1. Дискрипција

Дистрибуцијата на пациентите по пол прикажана е на табела 1. и графикон 1.

Пациентите од женски пол 9 (50,00%) и машки пол 9 (50,00%) застапени се во испитувањето со еднаков број.

Табела 1. Дистрибуција по пол

Пол	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Жени	9	9	50,00	50,00
Мажи	9	18	50,00	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

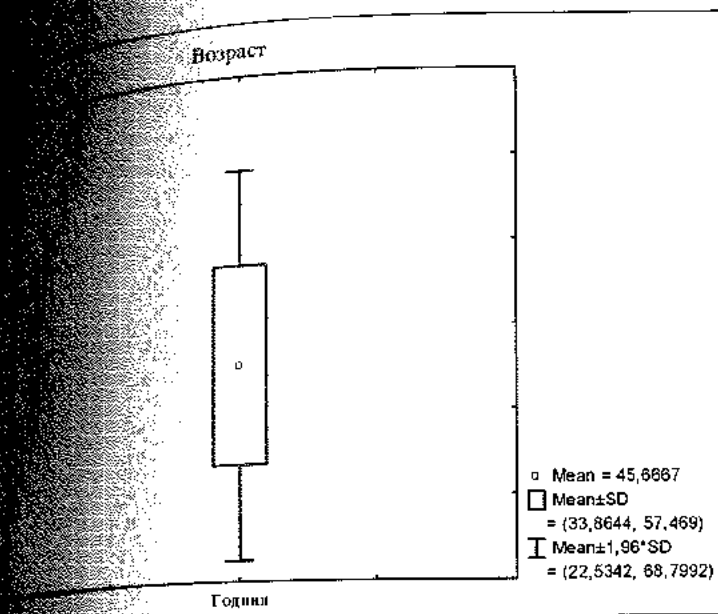


Графикон 1.

Возраста на пациентите варира во интервалот $45,67 \pm 11,80$ години, $\pm 95,00\% CI: 39,80-51,54$; минималната возраст изнесува 28 години, а максималната 65 години (табела 2. и графикон 2.).

Табела 2. Возраст на испитаниците

Возраст	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
години	18	45,67	39,80	51,54	28,00	65,00	11,80



Графикон 2.

Најголемиот број на пациенти 12 (66,67%) имале високо образование, додека 6 (33,33%) средно образование (табела 3.).

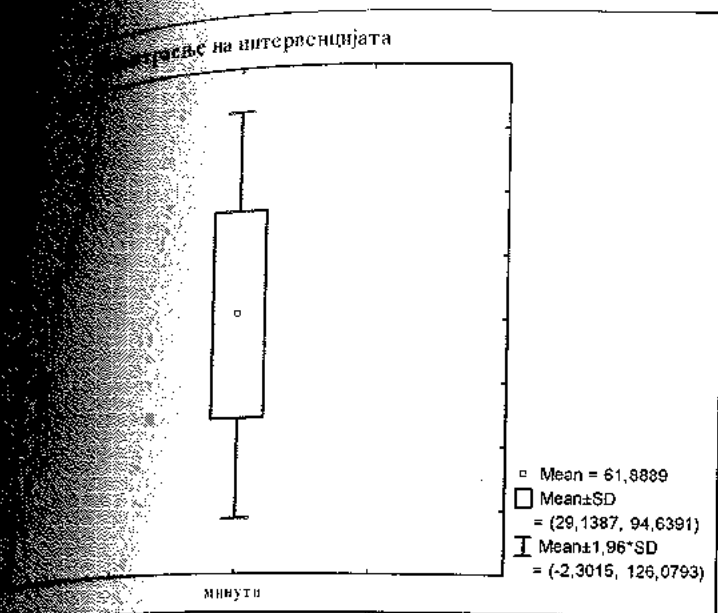
Табела 3. Образование на пациентите

Образование	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Високо	12	12	66,67	66,67
Средно	6	18	33,33	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

Времетраењето на интервенцијата варира во интервалот $61,89 \pm 32,75$ минути, 95,00% CI: 45,60-78,18; минималното времетраењето на интервенцијата изнесува 25 минути, а максималното 120 минути (табела 4. и графикон 3.).

Табела 4. Времетраење на интервенцијата

Времетраење	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
минути	18	61,89	45,60	78,18	25,00	120,00	32,75



Графикон 3.

Статистичките податоци на пациентите прикажани се на табела 5. Од вкупниот број на пациенти, 2 (11,11%) пациенти во анамнезата дале податоци за алергија, 2 (11,11%) пациенти вршеле контрола на крвниот притисок, 2 (11,11%) пациенти биле пушачи, а 12 (66,67%) пациенти во анамнезата не истакнале посебни карактеристики.

Табела 5. Анамнеза

Анамнеза	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Алергија	2	2	11,11	11,11
Контрола КП	2	4	11,11	22,22
Пушач	2	6	11,11	33,33
/	12	18	66,67	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

Од вкупниот број на пациенти, само кај 1 (5,56%) пациент изведена е синуслифт техника на подигање на максиларниот синус за инсерција на импланти (табела 6.).

Синус лифт техника

Синуслифт техника	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Да	1	1	5,56	5,56
Не	17	18	94,44	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

1 (5,56%) пациенти изведено е ширење на коска и кондензација на коска / BS/BC, а кај 17 (94,44%) пациент аплициран е ксенографт BioOss. Кај останатите 15 (83,33%) пациенти не се користени аугментативни техники (табела 7.)

Аугментативни техники

Аугментативни техники	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
BS/BC	2	2	11,11	11,11
/	15	17	83,33	94,44
BioOss	1	18	5,56	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

18 (100,00%) пациенти изведено е касно оптеретување (табела 8.).

Оптеретување

Оптеретување	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Касно	18	18	100,00	100,00
Missing	0	18	0,00	100,00

Имплантика

Табела 9., табела 9.1, табела 9.2 прикажана е дистрибуција на позицијата кај имплантите фронталната и постериорната регија на максилата и мандибулата.

Во максилата инсерирани се 21 (60,00%) штраф импланти.

Во фронталната регија на максилата десно, на позиција 11 инсерирани се 2 (5,71%) импланти, на позицијата 12 инсерирани е 1 (2,86%) имплант, на позицијата 13 инсерирани е 1 (2,86%) имплант.

Во фронталната регија на максилата лево, на позиција 21 инсерирани е 1 (2,86%) имплант, на позицијата 23 инсерирани се 2 (5,71%) импланти.

Останатите 14 (40,00%) импланти инсерирани се во постериорната регија на максилата.

На мандибулата инсерирани се 14 (40,00%) штраф импланти.

Во фронталната регија на мандибулата лево, на позиција 33 инсерирани е 1 (2,86%) имплант.

Останатите 13 (37,14%) импланти инсерирани се во постериорната регија на мандибулата.

Во прикажаната дистрибуција на импланти во фронталната и постериорната регија на максилата и мандибулата за $\chi^2=35,00$ и $p<0,01$ ($p=0,009$) постои значајна разлика.

Табела 9. Позиција

Pearson Chi-square: 35,00, df=18, p=,009

	Позиција	Front/posterior 11	Front/posterior 12	Front/posterior 13	Front/posterior 14	Front/posterior 15	Front/posterior 16	Front/posterior 21
Count	Max.	2	1	1	2	2	3	1
Total	Percent	5,71%	2,86%	2,86%	5,71%	5,71%	8,57%	2,86%
Count	Mand.	0	0	0	0	0	0	0
Total	Percent	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
Count	All Grps	2	1	1	2	2	3	1
Total	Percent	5,71%	2,86%	2,86%	5,71%	5,71%	8,57%	2,86%

Табела 9.1 Позиција

Pearson Chi-square: 35,00, df=18, p=,009

	Позиција	Front/posterior 23	Front/posterior 24	Front/posterior 25	Front/posterior 26	Front/posterior 33	Front/posterior 34	Front/posterior 36
Count	Max.	2	3	1	3	0	0	0
Total Percent		5,71%	8,57%	2,86%	8,57%	0,00%	0,00%	0,00%
Count	Mand.	0	0	0	0	1	2	3
Total Percent		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	2,86%	5,71%	8,57%
Count	All Grps	2	3	1	3	1	2	3
Total Percent		5,71%	8,57%	2,86%	8,57%	2,86%	5,71%	8,57%

Табела 9.2 Позиција

Pearson Chi-square: 35,00, df=18, p=,009

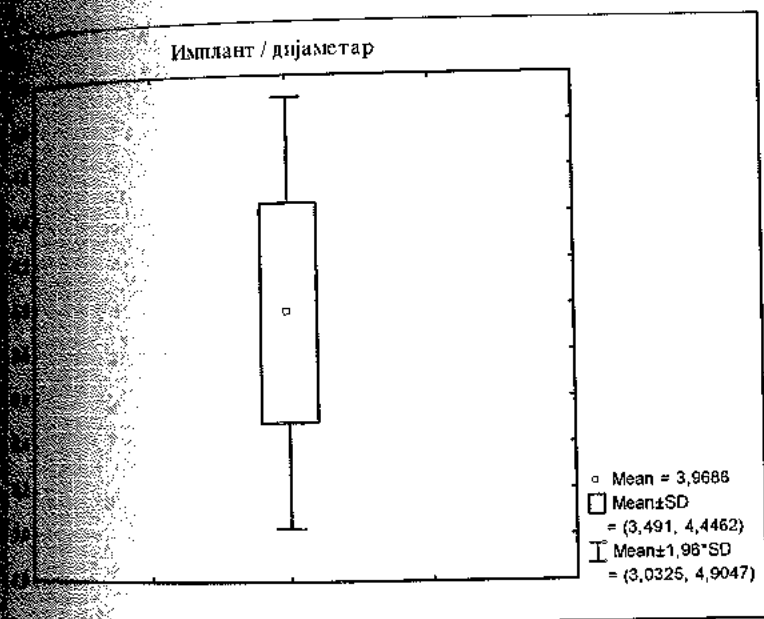
	Позиција	Front/posterior 37	Front/posterior 44	Front/posterior 45	Front/posterior 46	Front/posterior 47	Row Totals
Count	Max.	0	0	0	0	0	21
Total Percent		0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	60,00%
Count	Mand.	1	1	3	2	1	14
Total Percent		2,86%	2,86%	8,57%	5,71%	2,86%	40,00%
Count	All Grps	1	1	3	2	1	35

Total					
Percent	2,86%	2,86%	8,57%	5,71%	2,86%

Дијаметрот на имплантите варира во интервалот $3,97 \pm 0,48$ мм., $\pm 95,00\%$ CI: 3,80-4,13; минималната ширина на имплантите изнесува 3,50 мм., а максималната 4,50 мм. (табела 10. и графикон 4.).

Табела 10. Имплант-дијаметар

Дијаметар	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
мм.	35	3,97	3,80	4,13	3,50	4,50	0,48

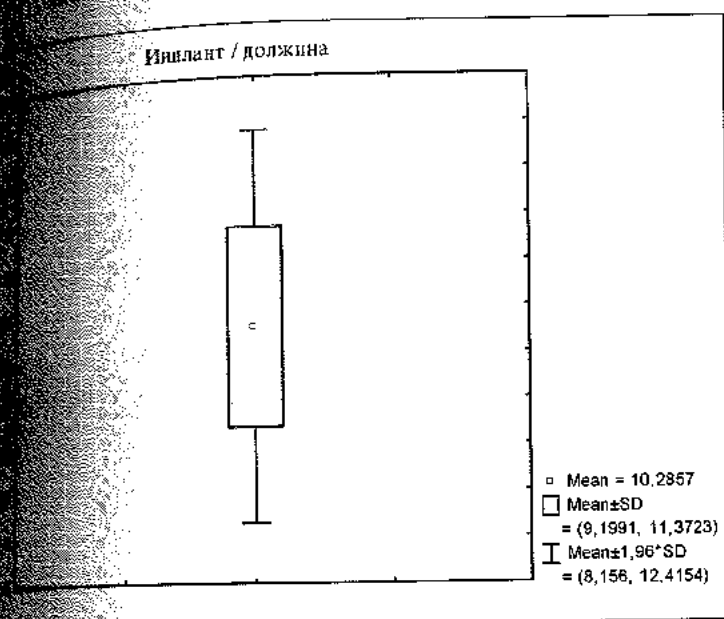


Графикон 4.

Должината на имплантите варира во интервалот $10,29 \pm 1,09$ мм., $\pm 95,00\%$ CI: 9,91-10,66; минималната должина на имплантите изнесува 8,00 мм., а максималната 11,00 мм. (табела 11. и графикон 5.).

Имплант-должина

Површина	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
	35	10,29	9,91	10,66	8,00	11,00	1,09



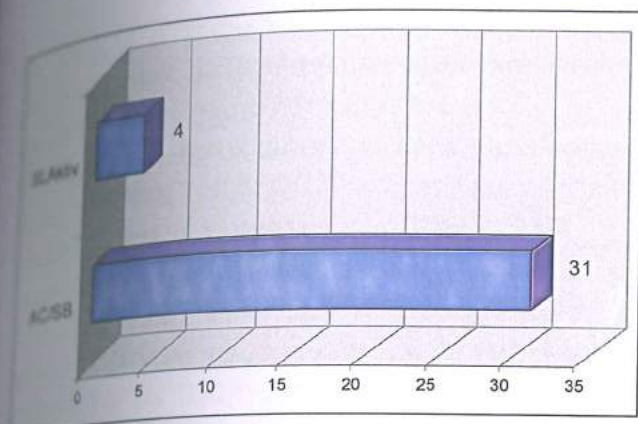
Графикон 5.

Табела 12. и графикон 6. прикажана е дистрибуција на податоци во врска со површината на имплантите.

Вкупно 35 импланти, 31 (88,57%) импланти биле со AC/SB површина, а 4 (11,43%) имале SLAktiv површина.

Табела 12: Површина на имплант

Површина на имплант	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
AC/SB	31	31	88,57	88,57
SLAktiv	4	35	11,43	100,00
Missing	0	35	0,00	100,00



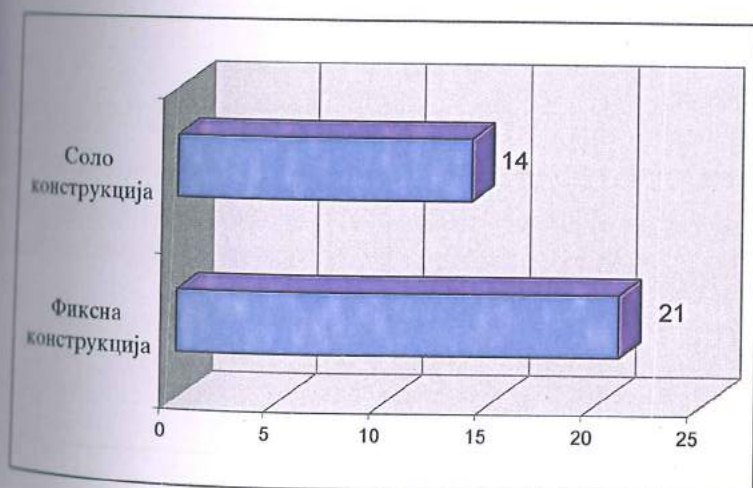
Графикон 6.

Податоците во врска со супраструктурата на имплантите прикажани се на табела 13. и графикон 7.

Фиксна конструкција изведена е кај 21 (60,00%) импланти, а соло конструкција изведена е кај 14 (40,00%) импланти.

Табела 13. Супраструктура

Супраструктура	Count	Cumulative Count	Percent	Cumulative Percent
Фиксна конструкција	21	21	60,00	60,00
Соло конструкција	14	35	40,00	100,00
Missing	0	35	0,00	100,00



Графикон 7.

На табела 14. и графикон 8. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите кај про-инфламаторните IL-1 β цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување.

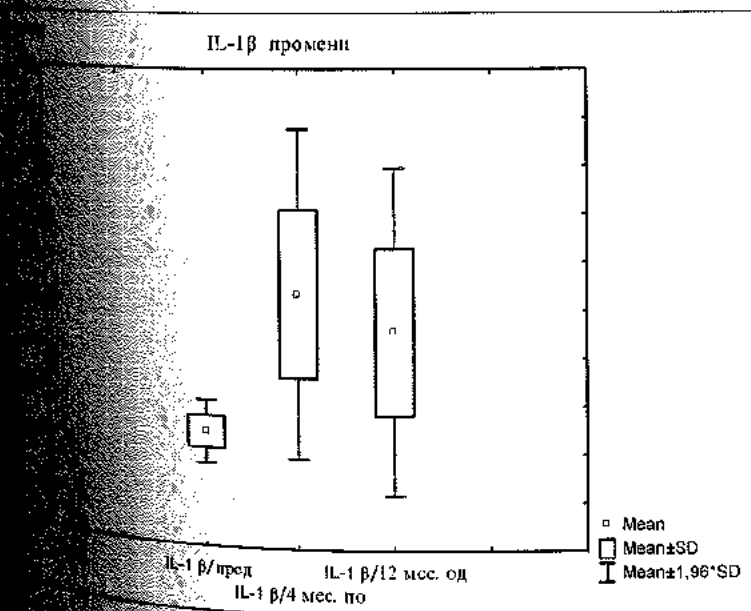
Вредностите на IL-1 β цитокини пред интервенција варираат во интервалот 70,61 \pm 16,76 pg/mg., \pm 95,00%CI:64,85-76,37; минималната вредност на цитокините изнесува 33,88 pg/mg., а максималната 98,53 pg/mg.

Вредностите на IL-1 β цитокини 4 месеци по интервенцијата варираат во интервалот 216,42 \pm 87,41 pg/mg., \pm 95,00%CI:186,40-246,45; минималната вредност на цитокините изнесува 110,62 pg/mg., а максималната 480,37 pg/mg.

Вредностите на IL-1 β цитокини 12 месеци по протетичкото оптеретување варираат во интервалот 177,03 \pm 86,89 pg/mg., \pm 95,00%CI:147,18-206,88; минималната вредност на цитокините изнесува 59,99 pg/mg., а максималната 449,03 pg/mg.

14 IL-1 β (промени)-пред интервенција / 4 месеци по интервенција /12 месеци од протетичко оптеретување

Промени / pg/mg	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
IL-1 β /пред	35	70,61	64,85	76,37	33,88	98,53	16,76
IL-1 β /4 месеци по	35	216,42	186,40	246,45	110,62	480,37	87,41
IL-1 β /12 месеци од	35	177,03	147,18	206,88	59,99	449,03	86,89



Графикон 8.

Во се земат во предвид просечните вредности на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, за F=99,86 и p<0,001(p=0,000) во прикажаната дистрибуција постои сигнификантна разлика (графикон 8.1).

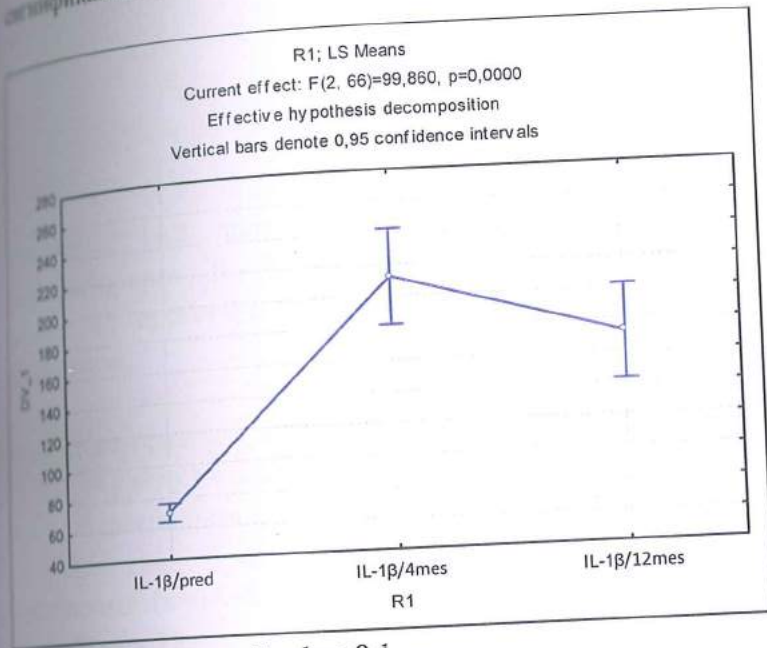


График 8.1

На табела 14.1 прикажани се интеркласните разлики во вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување. Просечната вредност ($x=216,42$ pg/mg.) на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=70,61$ pg/mg.), како и во однос на вредностите ($x=177,03$ pg/mg.) 12 месеци од протетичкото оптеретување. Просечната вредност ($x=177,03$ pg/mg) на IL-1 β цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=70,61$ pg/mg.).

IL-1β промени (R1) / Bonferroni test

IL-1β промени (R1)	{1}	{2}	{3}
	70,61	216,42	177,03
1 IL-1 β /пред		***	***
2 IL-1 β /4 мес. по	***		***
3 IL-1 β /12 мес. од	***	***	

p<0,001***

Во табела 4.2 прикажани се интеркласните разлики во вредностите на промените на IL-1β цитокините пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци по интервенцијата од протетичкото оптеретување, при што земена е во обзир позицијата на имплантите.

Кога се во прашање импланти на *максилата*, просечната вредност на IL-1β цитокините (x=232,24 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите (x=72,69 pg/mg.) пред интервенцијата. Просечната вредност на IL-1β цитокините (x=232,24 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=67,48 pg/mg.) на IL-1β цитокините пред интервенција кај импланти на *максилата*. Просечната вредност на IL-1β цитокините (x=232,24 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема во однос на вредностите (x=150,49 pg/mg.) на IL-1β цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување кај импланти на *мандибула*.

Кога се во прашање импланти на *максилата*, просечната вредност на IL-1β цитокините (x=194,72 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=72,69 pg/mg.). Просечната вредност на IL-1β цитокините (x=194,72 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=67,48 pg/mg.) на IL-1β цитокините пред интервенција кај импланти на *мандибула*.

Кога се во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на IL-1β цитокините (x=192,70 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=72,69 pg/mg.) кај импланти на *максилата*. Просечната вредност на IL-1β цитокините/mand. (x=192,70 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=67,48 pg/mg.) на IL-1β цитокините/mand. пред интервенција кај импланти на *мандибула*.

Кога се во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на IL-1β цитокините (x=150,49 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема од вредностите

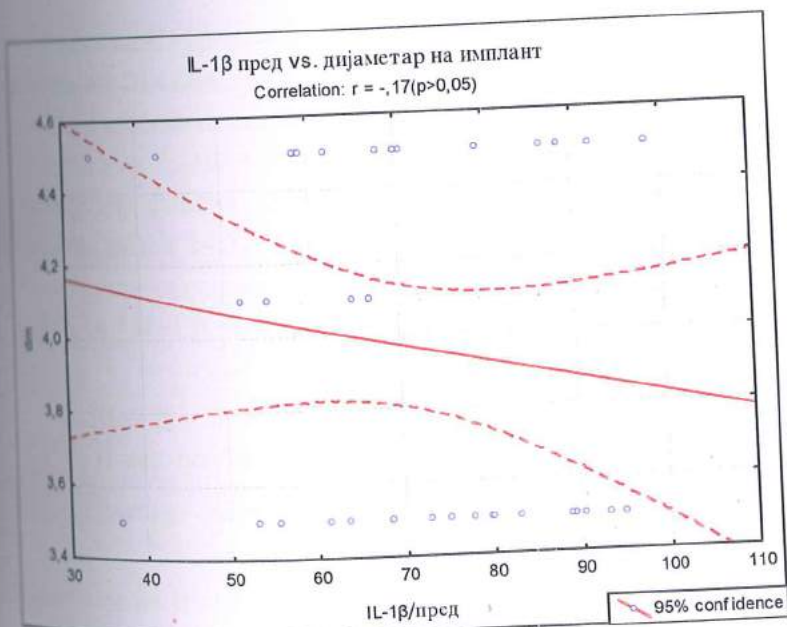
пред интервенцијата ($x=72,69$ pg/mg.) кај импланти на максила. Просечната вредност на IL-1 β цитокините/mand. ($x=150,49$ pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=67,48$ pg/mg.) кај импланти на мандибула.

Табела 14.2 Позиција на имплант / IL-1 β промени / Bonferroni test

Позиција	IL-1 β промени	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
		72,69	232,24	194,72	67,48	192,70	150,49
1 Max.	IL-1 β /пред		***	***		***	*
2 Max.	IL-1 β /4 мес. по	***			***		*
3 Max.	IL-1 β /12 мес. од	***			***		
4 Mand.	IL-1 β /пред		***	***		***	***
5 Mand.	IL-1 β /4 мес. по	***			***		
6 Mand.	IL-1 β /12 мес. од	*	*		***		

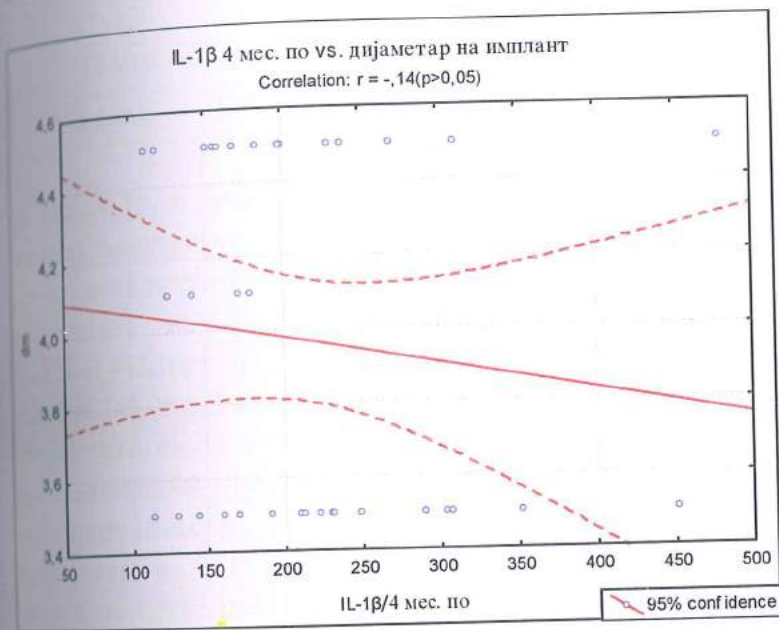
$p<0,05$ *; $p<0,001$ ***

На графикон 8.2 прикажан е односот помеѓу ширината на имплантатите и вредностите на IL-1 β цитокините пред интервенцијата. За $r=-0,17$ ($p>0,05$) постои многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот на дијаметарот на имплантите, вредноста на IL-1 β цитокините опаѓа.



Графикон 8.2

На графикон 8.3 прикажан е односот помеѓу ширината на имплантатите и вредностите на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата. За $r = -0,14$ ($p > 0,05$) постои многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот (големувањето) на дијаметарот на имплантите, вредноста на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата опаѓаат.



Графикон 8.3

Вредноста на IL-1 β / 4 месеци по извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот $214,66 \pm 79,46$ pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на IL-1 β / 4 месеци по извршена имплантација варира во интервалот $219,07 \pm 101,27$ pg/mg. Вредноста на IL-1 β / 4 месеци по извршена имплантација кај соло конструкција е поголема отколку кај фиксна конструкција, меѓутоа за $t = -0,14$ и $p > 0,05$ ($p = 0,89$) разликата не е значајна (табела 14.3).

Табела 14.3 IL-1 β -4 месеци по извршена имплантација / супраструктура

IL-1 β 4 мес. по	Mean Фиксна	Mean Соло	t-value	df	p	Valid N Фиксна	Valid N Соло	Std.Dev. Фиксна	Std.Dev. Соло
pg/mg	214,66	219,07	-0,14	33	0,89	21	14	79,46	101,27

Вредноста на IL-1 β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот $174,92 \pm 79,07$ pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на IL-1 β / 12 месеци од извршена имплантација варира во интервалот $180,20 \pm 100,55$ pg/mg.

на И-1β/ 12 месеци од извршена имплантација кај соло конструкција е поголема од фиксна конструкција, меѓутоа за $t=-0,17$ и $p>0,05(p=0,86)$ разликата не е статистички значајна (табела 14.4).

Табела 14.4. И-1β/ 12 -месеци по извршена имплантација / супраструктура

И-1β / 12 мес. по	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.
	Фиксна	Соло				Фиксна	Соло	Фиксна	Соло
pg/mg	174,92	180,20	-0,17	33	0,86	21	14	79,07	100,55

Табела 15 и графикон 9. прикажана е дескриптивна статистика на вредностите кај параметрите TGF-β цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и од протетичкото оптеретување.

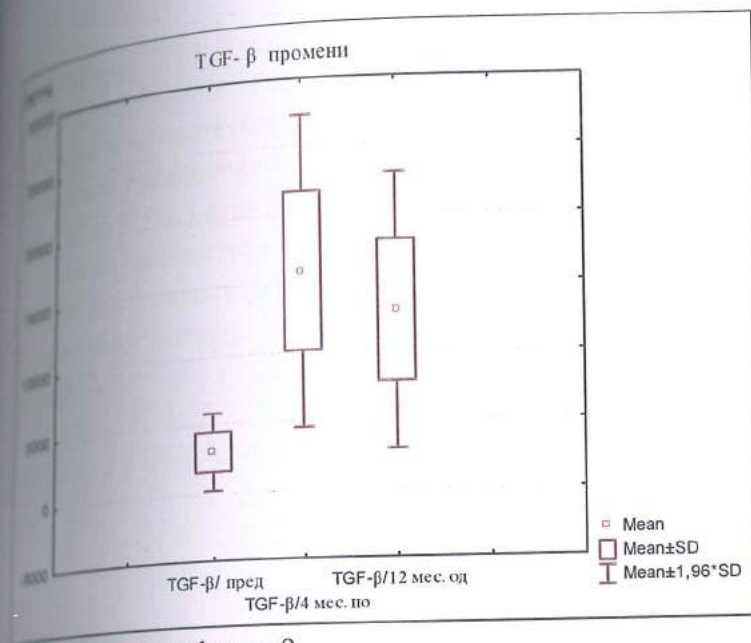
Вредностите на TGF-β цитокини пред интервенција варираат во интервалот $1442,10 \text{ pg/mg.}, \pm 95,00\% \text{ CI: } 2519,19-3509,94$; минималната вредност на цитокините изнесува $749,06 \text{ pg/mg.}$, а максималната $7401,82 \text{ pg/mg.}$

Вредностите на TGF-β цитокини 4 месеци по интервенцијата варираат во интервалот $15952,24 \pm 5806,08 \text{ pg/mg.}, \pm 95,00\% \text{ CI: } 13957,79-17946,70$; минималната вредност на цитокините изнесува $1717,59 \text{ pg/mg.}$, а максималната $26921,82 \text{ pg/mg.}$

Вредностите на TGF-β цитокини 12 месеци по протетичкото оптеретување варираат во интервалот $12952,10 \pm 5126,13 \text{ pg/mg.}, \pm 95,00\% \text{ CI: } 11191,22-14712,99$; минималната вредност на цитокините изнесува $1511,59 \text{ pg/mg.}$, а максималната $23001,56 \text{ pg/mg.}$

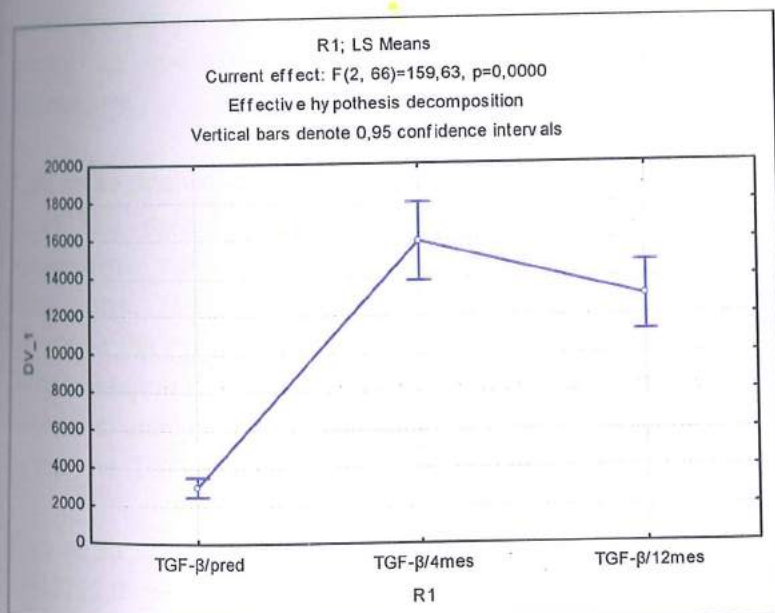
Табела 15. TGF-β (промени)-пред интервенција / 4 месеци по интервенција / 12 месеци од протетичко оптеретување

Цитокин / pg/mg	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00%	Minimum	Maximum	Std.Dev.
TGF-β / пред	35	3014,56	2519,19	3509,94	749,06	7401,82	1442,10
TGF-β / 4 месеци по	35	15952,24	13957,79	17946,70	1717,59	26921,82	5806,08
TGF-β / 12 месеци од	35	12952,10	11191,22	14712,99	1511,59	23001,56	5126,13



Графикон 9.

Ако се земат во предвид просечните вредности на антиинфламаторните TGF-β (R1) цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, за $F=159,63$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) во прикажаната дистрибуција постои сигнификантна разлика (графикон 9.1).



Графикон 9.1

Табела 15.1 прикажани се интеркласните разлики во вредностите на инфламаторните TGF- β (R1) цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување. Просечната вредност ($x=15952,0$ pg/mg.) на TGF- β цитокините 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3014,6$ pg/mg.), како и вредностите на вредностите ($x=12952,0$ pg/mg.) 12 месеци од протетичкото оптеретување. Просечната вредност ($x=12952,0$ pg/mg.) на TGF- β цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3014,6$ pg/mg.).

Табела 15.1 TGF- β промени (R1) / Bonferroni test

TGF- β промени (R1)	{1}	{2}	{3}
1 TGF- β / пред	3014,6	15952,0	12952,0
2 TGF- β / 4 месеци по	***	***	***
3 TGF- β / 12 месеци од	***	***	

$p<0,001$ ***

Табела 15.2 прикажани се интеркласните разлики во вредностите на инфламаторните TGF- β цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, при што земена е во обзир позицијата на имплантите.

Во прашање импланти на максилата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=3045,5$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg.). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=16036,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,05$) е поголема од вредностите ($x=12722,0$ pg/mg.) на TGF- β цитокините 12 месеци по интервенцијата. Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=16036,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=3045,5$ pg/mg.) на TGF- β цитокините пред протетичкото оптеретување кај импланти на мандибула.

Во прашање импланти на максилата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=12722,0$ pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg.). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=12722,0$ pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=3045,5$ pg/mg.) на TGF- β цитокините пред протетичкото оптеретување кај импланти на мандибула.

Во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на TGF- β цитокините (x=15826,0 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=2993,9 pg/mg.) кај импланти на максила. Просечната вредност на TGF- β цитокините /mand. (x=15826,0 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=3045,5 pg/mg.) на TGF- β цитокините пред интервенција кај импланти на мандибула.

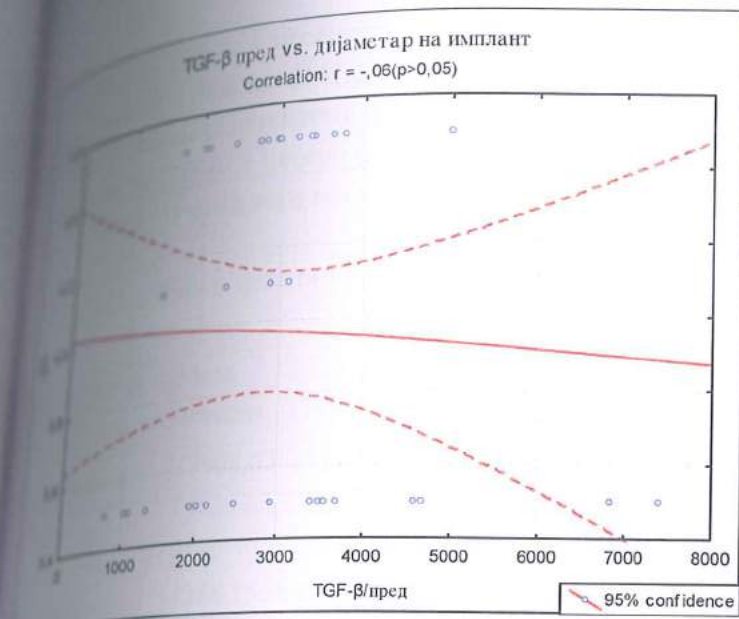
Во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на TGF- β цитокините (x=13297,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=2993,9 pg/mg.) кај импланти на максила. Просечната вредност на TGF- β цитокините/mand. (x=13297,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=3045,5 pg/mg.) кај импланти на мандибула.

Табела 9.2. Позиција на имплант / TGF- β промени / Bonferroni test

Позиција	TGF- β промени (RI)	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
Max.	TGF- β /пред	2993,9	16036,0	12722,0	3045,5	15826,0	13297,0
Max.	TGF- β /4мес по	***	***	*	***		
Max.	TGF- β /12мес од	***	*		***		
Mand.	TGF- β /пред		***	***		***	***
Mand.	TGF- β /4мес по	***			***		
Mand.	TGF- β /12мес од	***			***		

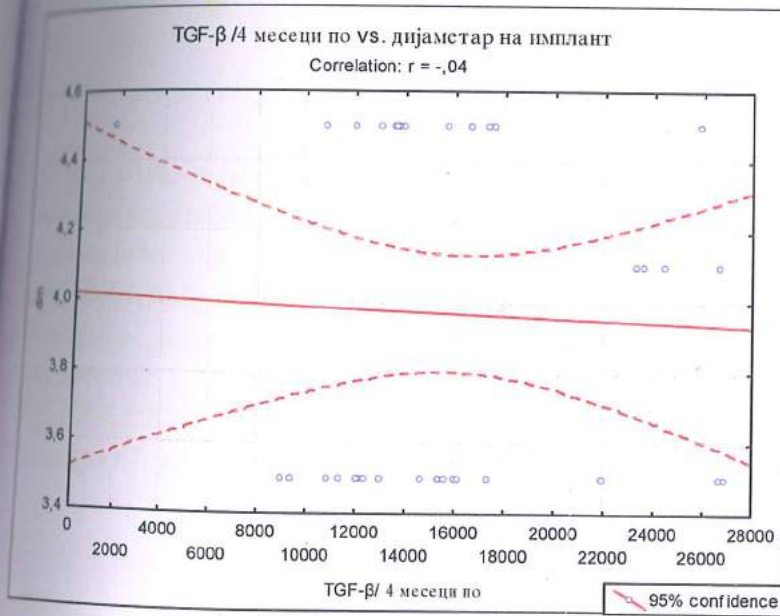
p<0,05*; p<0,001***

Корелацијата помеѓу дијаметарот на имплантите и вредностите на антиинфламаторните цитокини TGF- β пред протетичкото оптегување за $r=-0,06$ е занемарливо слаба и незначајна (p>0,05)(графикон 9.2).



Графикон 9.2

Корелацијата помеѓу дијаметарот на имплантите и вредностите на антиинфламаторните цитокини TGF-β 4 месеци после имплантацијата за $r = -0.04$ е занемарливо слаба и незначајна ($p > 0.05$) (графикон 9.3).



Графикон 9.3

ТGF- β / 4 месеци по извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот 17908,63 \pm 6141,10 pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на TGF- β / 4 месеци по извршена имплантација варира во интервалот 13017,67 \pm 3832,63 pg/mg. Вредноста на TGF- β / 4 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција за $t=2,65$ ($p=0,01$) значајно е поголема него кај соло конструкција (табела 15.3).

Табела 15.3. TGF- β / 4 месеци по извршена имплантација / супраструктура

TGF- β 12 мес. по pg/mg	Mean	Mean	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev.	Std.Dev.
	Фиксна	Соло				Фиксна	Соло	Фиксна	Соло
	17908,63	13017,67	2,65	33	0,01	21	14	6141,10	3832,63

Вредноста на TGF- β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот 14288,15 \pm 5844,36 pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на TGF- β / 12 месеци од извршена имплантација варира во интервалот 10948,04 \pm 2994,62 pg/mg.. Вредноста на TGF- β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција за $t=2,46$ ($p=0,01$) значајно е поголема него кај соло конструкција (табела 15.4).

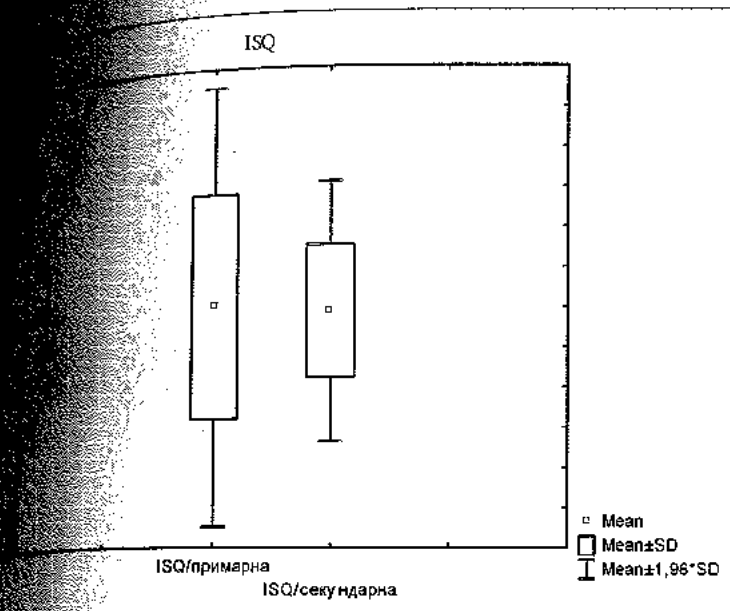
Табела 15.4. TGF- β / 12 месеци по извршена имплантација / супраструктура

TGF- β 12 мес. по pg/mg	Rank Sum	Rank Sum	U	Z	p-level
	Фиксна	Соло			
	451,00	179,00	74,00	2,46	0,01

Во табела 16. и графикон 10. прикажана е дескриптивна статистика на коефициентот на примарната стабилност. Вредностите на примарната стабилност варираат во интервалот 72,06 \pm 5,62, 95,00%CI:70,13-73,99; минималната вредност на коефициентот на примарна стабилност изнесува 61, а максималната вредност изнесува 84. Вредностите на секундарната стабилност варираат во интервалот 71,80 \pm 3,31, 95,00%CI:70,66-72,94; минималната вредност на коефициентот на секундарна стабилност изнесува 67, а максималната вредност изнесува 80.

(Implant stability quotient) / примарна стабилност / секундарна стабилност

Објект	Valid	Mean	Confidence		Minimum	Maximum	Std.Dev.
	N		-95,00%	+95,00%			
	35	72,06	70,13	73,99	61,00	84,00	5,62
	35	71,80	70,66	72,94	67,00	80,00	3,31



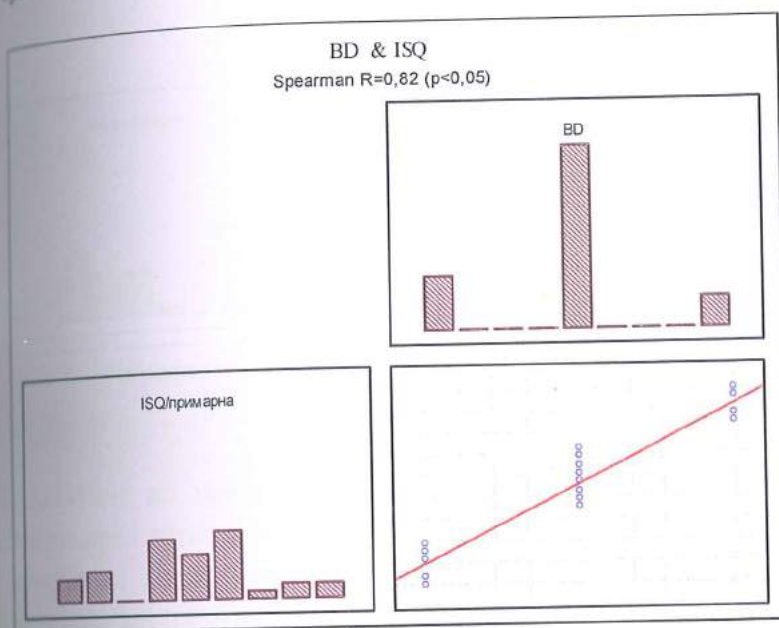
Графикон 10.

Средната вредност кај коефициентот на примарната стабилност незначајно е поголема од средната вредност кај коефициентот на секундарна стабилност, што е потврдено за $p=1,02$ и $p>0,05$ ($p=0,31$) / табела 16.1.

Табела 16.1 ISQ / Разлика

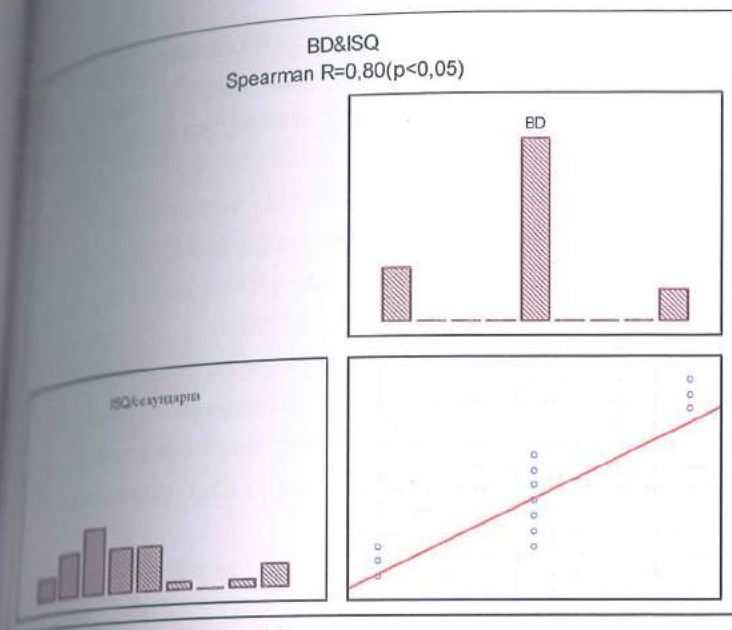
ISQ	Rank Sum Примарна	Rank Sum Секундарна	U	Z	p level	Valid N	Valid d N
	1329,00	1156,00	526,0 0	1,02	0,31	35	35

На графикон 11. прикажан е односот помеѓу густината на коската и примарната стабилност на имплантот.
За $R=0,82$ ($p<0,05$) утврдена е многу јака значајна позитивна корелација. Имено, со порастот на густината на коската расте и примарната стабилност на имплантите.



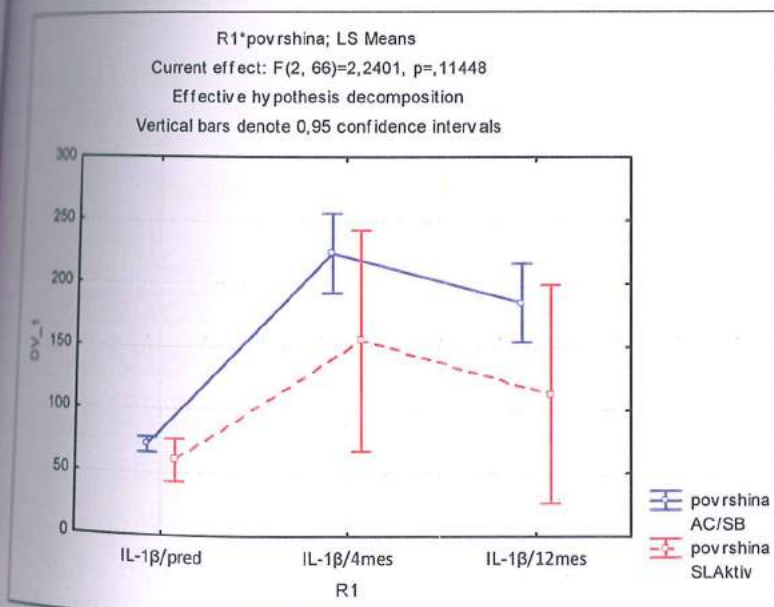
Графикон 11.

На графикон 12. прикажан е односот помеѓу густината на коската и секундарната стабилност на имплантот.
За $R=0,80$ ($p<0,05$) утврдена е многу јака значајна позитивна корелација. Имено, со порастот на густината на коската расте и секундарната стабилност на имплантите.



Графикон 12.

Ако се земат во предвид просечните вредности на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во релација со површината на имплантот, за F=2,24 и p>0,05(p=0,11) во прикажаната дистрибуција не постои сигнификантна разлика (графикон 13.).



Графикон 13.

испитувани се интеркласните разлики во вредностите на про-инфламаторните цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од интервенцијата, при што земена е во обзир површината на имплантите.

Во испитување имплантите со AC/SB површина, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=224,36 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредноста на IL-1 β цитокините пред интервенцијата (x=72,03 pg/mg.). Просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=224,36 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,01) е поголема во однос на вредностите (x=185,30 pg/mg.) на IL-1 β цитокините 12 месеци по интервенцијата. Просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=224,36 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=59,61 pg/mg.) на IL-1 β цитокините пред интервенција кај имплантите со SLAktiv површина.

Во испитување имплантите со AC/SB површина, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=185,30 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредноста на IL-1 β цитокините пред интервенцијата (x=72,03 pg/mg.). Просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=185,30 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема во однос на вредностите (x=59,61 pg/mg.) на IL-1 β цитокините пред интервенција кај имплантите со SLAktiv површина.

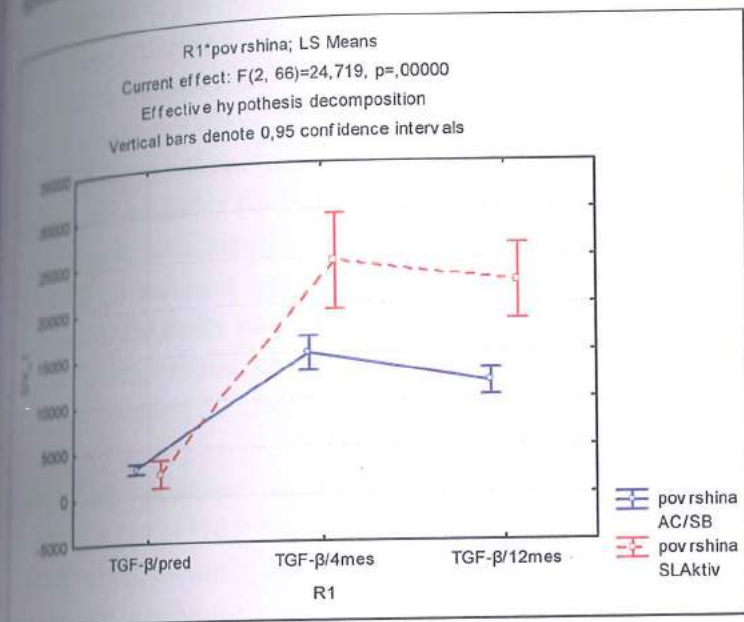
Во испитување имплантите со SLAktiv површина, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=154,90 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема од вредноста на IL-1 β цитокините пред интервенцијата (x=59,61 pg/mg.).

Табела 17. Површина на имплант / IL-1 β промени / Bonferroni test

Површина	IL-1 β промени (R1)	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
		72,03	224,36	185,30	59,61	154,90	112,91
1 AC/SB	IL-1 β / пред		***	***			
2 AC/SB	IL-1 β / 4 мес. по	***		**	***		
3 AC/SB	IL-1 β / 12 мес. од	***	**		*		
4 SLAktiv	IL-1 β / пред		***	*		*	
5 SLAktiv	IL-1 β / 4 мес. по				*		
6 SLAktiv	IL-1 β / 12 мес. од						

p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***

Во се земат во предвид просечните вредности на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во релација со површината на имплантот, за $F=24,72$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) во прикажаната дистрибуција постои сигнификантна разлика (графикон 14.).



Графикон 14.

На табела 18. прикажани се интеркласните разлики во вредностите на антиинфламаторните TGF- β цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, при што земена е во обзир површината на имплантите.

Кога се во прашање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3086,1$ pg/mg.). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=11745,0$ pg/mg.) на TGF- β цитокините 12 месеци по интервенцијата.

Просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=2460,5$ pg/mg.) на TGF- β цитокините пред интервенција кај импланти со SLAktiv површина. Просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,05$) е помала во однос на вредностите ($x=24516,0$ pg/mg.) на TGF- β цитокините 4 месеци по интервенција кај импланти со SLAktiv површина.

Просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,01$) е помала во однос на вредностите ($x=22306,0$ pg/mg.) на

... цитокините 12 месеци по протетичкото оптеретување кај импланти со SLaktiv површина.

... во прашање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на TGF- β цитокините (x=11745,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=3086,1 pg/mg.).

... просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина (x=11745,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=2460,5 pg/mg.) пред интервенција кај импланти со SLaktiv површина.

... просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина (x=11745,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е помала во однос на вредностите (x=24516,0 pg/mg.) пред интервенција кај импланти со SLaktiv површина.

... просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина (x=11745,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е помала во однос на вредностите (x=22306,0 pg/mg.) на 4 месеци по интервенција кај импланти со SLaktiv површина.

... во прашање импланти со SLaktiv површина, просечната вредност на TGF- β цитокините (x=24516,0 pg/mg.) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=2460,5 pg/mg.).

... во прашање импланти со SLaktiv површина, просечната вредност на TGF- β цитокините (x=22306,0 pg/mg.) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=2460,5 pg/mg.).

Табела 18. Површина на имплант / TGF- β промени / Bonferroni test

Површина	TGF- β промени (R1)	{1}	{2}	{3}	{4}	{5}	{6}
AC/SB	TGF- β / пред	3086,1	14847,0	11745,0	2460,5	24516,0	22306,0
AC/SB	TGF- β / 4 месеци по	***	***	***	***	*	**
AC/SB	TGF- β / 12 месеци од	***	***	***	***	***	*
SLaktiv	TGF- β / пред		***	***		***	***
SLaktiv	TGF- β / 4 месеци по	***	*	***	***		
SLaktiv	TGF- β / 12 месеци од	***	**	*	***		

p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***

на резултати добиени со микробиолошките анализи и семиквантитативната

број на аеробни бактерии

доминантни: Грам позитивни коки, распоредени по вериги, суспектни за стрептококи

грам позитивни бацили

грам негативни тенки и куси бацили

број на анаероби и факултативно анаероби

доминантни грам позитивни коки (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*)

грам негативни коки, суспектни за *Veilonella*

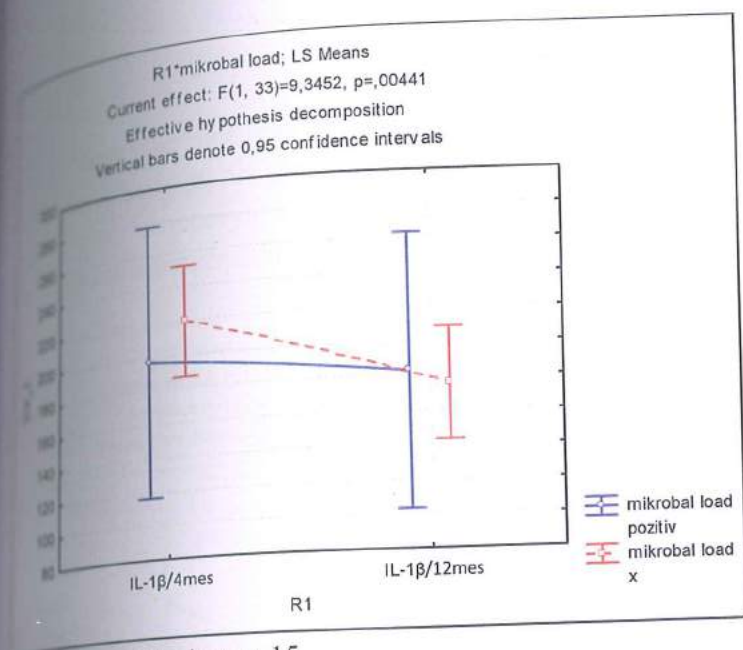
грам негативни бацили суспектни за периодонтопатогени (*Bacteroides*, *Fusobacterium*)

грам негативни спирални бактерии

грам позитивни бацили, суспектни за лактобацили

Врзани помеѓу аеробните и анаеробните бактерии е *ana partes* или доминираат анаеробите. Преобладајќиот дел на периодонтопатогените бактерии претставуваат Грам негативни, анаеробни бактерии, најчесто бацили. Но во групата на периодонтопатогени се застапени и грам позитивните, анаеробни, пептострептококи.

Како се земат во предвид просечните вредности на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во интервенцијата со оптеретување со микроорганизми, за $F=9,35$ и $p<0,01$ ($p=0,004$) во прикажаната дистрибуција постои сигнификантна разлика (графикон 15.).



Графикон 15.

Просечните вредности ($x=219,61$ pg/mg) на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници) значајно ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=175,95$ pg/mg) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници).

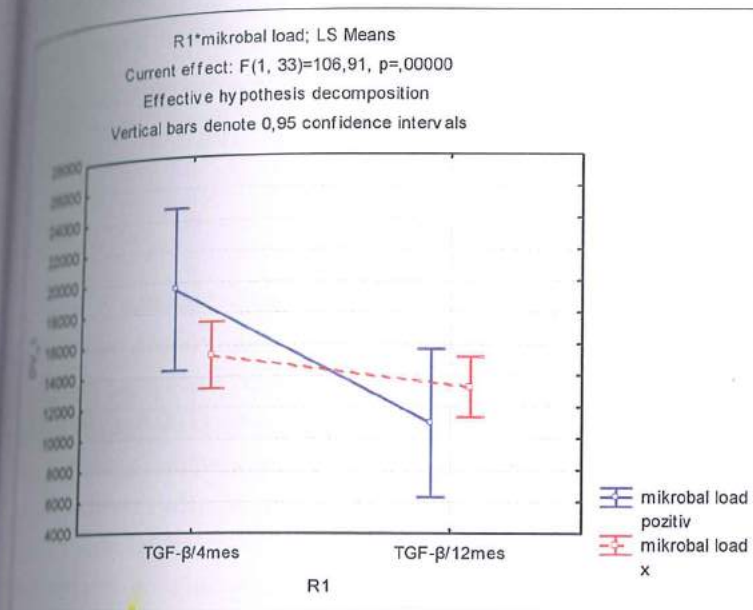
Просечните вредности ($x=197,30$ pg/mg) на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при значајно оптеретување со микроорганизми) незначајно ($p>0,05$) е поголема од просечната вредност ($x=183,52$ pg/mg) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при значајно оптеретување со микроорганизми) (табела 19.).

Табела 19. IL-1 β промени / оптеретување со микроорганизми
 / Bonferroni test

Mikrobal load	IL-1 β промени (R1)	{1}	{2}	{3}	{4}
		219,61	175,95	197,30	183,52
1 Нормални граници	IL-1 β / 4 мес. по		***		
2 Нормални граници	IL-1 β / 12 мес. од	***			
3 Значајно оптеретување	IL-1 β / 4 мес. по				
4 Значајно оптеретување	IL-1 β / 12 мес. од				

$p<0,001$ ***

се земат во предвид просечните вредности на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во интервенцијата со оптеретување со микроорганизми, за $F=106,91$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) во прикажаната дистрибуција постои сигнификантна разлика (графикон 16.).



Графикон 16.

Просечните вредности ($x=15347,0$ pg/mg.) на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници) значајно ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=13279,0$ pg/mg.) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници).

Просечните вредности ($x=19562,0$ pg/mg.) на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при значајно оптеретување со микроорганизми) значајно ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=10989,0$ pg/mg.) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при значајно оптеретување со микроорганизми) (табела 20.).

TGF- β промени / оптеретување со микроорганизми/ Bonferroni test

Group	TGF- β промени (R1)	{1}	{2}	{3}	{4}
total load		15347,0	13279,0	19582,0	10989,0
маргинални граници	TGF- β /4 месеци по		***		
маргинални граници	TGF- β /12 месеци од	***			
маргинално оптеретување	TGF- β /4 месеци по				***
маргинално оптеретување	TGF- β /12 месеци од			***	

p<0,001***

Односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) како зависна променлива со длабочината на периимплантниот сулкус (PD) и гингивалниот индекс (GI) како независни променливи варијабли (табела 21.).

Резултатот ($p<0,001$) во испитаниот однос постои исклучително јака значајна корелација.

Гингивалната инфламација има поголемо ($Beta=0,54$) значајно ($p<0,001$) влијание на маргиналниот губиток на коскена маса (MBL), во однос на значајното влијание ($p<0,001$) на длабочината на периимплантниот сулкус (PD) врз MBL кое изнесува $Beta=0,51$.

Пациентите со гингивална инфламација имаат просечно 0,14 пати поголем маргинален губиток на коскена маса компарирано со имплантите кои немаат гингивална инфламација ($p<0,001$ (при непроменети вредности на PD).

За секој милиметар зголемување на длабочината на периимплантниот сулкус (PD) за 1 мм., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,07 мм. ($B=0,07$) / ($p<0,001$ (при непроменети вредности на GI).

Табела 21. MBL & PD / GI

Regression Summary for Dependent Variable: MBL mm. , R= ,99
F(2,32)=787,94 p<0,0000

Параметар	Beta	Std.Err. Beta	B	Std.Err. B	t(32)	p-level
Intercept			-0,02	0,01	-2,40	0,02*
GI	0,54	0,04	0,14	0,01	14,28	0,000***
PD mm.	0,51	0,04	0,07	0,01	13,41	0,000***

p<0,01**; p<0,001***

Испитан е односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) како зависна променлива со: вредностите на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, оптеретување со микроорганизми, како независни варијабли, (табела 21.1).

$R=0,95$ ($p<0,001$) во испитаниот однос постои изразито јака значајна корелација. Најголемо влијание на MBL има оптеретување со микроорганизми ($Beta=0,90$)/ $p<0,001$; вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 4 месеци по интервенцијата ($Beta=0,72$)/ $p<0,01$; вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 12 месеци по интервенцијата ($Beta=-0,66$)/ $p<0,05$; антиинфламаторните TGF- β цитокини 12 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-0,33$)/ $p>0,05$; најслабо е влијанието на антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=0,24$)/ $p>0,05$.

Имплантите со значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 0,24 пати поголем маргинален губиток на коскена маса компарирано со имплантите кои имаат оптеретување со микроорганизми во нормални граници ($B=0,24$)/ $p<0,001$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (4 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 μ g./mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,0008 мм. ($p=0,0008$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (12 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 μ g./mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се намалува за 0,0007 мм. ($p=0,0007$)/ $p<0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на TGF- β (12 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 μ g./mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се намалува за 0,000006 мм. ($p=0,000006$)/ $p>0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на TGF- β (4 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 μ g./mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,000004 мм. ($p=0,000004$)/ $p>0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Табела 21.1 MBL & IL-1 β 4 мес. по/ IL-1 β / 12 мес. од/ TGF- β / 4 месеци по/ TGF- β / 12 месеци од/ mikrobal load

Regression Summary for Dependent Variable: MBL mm. ; R= ,95
F(5,29)=57,378 p<0,00000

Параметар	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(29)	p-level
Intercept			0,05	0,02	2,25	0,03
IL-1 β / 4 мес. по	0,72	0,25	0,0008	0,00	2,85	0,008**
IL-1 β / 12 мес. од	-0,66	0,25	-0,0007	0,00	-2,58	0,02*

TGF- β /4 месеци по	0,24	0,29	0,000004	0,00	0,83	0,41
TGF- β /12 месеци од	-0,33	0,28	-0,000006	0,00	-1,19	0,24
mikrobal load	0,90	0,13	0,24	0,03	6,96	0,000***

p<0,05*; p<0,01**; p<0,001***

Маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) кај импланти на максилата варира во интервалот $0,12 \pm 0,11$ мм., а кај импланти на мандибулата варира во интервалот $0,10 \pm 0,08$ мм.

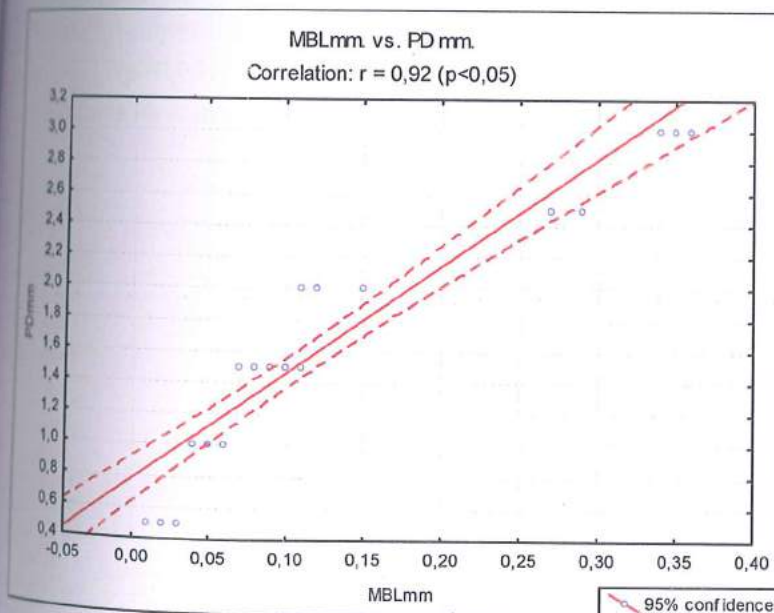
Разликата во маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) во зависност од позицијата на имплантот за $t=0,51$ и $p>0,05$ ($p=0,61$) не е значајна (табела 21.2).

Табела 21.2 MBL & позиција на имплантот

MBL	Mean Max.	Mean Mand.	t-value	df	p	Valid N	Valid N	Std.Dev. Max.	Std.Dev. Mand.
mm.	0,12	0,10	0,51	33	0,61	21	14	0,11	0,08

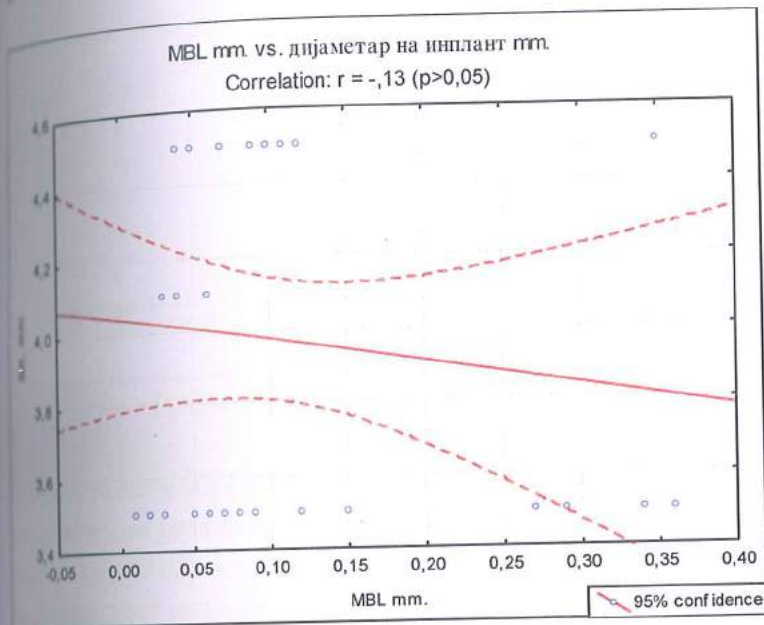
Односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и длабочината на периимплантниот сулкус прикажан е на графикон 17.

За $r=0,92$ ($p<0,05$) постои многу јака значајна корелација. Имено, со порастот на длабочината на периимплантниот сулкус расте маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).



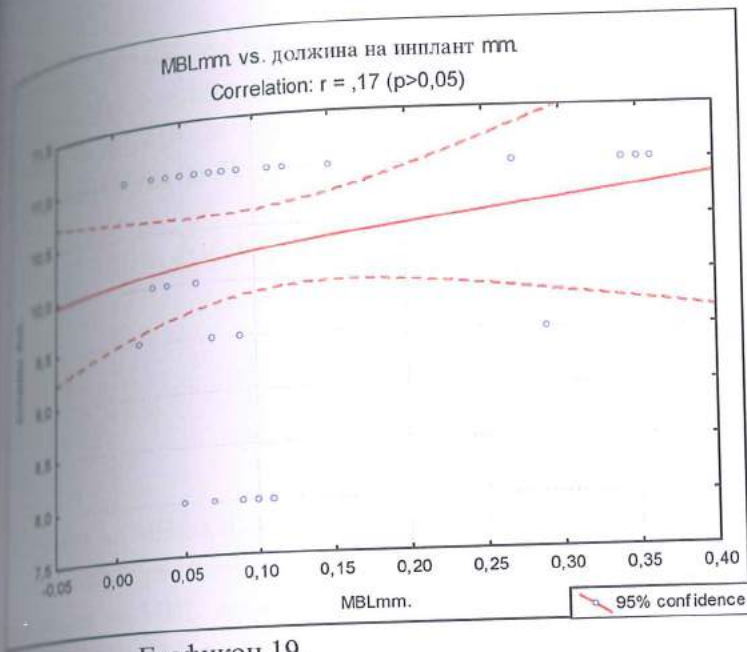
Графикон 17.

Односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и дијаметарот на имплантите прикажан е на графикон 18.
 За $r = -0,13 (p > 0,05)$ постои многу слаба незначајна корелација. Имено, со порастот на длабочината на пародонталните џебови опаѓа маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).



Графикон 18.

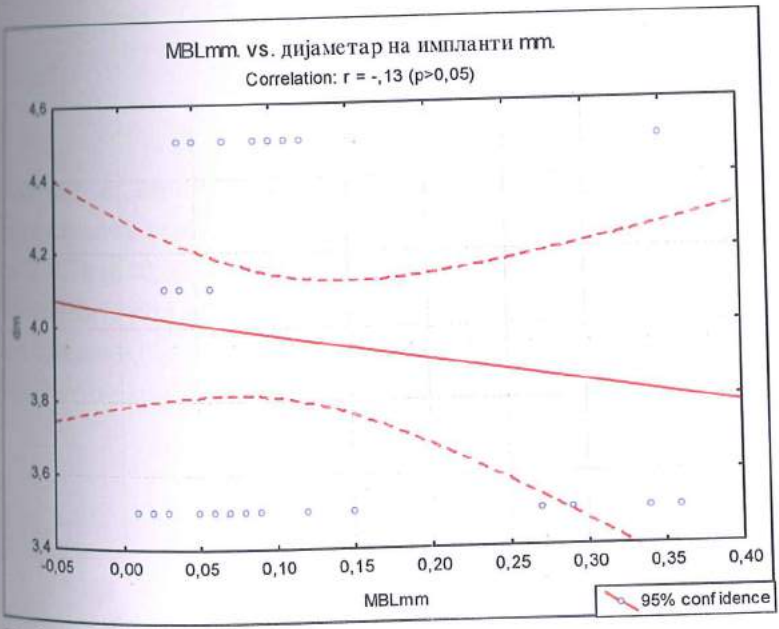
Односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и димензиите/должина на имплантите прикажан е на графикон 19.
 За $r = 0,17 (p > 0,05)$ постои многу слаба незначајна корелација. Имено, со порастот на должината на имплантите се зголемува маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).



Графикон 19.

Односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и дијаметарот на имплантите прикажан е на графикон 19.а.

За $r = -0,13$ ($p > 0,05$) постои многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот на дијаметарот на имплантите се намалува маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).



Графикон 19.а.

Вредноста на MBL кај имплантна површина AC/SB варира во интервалот $0,12 \pm 0,10$ mm., а имплантна површина SLAktiv вредноста на MBL варира во интервалот $0,04 \pm 0,01$ mm.. Вредноста на MBL за $Z=2,44$ и $p < 0,05$ ($p=0,01$) значајно е поголема кај AC/SB имплантна површина (табела 21.3).

Табела 21.3 MBL & имплантна површина

MBL	Rank Sum AC/SB	Rank Sum SLAktiv	U	Z	p-level
mm.	605,00	25,00	15,00	2,44	0,01

Вредноста на MBL кај фиксна конструкција варира во интервалот $0,13 \pm 0,11$ mm., а кај соло конструкција вредноста на MBL варира во интервалот $0,08 \pm 0,04$ mm..

Вредноста на MBL кај фиксна конструкција е поголема во однос на соло конструкцијата, кај што за $t=1,82$ и $p > 0,05$ ($p=0,08$) разликата не е значајна (табела 21.4).

Табела 21.4 MBL & супраструктура

MBL	Mean Фиксна	Mean Соло	t-value	df	p	Valid N Фиксна	Valid N Соло	Std.Dev. Фиксна	Std.Dev. Соло
mm.	0,13	0,08	1,82	33	0,08	21	14	0,11	0,04

Значајно е односот помеѓу длабочината на периимплантен сулкус и микробното оптеретување (табела 22.).

$R=0,76$ ($p < 0,001$) постои многу јака позитивна корелација.

Импантите кои имаат значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 1,48 пати повеќе ($p=1,48$)/ $p < 0,001$ поголема длабочината на периимплантен сулкус компарирано со имплантите кои имаат оптеретување со микроорганизми во нормални граници.

PD & microbial load

Regression Summary for Dependent Variable: PD mm ; R= 0,76
 $F(1,33)=44,19$ $p<0,000$

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(33)	p-level
Intercept			1,32	0,08	15,61	0,000
Mikrobal load	0,76	0,11	1,48	0,22	6,65	0,000***

$p<0,001$ ***

Вредноста на односот помеѓу длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла со вредностите на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, оптеретување со микроорганизми, како независни варијабли (табела 22.1).

Корелацијата е $r=0,85$ ($p<0,001$) во испитаниот однос постои многу јака значајна корелација.

Со секое влијание на длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла имаат влијанието на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 4 месеци по интервенцијата ($Beta=1,37$)/ $p<0,01$, потоа вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 12 месеци по интервенцијата ($Beta=-1,29$)/ $p<0,01$; антиинфламаторните TGF- β цитокини 12 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-0,77$)/ $p>0,05$; оптеретувањето со микроорганизми ($Beta=0,65$)/ $p<0,01$; најслабо е влијанието на антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=0,59$)/ $p>0,05$.

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (4 месеци по интервенција) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се зголемува за 0.01 мм. ($B=0,01$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (12 месеци по протетичкото оптеретување) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се намалува за 0.01 мм. ($B=-0,01$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри). Со секое зголемување на вредностите на TGF- β (12 месеци по протетичкото оптеретување) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се намалува за 0.0001 мм. ($B=-0,0001$)/ $p>0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Имплантите со значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 1,27 пати поголема длабочината на периимплантен сулкус компарирано со имплантите кои имаат оптеретување со микроорганизми во нормални граници ($B=1,27$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

вредностите на TGF- β (4 месеци по интервенција) цитокини за 1
 мината на перимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се
 0,00007 мм. (B=0,00007)/p>0,05 (при непроменети вредности на останатите

PD & IL-1 β 4 мес. по/ IL-1 β / 12 мес. од/ TGF- β /4 месеци по/
 TGF- β /12 месеци од/ mikrobal load

Regression Summary for Dependent Variable: PD mm. ; R= ,85
 F(5,29)=14,519 p<0,00000

	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(33)	p-level
Intercept			1,05	0,30	3,53	0,001
IL-1 β / 4 мес. по	1,37	0,44	0,01	0,00	3,08	0,004**
IL-1 β / 12 мес. од	-1,29	0,45	-0,01	0,00	-2,88	0,007**
TGF- β /4 месеци по	0,59	0,51	0,00007	0,00	1,16	0,25
TGF- β /12 месеци од	-0,77	0,50	-0,0001	0,00	-1,55	0,13
mikrobal load	0,65	0,23	1,27	0,45	2,82	0,008**

p<0,01**

СТАТИСТИЧКА ОБРАБОТКА

Статистичката обработка на податоците изведена е во статистички програм STATISTICA

и

исти се следните методи:

Кај сериите со атрибутивни белези одредувани се проценти на структура (%);
Разликите на анализираните параметри кај серии со атрибутивни белези,
тестирани се со Pearson Chi-square(χ^2);

Кај сериите со нумерички белези работена е / одредувани се:

Descriptive statistics (Mean \pm Std.Dev., $\pm 95,00$ CL, Минимална вредност,
Максимална вредност);

Кај сериите со нумерички белези, кај кои нема отстапување од нормалната
дистрибуција, разликата помеѓу два независни примероци тестирана е со t -
тест за независни примероци (t);

Кај сериите со нумерички белези, кај кои постои отстапување од нормалната
дистрибуција, разликата помеѓу два независни примероци тестирана е со
Mann-Whitney U тест (U/Z);

Разликата во вредностите на проинфламаторните и антиинфламаторните
цитокини пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од
протетичкото оптеретување, во однос на површината, позицијата,
оптеретување со микроорганизми кај имплантите, тестирана е со примена на
ANOVA/MANOVA/ Repeated measures ANOVA (F; Bonferroni-test, p);

Односот помеѓу серии кај кои беше потребно рангирање испитуван е со
Spearman Rank Order Correlations (R);

Односот помеѓу две серии со нумерички белези беше испитуван со Pearson-ов
коэффициент на корелација (r);

Односот помеѓу една зависна варијабла и повеќе независни варијабли
испитуван е со изработка на Multiple Regression (R).

Податоците се табеларно и графички прикажани

пациентите се изведуваше високоселективно според сите стандардни и критериуми. Пациентите поминаа низ базичните лабораториски иследувања за на крвната слика и диференицајлната крвна слика како и низ дополнителни испитувања за одредување на општитот здравствен статус. Со помош на испитувања се одреди евентуалното присуство на HCMV во серумот (сериинг) кај пациенти кои даваат податоци за респираторни или хепатални симптоми во последните три до четири месеци пред планираната дентална имплантација. Пациентите со HCMV позитивен статус истите пациенти се исклучени од студијата. Во тек на првата година од функцијата на имплантите пациентите вклучени во студијата имале некои симптоми за HCMV инфекција тогаш се испраќани на тестирање. Во дополнителното строго мониторирање, не беше нотираан ни еден случај во тек на годишниот мониторинг на пациентите на дополнителна HCMV инфекција. HCMV иако се најде насекаде во човековиот организам, но најчесто HCMV инфекциите се откриени со плунковите жлезди (Koichi et al., 2007), со оралниот канцер и канцерот на паротидните жлезди (Melnick et al., 2012), кардиоваскуларните болести (Jilin et al., 2009), оралните лезии (Şahin et al., 2009) и перимплантитот (Jankovic et al., 2011).

Во студијата беа опфатени осумнаесет пациенти со подеднаква полова застапеност. Од вкупниот број на пациенти доминира застапеноста на пациентите со високо образование (75%) што резултира со високата спремност за разбирањето на постулатите на студијата и високата прецизност во кооперативноста и извршувањето на барањата од страна на пациентите. Експертниот тим ("recall") посети. Од вкупниот број на пациенти, 11,11% пациенти во студијата наведоа податоци за медикаментозен тип на алергиска дијатеза, 11,11% пациенти даваа податоци за контролирана хипертензија, 11,11% пациенти истакнаа дека во последните години пушат по една цигара или во некои посебни прилики, а 66,67% пациенти во студијата не истакнаа сигнификантни карактеристики.

Просечното времетраењето на интервенцијата варираше во интервалот 61,89±32,75 минути. Кај 11,11% пациенти со цел да се подобрат условите за апликација на имплантите беше применета техниката на ширење и кондензација на коската (bone spreading and bone condensing BS/BC), додека кај 5,56% пациент аплициран е коскен супституент ксенографт. Кај останатите 83,33% пациенти не се применети аугментативни техники. Кај сите пациенти имплантите се поставени според двофазниот протокол ("submerged implants") и е изведено согласно оперететување на имплантите.

и дел

инсерирани се 60,00% од штраф имплантите од кои 40,00% импланти се во постериорната регија на максилата. На мандибулата инсерирани се имплантите и тоа 37,14% во постериорната регија на мандибулата.

на имплантите варира во интервалот $3,97 \pm 0,48$ мм., додека минималната имплантите изнесува 3,50 мм., а максималната 4,50 мм.

на имплантите варира во интервалот $10,29 \pm 1,09$ мм., минималната должина на изнесува 8,00 мм., а максималната 11,00 мм.

модифицираната имплантна површина 88,57% импланти биле со киселински и пескарена површина (acid etched and sand blasted AC/SB), додека 11,43% се импланти со SLAktiv површина (sand blasted- large grid-acid etched површина со хидрофилини карактеристики).

на протетичките супраструктури доминираат имплантно носени фиксни импланти (60,00%) импланти, а кај останатите импланти изведена е соло конструкција.

Окисниски профил

Вредностите на IL-1 β цитокинет пред интервенција варираат во интервалот $70,61 \pm 16,76$

Вредностите на IL-1 β цитокинет 4 месеци по интервенцијата варираат во интервалот $216,42 \pm 87,41$ pg/mg.

Вредностите на IL-1 β цитокинет 12 месеци по протетичкото оптеретување варираат во интервалот $177,03 \pm 86,89$ pg/mg.

Во однос на *интеркласните разлики* во вредностите на про-инфламаторниот IL-1 β цитокин пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување не постојат сигнификантни разлики.

Забележната вредност ($x=216,42$ pg/mg) на IL-1 β цитокинет 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=70,61$ pg/mg), како и во однос на вредностите ($x=177,03$ pg/mg) 12 месеци од протетичкото оптеретување.

Забележната вредност ($x=177,03$ pg/mg) на IL-1 β цитокинетите 12 месеци од протетичкото оптеретување значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=70,61$ pg/mg).

Во однос на позицијата на имплантите направена е комплексна анализа (мултиплина регресија) каде се разгледува соодносот помеѓу една зависна варијабла и повеќе независни варијабли.

во прашање импланти на *максилата*, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=232,24 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите на интервенцијата (x=72,69 pg/mg). Просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=232,24 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите на IL-1 β цитокините пред интервенција кај импланти на мандибула. Вредноста на IL-1 β цитокините (x=232,24 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема во однос на вредностите (x=150,49 pg/mg) на IL-1 β цитокините од протетичкото оптеретување кај импланти на мандибула.

во прашање импланти на *максилата*, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=194,72 pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите на интервенцијата (x=72,69 pg/mg). Просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=194,72 pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите на IL-1 β цитокините пред интервенција кај импланти на мандибула.

во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=192,70 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите на интервенцијата (x=72,69 pg/mg) кај импланти на максила. Просечната вредност на IL-1 β цитокините/mand. (x=192,70 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема во однос на вредностите (x=67,48 pg/mg) на IL-1 β цитокините/mand пред интервенција кај импланти на мандибула.

во прашање импланти на *мандибулата*, просечната вредност на IL-1 β цитокините (x=150,49 pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,05) е поголема од вредностите на интервенцијата (x=72,69 pg/mg) кај импланти на максила. Просечната вредност на IL-1 β цитокините/mand. (x=150,49 pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно (p<0,001) е поголема од вредностите пред интервенцијата (x=67,48 pg/mg) кај импланти на мандибула.

Анализирајќи го односот помеѓу *дијаметарот* на имплантатите и вредностите на IL-1 β цитокините пред интервенцијата за $r=-0,17$ (p>0,05) постои многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот на дијаметарот на имплантите, вредноста на IL-1 β цитокините опаѓа. Анализирајќи го односот помеѓу *ширината* на имплантатите и вредностите на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата, констатираме дека за $r=-0,14$ (p>0,05) постои многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот (големувањето) на дијаметарот на имплантите, вредноста на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата опаѓаат, што сугерира на фактот дека со користење на поширок дијаметар на имплантите би требало да очекуваме послаб проинфламаторен цитокинский одговор што би резултурал со помал степен на коскено ремоделирање во иднина и помала загуба на маргинална коска.

IL-1 β / 4 месеци по извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот $174,66 \pm 79,46$ pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на IL-1 β / 4 месеци по имплантација варира во интервалот $219,07 \pm 101,27$ pg/mg.

IL-1 β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот $174,92 \pm 79,07$ pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на IL-1 β / 12 месеци по имплантација варира во интервалот $180,20 \pm 100,55$ pg/mg.

IL-1 β / 4 месеци по извршена имплантација кај соло конструкција е поголема од вредноста на IL-1 β / 4 месеци кај фиксна конструкција, меѓутоа за $t=-0,14$ и $p>0,05$ ($p=0,89$) разликата не е значајна (табела 14.3) и вредноста на IL-1 β / 12 месеци од извршена имплантација кај соло конструкција е поголема отколку кај фиксна конструкција, меѓутоа за $t=-0,17$ и $p>0,05$ ($p=0,86$) разликата не е значајна, што значи дека двата типа на протетичка конструкција имаат слично влијание на проинфламаторниот одговор на периимплантниот простор.

Вредностите на TGF- β цитокините пред интервенција варираат во интервалот $12952,10 \pm 5126,13$ pg/mg.

Вредностите на TGF- β цитокините 4 месеци по интервенцијата варираат во интервалот $12952,10 \pm 5126,13$ pg/mg.

Вредностите на TGF- β цитокините 12 месеци по протетичкото оптеретување варираат во интервалот $12952,10 \pm 5126,13$ pg/mg.

Во однос на интеркласните разлики во вредностите на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокините пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување утврдени се статистички значајни сигнификантни разлики.

Просечната вредност ($x=15952,0$ pg/mg) на TGF- β цитокините 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3014,6$ pg/mg), како и во однос на вредностите ($x=12952,0$ pg/mg) 12 месеци од протетичкото оптеретување.

Просечната вредност ($x=12952,0$ pg/mg) на TGF- β цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3014,6$ pg/mg).

Во однос на позицијата на имплантите кога се во прашање импланти на максилата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=16036,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=16036,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,05$) е поголема во однос на вредностите ($x=12722,0$ pg/mg) на TGF- β цитокините 12 месеци по интервенцијата. Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=16036,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg).

($x=3045,5$ pg/mg) на TGF- β цитокините пред протетичкото оптеретување кај мандибула.

Во праќање импланти на максилата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=12722,0$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=12722,0$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg) на TGF- β цитокините пред интервенција кај мандибула.

Во праќање импланти на мандибулата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=15826,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg) кај импланти на максила. Просечната вредност на TGF- β цитокините /mand. ($x=15826,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg) на TGF- β цитокините пред интервенција кај импланти на мандибула.

Во праќање импланти на мандибулата, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=13297,0$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg) кај импланти на максила. Просечната вредност на TGF- β цитокините/mand. ($x=13297,0$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредноста пред интервенцијата ($x=2993,9$ pg/mg) кај импланти на мандибула.

Корелацијата помеѓу дијаметарот на имплантите и вредностите на антиинфламаторните цитокини TGF- β пред протетичкото оптеретување е занемарливо слаба и незначајна. Корелацијата помеѓу дијаметарот на имплантите и вредностите на антиинфламаторните цитокини TGF- β 4 месеци после имплантацијата за $r=-0,04$ е занемарливо слаба и незначајна ($p>0,05$), што може да се протолкува дека зголемувањето на дијаметарот на имплантите не да има минимален импакт врз зголемувањето на антиинфламаторниот цитокински одговор и помалиот степен на загуба на периимплантниот фундамент.

Вредноста на TGF- β / 4 месеци по извршена имплантација кај фиксната конструкција варира во интервалот $17908,63\pm 6141,10$ pg/mg., додека кај соло конструкцијата вредноста на TGF- β 4 месеци по извршена имплантација варира во интервалот $13017,67\pm 3832,63$ pg/mg.

Вредноста на TGF- β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција варира во интервалот $14288,15\pm 5844,36$ pg/mg., а кај соло конструкција вредноста на TGF- β / 12 месеци од извршената имплантација варира во интервалот $10948,04\pm 2994,62$ pg/mg.

Вредноста на TGF- β / 4 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција за $t=2,65$ ($p<0,05$) ($p=0,01$) значајно е поголема во однос на соло конструкцијата.

на TGF- β / 12 месеци од извршена имплантација кај фиксна конструкција за $p=0,05(p=0,01)$ значајно е поголема отколку кај соло конструкција. Заклучуваме дека имплантно носените фиксни конструкции кај кои се вклучени поголем број на природни заби можеме да очекуваме помал степен на загуба на костен фундамент. Поволниот цитокински профил кој го стимулира остеоинтеграцијата кај соседните импланти агонисти делува не само локално туку и системски.

Учество на цитокините во комплексните каскади на осеоинтеграцијата

Остеоинтеграцијата се карактеризира со комплексни биолошки процеси кои ја контролираат костната формација и коскено одржување на имплант/коска интерфејсот. Комплексните настани на ниво на целуларни и молекуларни настани се под влијание на коскена терапија и активната инсерција на имплантот. Резултатот може да биде примарно коскено одржување и коскена депозиција околу имплантот. Процесот е зависен од времето и е временски ограничен. Максималната коскена депозиција се постигнува околу 3-4 месец. Потоа имплант/коска се одржува со константно коскено ремоделирање со процесите на костна ресорпција /апозиција на нова коска кој продолжува во текот на животот.

Остеоинтеграцијата се карактеризира со директен контакт на коската и имплантот без интерпозирање на меко ткиво, но хистолошки тотален (100%) контакт на коската со имплантната површина настанува многу ретко.

Процесот на осеоинтеграција поминува низ неколку динамични настани кои се временски детерминирани како што се формирање на крвен коагулум и тромбоцитна активација, формирање на гранулационо ткиво, ангиогенеза и фиброплазија, понатаму формирање на нова незрела коска која се заменува со зрела, ламеларна коска и коскено ремоделирање.

Коскено ремоделирање започнува околу третиот месец постимплантација и по неколку недели ја висока активност, повторно се забавува и продолжува во текот на животот. Коската функционално се адаптира со променување на димензиите и ориентацијата на опорните елементи. Ремоделирањето го детерминираат процесите на континуирана остеокластична ресорпција и остеобластична коскена депозиција (Stanford and Brand, 1999).

Учество на цитокините во заздравување на мекоткивните рани

Комплексни биолошки интеракции на целуларно и биохемиско ниво ја проследуваат секоја мекоткивна процедура. Овие каскади се иницирани со втората фаза на хируршкото откривање на имплантите и со кои повторно се пресоздава интегритетот на мекото ткиво.

здравувањето на раната поминува низ три фази и тоа фаза на инфламација, пролиферативна фаза и фаза на ремоделирање.

Инфламаторната фаза го иницира здравувањето на раната преку процесот на хемостаза, коагулација, зголемена васкуларна пермеабилност и феноменот на хемотакса. Здравувањето на инфламаторните медијатори и факторите на раст ги активираат еозинофилите, гранулоцитите и макрофагите. По хируршкото отварање на имплантите (инфламаторна фаза) започнува комплексната каскада на вазоконстрикција, коагулација и активација на комплементот. Тромбоцитите дегранулираат во внатрешноста на лезијата. Коагулацијата и активацијата на тромбоцитите ја лимитира крвната загуба. Моноцитите инфилтрираат во раната и се диференцираат во макрофаги. Цитокин-активираните макрофаги секретираат интерлеукински и фибробласт-стимулирачки цитокини (Witte and Barbul, 1997; Ono et al., 1995).

Ремоделирањето на гранулационото ткиво и епителот доминираат во пролиферативната фаза. Мигрираните фибробласти стимулирани од страна на цитокините мигрираат во лезијата. Мигрираните фибробласти секретираат екстрацелуларен матриксни компоненти, вклучувајќи фибрин, фибронектин, глюкозаминогукани и колаген. Површинските рецептори на екстрацелуларните молекули (тенасцин и ламинин) го медираат составот на новиот матрикс. По хируршката траума на меките ткива, повеќеслојниот епител се задебелува и базалните клетки се зголемуваат и мигрираат во лезијата за да го затворат дефектот. Три дена по траумата може да се проследат регенерираните колагени влакна и новосоздадените ендотели мигрираат од интактните венули во раната (Gailit and Clarck 1994; Slavin, 1996).

Последната и финална фаза на зараснување на раните се означува како фаза на ремоделирање. Ремоделирањето на провизорниот сврзоткивен матрикс формира непролиферативен матрикс. Колагенската депозиција продолжува, при што се менува составот на колаген и матрикс. Патиштата на интегрин-рецептор фибробластичното ремоделирање иницираат други клетка-матрикс интеракции. Цитокините ја регулираат интегрин-рецептор експресијата (Gailit and Clarck, 1994). Колагенските типови I и III се доминантно застапените типови во мукозата и кожата (Табела 3).

Табела 3. Клучни цитокини во здравувањето на меките ткива, нивни таргет клетки и биолошка активност

цитокин	кл.кои ги секретираат	таргет кл.	биолошка активност
IL-1 β , TGF- β ₂	макрофаги, тромбоцити, фибробласти, кератиноцити	леукоцити, кератиноцити, фибробласти	хемотакса, пролиферација, матрикс продукција (fibrosis)

	макрофаги	фибробласти	анти-цикатриелно
IV	макрофаги, неутрофили	макрофаги, фибробласти, кератиноцити	пролиферација, синтеза на колаген, хемотакса
	макрофаги, кератиноцити	еднотелни кл.	ангиогенеза

Улога на цитокините во регулација на мекоткивното заздравување

TGF- α , TGF- β и insulin-like growth factor-1 се цитокини кои се доминантно експресирани во инфламаторната фаза на перимплантните ткива. Цитокинската експресија на ендотелниот васкуларен ендотелиум и дегранулираните тромбоцити влијае на миграцијата и макрофагите преку порцесот на хемотакса (Witte and Barbul, 1997). PDGF (platelet-derived growth-factor) се ослободува и од тромбоцитите и поседува хемотаксички ефект на макрофагите, неутрофилите, ендотелните клетки и фибробластите. Претставува силен митоген цитокин кој ја стимулира продукцијата на неколагенскиот матрикс. Миграцијата на епителот и растот на нови капилари се круцијални појави за затварање на раната и реконструирање на васкуларизацијата. Ангиогенезата започнува третиот ден по повреда додека новите капилари започнуваат да ги снабдуваат регенерираните ткива веќе од седмиот ден (Shultze-Mosgau et al., 2000). Ангиогенезата е индуцирана од VEGF (vascular endothelial growth factor) и FGF₂ (fibroblast growth factor-2).

TGF- β заема централна улога во процесот на заздравување на раните. Преголемото ниво на експресија на TGF- β или неговиот дефицит можат да бидат одговорни за неадекватното заздравување на раните. Клеточните комуникации и комплексните интеракции на ниво на цитокини-матрикс се неопходни за адекватна имплантна интеграција (Shierano et al., 2003). TGF- β го секретираат тромбоцитите, макрофагите и фибробластите. Во тек на процесот на заздравување на новото ткиво иницира експресија на интегрини кои ја контролираат миграцијата на кератиноцити до површината на раната. TGF- β ја стимулира синтезата на колаген (колаген I и III) во тек на процесот на зараснување на раните. Во последната фаза, колагенот на ремоделирање цитокинет влијае на интегрин експресијата на интегрините и на тој начин учествува во составот и меѓусебното поврзување на колагенските структури. Локалните концентрации на TGF- β варираат во тек на процесот на заздравување со максимална експресија во иницијалната фаза.

Улогата на TGF- β врз процесот на ангиогенеза не е во потполност разјаснета. Во зависност од концентрацијата, TGF- β може да влијае стимулативно или инхибиторно на процесот ако е застапен во високи концентрации. Експерименталните студии покажале различни резултати во зависност од тоа дали се работи за *in vivo* или *in vitro* студии. Ангиогенетскиот ефект е верифициран *in vitro* (Yang et al., 1990; Sankar et al., 1996), додека ангиогенетскиот ефект е доведен во прашање во *in vivo* студиите (Roberts et al., 1986).

Формира TGF- β суперфамилија на полипептидни фактори на раст заедно со морфогени протеини (bone-morphogenic proteins-BMPs) и активините. TGF- β има три изоформи и тоа TGF- β_1 , TGF- β_2 и TGF- β_3 . TGF- β_1 се експресира од страна на хематопоетските и сврзоткивните клетки. TGF- β_2 го експресираат епителните и неуроните. TGF- β_3 – мезенхималните клетки (Massague et al., 1998). Активацијата на TGF- β се иницира од страна на плазминот (Flaumenhaft et al., 1992) тромбоспондинот, ултравиолетова радијациона енергија, топлина (100 °C) и екстремни pH промени (pH2 и pH8) (Massague et al., 1997).

Дефицитот на TGF- β состојби на дефицит или на прекумерна експресија на TGF- β се договорни за резултатите во просецот на заздравување. TGF- β ја стимулира депозицијата на колагени и матриксните компоненти преку фибробластите и истовремено ја инхибира колагеназата и матриксните активатори. Во тек на инфламаторната фаза прекумерното создавање на TGF- β го редуцира фагоцитозниот капацитет на гранулоцитите и макрофагите при што се инхибира заздравувањето на раните и се зголемува ризикот од инфекции. Истовремено се забележува и редуција во фибротичните процеси и пролиферацијата на ендотелот како и забавување на контрактилноста на раната. Следува пореметување и каснење на заздравувањето на гранулационото ткиво и епителот во тек на пролиферативната и фазата на ремоделирање. Се редуцира и капиларната васкуларизација.

Истражувањето на цитокин-медираните процеси при формирањето на сврзното ткиво ги забавува процесите на менаџмент на мекото ткиво. Потребни се идни понатамошни експериментални и клинички студии за подобро разбирање на комплексните цитокински интеракции при заздравување на раните на клеточно и молекуларно-биолошко ниво. Таквите студии се потребни за формирање на база за етаблирање на вишокот на специфични и селективни терапевтски пристапи при коскениот и меко ткивниот менаџмент.

Испитувања за цитокински профил во перимплантните меки ткива vs. релевантни системски студии

Останало ремоделирање е круцијален настан за успешна интеграција на титаниум имплантите во коскениот матрикс, но сеуште малку се знае за локалните цитокински мрежи кои го афектираат овој процес. IL-1 и TNF- α може да го стимулираат цитокиносниот процес во присуство на стромалниот/остеобласт продуциран IL-11. Во контраст, IL-6 е продуциран од стромалните и остеобластичните клетки во одговор на IL-1 и TNF- α , кои пак се стимулирани од страна на факторите на раст и тоа инсулин-сличен фактор на раст-1 (insulin-like growth factor-1, фактор на раст од тромбоцитите (platelet-derived growth factor) и системските хормони вклучувајќи го 1,25(OH)2D3. IL-8 е хемокин

ран во голем број на клеточни видови од страна на проинфламаторните други стимулуси и е познато дека директно ја инхибира остеобластичната коскеното формирање (Manolagas, 1995; Rothe et al., 1995).

тите се карактеризираат со зголемена продукција на IL-6, IL-8 и TGF- β 1 од гингивалните фибробласти и инфилтратите на имунокомпетентни клетки. Schierano and Bassi (2000), Schierano and Bellone (2003) утврдуваат сличен профил на цитокински продукција на имунокомпетентни клетки во гингивата на пациенти со пародонтит. Сепак хистоморфометриската евалуација не покажувала инфилтрација на инфилтратните ткива со полиморфонуклеари, моноцити/макрофаги и лимфоцити кај пародонтитната едентација. Се претпоставува дека коскената загуба се базира на губењето на остеогените функции, зголемување на остеокластогенезата и намалена остеогенеза на коскени со акција на цитокините продуцирани локално од страна на гингивалните инфилтрати во состојба на стрес. Титаниумските импланти индуцираат цитокински инфилтрат во периимплантните меки ткива кои ја промовираат интеграцијата пред и по имплантацијата и кои имаат капацитет за коскена ремоделација (IL-6, IL-8, IL-1, TGF- β). SCF е цитокин кој е клучен за зголемување на бројот на остеокласт прекурзор клетките и IL-11 е цитокин кој е клучен да ја индуцира остеокласт диференцијацијата.

Во текот на втората хируршка фаза па во тек на целиот опсервационен период авторите Schierano and Bassi (2000), Schierano and Bellone (2003) забележале пораст на TGF- β 1 и TGF- β 2 во периимплантните ткива. Улогата на TGF- β е да обезбеди линк на процесите со кои инфилтратите и ткивата одговараат на траума и иницираат репарација. TGF- β диригира со својата акција на активноста на ангиогенезата и ангиогените молекули, со зголемување на адхезионите молекули, со зголемување на потенциот на потентен хемотактичен градиент, автоиндуцирањето и индуцирањето на ангиогенезата на голем број на други фактори.

TGF- β ја инхибира функцијата на активираниите инфламаторни клетки и го забрзува процесот на заздравување преку пролиферација и ангажирање на фибробластите и ендотелните клетки и периосталните мезенхимални клетки кои ја промовираат матрикс формирањето. Исто така TGF- β 1 игра важна улога во модулатијата на ткивното формирање и процесот на периодонциумот. Апликацијата на TGF- β 1 на хируршки рани влијае на раната репарација на фибробласт-сличните клетки и формирање на крвните садови и екстрацелуларните матрикс молекули.

TGF- β се однесува како централен фактор кој придонесува за поголема доминација на процесите за коскената формација во однос на коскената ресорпција во тек на коскеното ремоделирање. Во прилог на својата остеобластогенична улога TGF- β ја супресира продукцијата на проинфламаторните цитокини вклучувајќи ги IL-8 и IL-1 директно или индиректно преку други секундарни фактори. TGF- β ја намалува експресијата на IL-8, така

IL-10 допринесува за намалена експресија на IL-6 во меките ткива по хируршката фаза. IL-10 ја супресира синтезата на IL-6, IL-8 и TNF- α .

Schierano and Bassi (2000), Schierano and Bellone (2003), успешната осеоинтеграција на имплантите е регулирана преку модулацијата и балансирањето на коскените фактори за ремоделирање и тоа е регулирана преку зголемена експресија на TGF- β во тек на целиот постимплантационен период, како и на зголемени нивоа на проинфламаторните цитокини и експресија на такви цитокини профил кој е способен да го модулира остеокластичното формирање како и цитокинската активност во примарните остеобласти. Антиинфламаторните цитокини во перимплантната зона на истите автори биле детектирани не само во перимплантната зона туку и во примарните зони кои не се достапни за дифузијата на локалните фактори. Авторите заклучиле дека подобрената дистрибуција на биомеханичкото оптеретување на имплантите допринесува за менување на цитокинскиот профил во оној тип кој ја поддржува костната депозиција. Одтука произлегува фактот дека TGF- β игра важна улога *in vivo* во осеоинтеграциониот процес и во намалувањето на коскената ресорпција во постериорните зони. Во истоимената студија, во примарните култури на гингивални фибробласти од перимплантната гингива, авторите детектирале високи нивоа на IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8, GM-CSF. Истиот кондициониран медиум ги стимулирал остеоластичните мултинуклеарни клетки да формираат остеоцити во култури од клетки со потекло од коскената срцевина и ја инхибирале активнос-та на алкалната фосфатаза кај култивирани остеобласти. Се наметнува заклучокот дека губењето на коска како резултат на губењето на денталната функција е најверојатно резултат на зголемената остеокластогенеза и намалената остеогенеза индуцирани од имплантите преку цитокини продуцирани локално од страна на гингивалните фибробласти во перимплантната зона под стрес.

Во перимплантната мукоза по втората хируршка фаза, преминацијата на TGF- β може да игра важна улога во редуцирањето на инфламаторниот одговор, при што го промовира забрзувањето на раната и забрзувањето на имплантната осеоинтеграција. Елевирани нивоа на TGF- β биле детектирани во 8-миот месец по протетичкото оптеретување. Детекцијата на зголемено ниво на IL-1 β експресијата по втората хируршка фаза според Blumenfeld et al. (1997) и Dabbous and Dabbous (1998) може да се протолкува како механизам на контрола на нормалната продукција на TGF- β (при хиперпродукција на TGF- β се јавува хиперплазија на перимплантното ткиво).

Blumenfeld et al. (2008), утврдуваат дека инфламаторните цитокини на пример IL-1 β како и IL-6, преку промотер +3954 единечен нуклеотид полиморфизам е инволвиран во иницирање на пародонтална болест и перимплантит.

Нормалното или алтерираниот зараснување на рана, создавањето на големи, функционални лузни може да создаде сериозни функционални и естетски проблеми (Parker

omers, 2003). Аплицирањето на TGF- β на површината на имплантот може да ја овозможи оваа несакана појава. Авторите во оваа студија утврдиле подобар квалитет на костна ткивува околу имплантите кај експериментални животни.

Clark and Maioli (2008), употребуваат во истражувањето титаниумови импланти со цел да извршат транспорт "drug delivery" на микроинкапсулирани биоактивни фактори во овој случај контролирано-ослободувачки TGF- β 3. Утврдиле дека овој тип импланти ја подобруваат пролиферацијата, диференцијацијата и миграцијата на хумани ендотелни стем клетки кон имплантот *in vitro* (хистоморфометриски, флуоресцентномикроскопски и микрокомпјутерскотомографијски).

3.1.3.1. Коэффициент на стабилност (implant stability quotient)

Коэффициентот на имплантната стабилност во мерењата е изразен како коефициент на примарна и секундарна стабилност на имплантите.

Вредностите на примарната стабилност варираат во интервалот $72,06 \pm 5,62$, минималната вредност на коефициентот на примарна стабилност изнесува 61, а максималната вредност изнесува 84.

Вредностите на секундарната стабилност варираат во интервалот $71,80 \pm 3,31$, минималната вредност на коефициентот на секундарна стабилност изнесува 67, а максималната вредност изнесува 80.

Максималната вредност кај коефициентот на примарната стабилност незначајно е поголема од максималната вредност кај коефициентот на секундарна стабилност.

Утврдено е и односот помеѓу густината на коската и примарната стабилност на имплантите при што за $R=0,82$ ($p<0,05$) утврдена е многу јака значајна позитивна корелација. Имено, со порастот на густината на коската расте и примарната стабилност на имплантите.

Исто така се однесува до односот помеѓу густината на коската и секундарната стабилност на имплантите при што за $R=0,80$ ($p<0,05$) утврдена е многу јака значајна позитивна корелација. Имено, со порастот на густината на коската расте и секундарната стабилност на имплантите.

Според Albrektsson et al., 1986 имплантот се смета за осеоинтегриран ако е имобилен. Друг метод е да се поттчукне абатменот со метален инструмент при што високиот сонорен звук дава информации за интеграција на имплантот. Некои автори Olivé and Aparicio (1990); Teerlinck et al. (1991); Aparicio (1997) рапортираат за потенцијална корелација на периотестот при мерење на имплантната мобилност. Периотестот е електронски инструмент оригинално дизајниран за квантитативни мерења на мобилноста на периодонталниот лигамент да ги редуцира осцилациите предизвикани од артикулаторните циклуси. Со помош на периотестот се добива нумеричка вредност на мобилноста на забите (Schulte et al. 1983). Резонантната фреквентна анализа е друг стандарден метод за оценка на имплантната стабилност.

стабилност генерално е висока веднаш по инсерцијата на имплантот (стабилност). Тоа е резултат на механичката компресија на коската при инсерција на имплантот и се намалува со текот на времето. Биолошката стабилност, од друга страна, се активира при инсерција на имплантот туку станува манифестна во моментот кога се активираат нови коскени клетки на имплантната површина и се зголемува со текот на времето. Како резултат на осеоинтеграцијата, иницијалната механичка стабилност се надополнува и/или заменува со биолошката стабилност така што финалната стабилност представува сума од двата вида.

Стабилноста измерена со резонантната фреквенција не е само цврстина на коска/имплант туку и на целиот систем (коска-имплант-трансдуктор) (Pattijn et al., 2006).

Стабилноста не останува константна по имплантната инсерција. Прво настапува иницијално зголемување на стабилноста, потоа следува постепено зголемување на стабилноста како резултат на осеоинтеграцијата. Импантот кој е доволно стабилен за да биде оптеретен не е 100% имобилен, сепак поседува одредена способност за латерални поместувања. Објективните мерења на имплантната стабилност доведуваат до конкретни заклучоци кога терапевтот треба да ги оптерети имплантите или да го избегне оптеретувањето кога се измерени ниски вредности на имплантната стабилност. Мерењата со помош на резонантната фреквенција најрано ја детектираат реалната клиничка ситуација на имплантите; за разлика на пример од една радиографска слика каде е потребно да настане значителна деминерализација (временски неколку месеци) за да се детектираат радиографски промените во коскениот минерален состав.

Критичката стабилност на имплантите е со вредности на ISQ помеѓу 55 и 85, со просечно ниво од 70. Импантите поставени во мандибула во просек покажуваат повисоки ISQ вредности во однос на импантите поставени во максила. Вредностите на ISQ под 55 треба да се сметаат како предупредувачки знак каде би требало да се превземат активности за зголемување на стабилноста преку избор на импант со поголем дијаметар, подолг временски период на заздравување и слично (Sennerby and Meredith, 2008). Свкупниот просечен ISQ на сите импанти во функција за подолг временски период изнесува околу 70. Ако иницијалниот ISQ е висок, се очекува мал пад на стабилноста со текот на времето. Нивен пад на ISQ вредностите или нивен континуиран пад би требало да се земе во предвид како предупредувачки знак. Ниските иницијални вредности на ISQ се очекува да се надоместат со текот на времето, во спротивно би се работело за неуспешен импант (Sennerby and Meredith, 2008).

Според López et al. (2006), ISQ нивоата веднаш по инсерцијата на импантите изнесувале во просек околу 62.1. Авторите утврдиле поголема стабилност кај импантите со поголем

импланти, импланти инсерирани во мандибула и во area со
коска. Полот и возраста според овие автори не играле никаква улога врз
стабилност.

Allegri et al. (2008), иницијалната стабилност на имплантите изнесувала
60, која во следните три недели постепено се намалувала до 60. Во следните
недели изнесувала варијации кои сепак останале во рамките на 55-60 се до седумдесетиот
неделата.

Rez et al. (2008) просечните вредности за ISQ на сите импланти изнесувале 62.6.
Автори определуваат нивоата на имплантна стабилност секоја недела во периодот на
следните 12 недели и утврдиле дека најниската вредност за ISQ била измерена во четвртата
недела на имплантната инсерција без разлика на квалитетот на коската и изнесувала 60.9.
Автори утврдиле одредена сигнификантност во однос на влијанието на полот врз
стабилноста каде женскиот пол покажал повисоки ISQ вредности.
Сите импланти покажувале повисок степен на стабилност во однос на
неделите. По четвртата недела имплантната стабилност постепено ги достигнува и ги
превзема иницијалните вредности (десеттата недела).

Два битни параметри кои се поврзани со резонантната фреквенција и тоа
стабилноста на трансукторот од коскениот контакт и цврстината на односот
на имплант. Sennerby et al. (2005) утврдиле висока корелација помеѓу резонантната
фреквенција и експерименталните промени на коскениот ниво, додека Balleri et al. (2002) и
Lundberg et al. (2004) во својата клиничка студија не утврдиле корелација помеѓу резонантната
фреквенција и нивото на маргинална коска.

Клиничката сигнификантност на резонантната фреквенција се однесува на прогностичката
вредност при инсерција на имплантот, прогностичката вредност во втората фаза при
оптеретување на имплантите и при компарација на вредностите добиени кај различни
имплантни дизајни.

Автори Östman et al. (2005) ја користеле резонантната фреквенција како критериум за
стабилност во студијата, впрочем имлантите биле веднаш оптеретени ако имале иницијални
вредности за ISQ 60 и инсерционен торк од 30 Ncm. Според Aparicio et al. (2006)
иницијалната резонантна фреквенција не претставува прогностер за апсолутен имплантен
успех, туку повеќе е индикатор кој укажува на можниот ризик за имплантната терапија.

При мерење на стабилноста на имплантите по инсерцијата, на ниво на абатмен конекцијата
и една година по оптеретувањето, авторите Friberg et al. (1999) утврдуваат сигнификантно
големување на резонантната фреквенција со текот на времето. Имплантите инсерирани во

...покажувале понизок степен на стабилност измерени со резонантната стабилност. Но имплантите со текот на времето постепено ја зголемувале стабилноста. На 20 месеци по инсерцијата сите импланти постигнале задоволителна стабилност без разлика на почетните вредности и квалитетот на коската. Резонантната стабилност авторите ја употребиле за препознавање на важноста на формирањето на кост која допринесува за крајната стабилност.

...от на заздравувањето, коскено формирање и ремоделирање ја промовираат релацијата на имплантот. Секундарната стабилност ја одредува цврстината на имплант контактот и зависи од врската (interlock) на имплантната површина и остеоинтегрираната коска. Релацијата помеѓу резонантната фреквенција и коскените параметри не е во потполност разјаснета (Rasmusson et al., 1998). Авторите Scarano et al. (2003) регистрирале сигнификантна корелација помеѓу резонантната фреквенција и стабилност контакт по шест месеци од имплантното поставување. Rossi et al. (2003) не успеа да ги доведе во корелација резонантната фреквенција и хистоморфолошките параметри на интегрираните импланти. Се уште не е во потполност јасно кои биолошки параметри ги мери резонантната фреквенција кај осеоинтегрираните параметри (Meredith et al., 2007).

...од имплантните неуспеси се случуваат во периодот помеѓу првата и втората фаза на остеоинтеграцијата односно во времето помеѓу поставувањето на имплантот и формирањето на имплантите за поставување на сулкусформери и се означуваат како рани неуспеси на имплантите, додека другата половина се однесува на губење на имплантите во периодот на протетичко оптеретување (Esposito et al., 1998). Истите автори утврдиле поголем процент на неуспех на имплантите во горната вилица најчесто поради компромитирачка локална поддршка или како резултат на преоптеретувањето. Се препорачува пролонгиран период на зараснување или прилагодливи хируршки техники со цел да се зголеми имплантната стабилност (Friberg et al., 1999). Во интерес на клиничарот е да има информации за степенот на секундарната стабилност кои ќе придонесат за донесување на информациона одлука кога да се оптерети имплантот.

3.3.3. Имплантна површина

...што се земаат во предвид просечните вредности на про-инфламаторниот IL-1 β (R1) цитокин пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во релација со површината на имплантот, за $F=2,24$ и $p>0,05$ ($p=0,11$) во прикажаната варијација не постои сигнификантна разлика.

...Кога се во прашање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на IL-1 β цитокинет (224,36 pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите

интервенцијата ($x=72,03$ pg/mg.). Просечната вредност на IL-1 β цитокинет ($x=224,36$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,01$) е поголема во однос на вредностите на IL-1 β цитокините 4 месеци по интервенцијата. Просечната вредност на IL-1 β цитокините ($x=224,36$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=59,61$ pg/mg) на IL-1 β цитокините пред протетичкото поставување кај импланти со SLAktiv површина, односно SLAktiv површината побрзо и поефикасно ги "смирува" проинфламаторните реакции во ткивото, создавајќи терен за функционална доминација на остеобластичните просеци во периимплантните ткива.

Во праќање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на IL-1 β цитокините ($x=185,30$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=72,03$ pg/mg). Просечната вредност на IL-1 β цитокините ($x=185,30$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,05$) е поголема во однос на вредностите ($x=59,61$ pg/mg) на IL-1 β цитокините пред интервенција кај импланти со SLAktiv површина.

Во праќање импланти со SLAktiv површина, просечната вредност на IL-1 β цитокините ($x=154,90$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,05$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=59,61$ pg/mg).

Овие резултати можат да се протолкуваат како успех на модифицираните имплантни површини во постигнување на добар имунолошки одговор кој е значаен за првите фази на интеграцискиот процес, односно двата типа на модифицирани површини побрзо развиваат адекватен биолошки одговор на периимплантните ткива.

Земат во предвид просечните вредности на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокините пред интервенција, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото поставување, во релација со површината на имплантот, за $F=24,72$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) во објектната дистрибуција постои сигнификантна разлика.

Во праќање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=14847,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема од вредностите пред интервенцијата ($x=3086,1$ pg/mg.). Просечната вредност на TGF- β цитокините ($x=14847,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=11745,0$ pg/mg) на TGF- β цитокините 12 месеци по интервенцијата.

Просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x=14847,0$ pg/mg) 4 месеци по интервенцијата значајно ($p<0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x=2460,5$ pg/mg) на TGF- β цитокините пред интервенција кај импланти со SLAktiv површина. Просечната вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x=14847,0$ pg/mg.) 4 месеци по

... значајно ($p < 0,05$) е помала во однос на вредностите ($x = 24516,0$ pg/mg) на ...
... 4 месеци по интервенција кај импланти со SLAktiv површина.

... вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x = 14847,0$ pg/mg) 4 месеци по ...
... значајно ($p < 0,01$) е помала во однос на вредностите ($x = 22306,0$ pg/mg) на ...
... цитокините 12 месеци по протетичкото оптеретување кај импланти со SLAktiv

... прашање импланти со AC/SB површина, просечната вредност на TGF- β ...
... ($x = 11745,0$ pg/mg) 12 месеци по интервенцијата значајно ($p < 0,001$) е поголема ...
... пред интервенцијата ($x = 3086,1$ pg/mg).

... вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x = 11745,0$ pg/mg) 12 месеци ...
... значајно ($p < 0,001$) е поголема во однос на вредностите ($x = 2460,5$ pg/mg) ...
... цитокините пред интервенција кај импланти со SLAktiv површина.

... вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x = 11745,0$ pg/mg) 12 месеци ...
... значајно ($p < 0,001$) е помала во однос на вредностите ($x = 24516,0$ pg/mg) ...
... цитокините 4 месеци по интервенцијата кај импланти со SLAktiv површина.

... вредност на TGF- β цитокините/AC/SB површина ($x = 11745,0$ pg/mg) 12 месеци ...
... значајно ($p < 0,05$) е помала во однос на вредностите ($x = 22306,0$ pg/mg) на ...
... цитокините 12 месеци од интервенцијата кај импланти со SLAktiv површина.

... во предвид овие резултати можеме да констатираме дека SLAktiv површината, ...
... месец постимплантација и по 12 месеци од протетичкото оптеретување, ...
... дава појак антиинфламаторен одговор, односно поадекватно допринесува за ...
... на коскената апозиција, осеоинтеграцијата, биолошкиот одговор и ...
... стабилност. Логично е да се очекува помал степен на загуба на маргинална ...
... импланти со подобар квалитет на имплантна површина.

... Имплантна површина и површинска топографија. Сопствени резултати ...
... релевантни студии

... генерација на осеоинтегрирани импланти поседувала мазна машински обработена ...
... (Branemark et al., 1969). Површинската модификација на импланти е еден од ...
... на подобрување на имплантната интеграција и стабилност. Различните третмани ...
... титаниумовата површина резултираат со појава на површинаска микропавост, ...
... на хемиската структура на имплантната површина како и менување на ...
... слободна енергија (Plasco et al., 2000). Модифицирањето на имплантните ...
... ја зголемува микро или нанорапавоста при што допринесува за балансирање на ...
... апозиција и коскено то remodelирање на ниво на коска-имплант интерфејсот. Со ...
... на микропавоста на имплантната површина се зголемува тоталната ареа на

оклузалните сили кон коскениот фундамент. Физичката или хемиската на имплантните површини ја подобрува имплантната стабилност, контракцијата и биолошкиот одговор. Логично е да се очекува помал степен на загуба на нова коска околу импланти со подобар квалитет на имплантна површина (Geckili

ите ирегуларности го поттикнуваат цврстиот контакт на крвниот коагулум во кој миграција на примитивните клетки на имплантната површина, нивна миграција во остеоласти и формирање на нова коска директно на имплантната контактна остеогенеа. На мазната имплантна површина контракцијата на коагулум креира празнина и клетките не се во можност да достигнат до имплантната површина. Новата коска во овој случај се формира на старата коскена површина од остеотомијата (дистантна остеогенеа). Во вториот случај се очекува миграција по подолг временски период. Имплантите со умерено рапава површина реагираат во пократок временски период (Ivanoff et al., 2001; Zechner et al., 2003).

Коскена топографија

Формирањето на имплантните површини може да се одвива на различни начини и тоа вклучува механичко нагрзување, обработка со млаз од титаниум оксидни партикли, обработка со ултразвук, анодна оксидација, ласерска обработка и сл. Со употреба на современите технологии се подобруваат и хидрофилните својства на имплантната површина и тоа помага за адхезијата на титаниумската површина се поставуваат имплантите во стаклени ампули со физиолошки раствор на NaCl со цел да се заштити чистата титаниума површина од оксидација со карбонати и органски соединенија од атмосферата и одржување на површината чиста и реактивна имплантна површина (Buser et al., 2004). Во ерата на современа технологија денталните импланти се збогатуваат со уште еден вид на површинска модификација и тоа површина со нано карактеристики како на пример дискретна модификација на нано партикли од кристален калциум фосфат (Mendes et al., 2007). Во поново време се откриваат и нови технологии како на пример иновацијата на трабекуларната површина на имплантите која овозможува коскено враснување (bone "in growth"), а не само адхезија на коска на површината на имплантот. Понатамошниот развој на нови реактивни површини би го забрзале квалитетот и јачината на коска/имплант интерфејсот и на тој начин би се зголемила предвидливоста на имплантната терапија кај коскениот фундамент со мал дензитет.

Комплексните микротопографски имплантни површини можат сигнификантно да го зголемат степенот на контакт помеѓу коската и имплантот во однос на релативно мазните имплантни површини. Па според тоа се смета дека површини со помала микротопографска

иницираат дистантна остеогенеза додека комплексните микротопографски
иницираат контактна остеогенеза.

(Knapoff, 2008; Marie, 2008) постојат најмалку три првични сигнални патишта во
на остеогенезата од кои едниот води до активација на RUNX2 –транскрипциски
фактор одговорен за остеоиндуција. Вториот води до активација на Osterix втор
транскрипциски фактор одговорен за остеоиндуција и остеогенеза, додека третиот пат ги
сигналните молекули наречени бета-катенини кои учествуваат во Wnt
сигналето на клетките (Wnt сигналните протеини играат улога во ембрионалниот
клеточната диференцијација и поларитет). Сите овие регулатори можат да бидат
испикување на нови модификации на имплантната површина.

најразлични начини на модификација на имплантната површина една од нив е
здравувањето на површината со оксидна обвивка од титаниум преку процес на анодна
оксидација (Hall and Lausmaa, 2000) при што на површината се добиваат пори со кратерни
структури во чија внатрешност можат да навлегуваат клеточните продолжетоци или
коллагенски влакна и истовремено овозможуваат лежиште за депозиција на цемент од страна
на остеоцитите и остеоцитите. Резултатот од оваа контактна остеогенеза е
формирање на нова коска директно на имплантната површина. Други вид на модифицирана
површина е обложената површина со калциум фосфатна обвивка преку плазма спреј,
или со нано-модифицирана површина преку третман со хидрофлуорна киселина,
или со третман со калциум фосфат и сл. (Zechner et al.2003; Cooper et al.2006).

Ткива околу имплантот овозможуваат заштитна обвивка од контаминираната орална
површина се спротиставуваат на силите на фрикција при мастикација и активно ја бранат
површината тврдо/меко ткиво со помош на имунолошко периферен систем на одбрана
(Bosshardt and Lang, 2005). Периимплантните ткива во голема мера се аналогни со
ткивата на природната дентиција (Rompen et al.2006). Заштитата е овозможена со
формирање на епител кој директно се атачира за имплантната површина или за абатменот преку
формирање на мембрана и хемидезмомалната врска (Bosshardt and Lang, 2005).
Периимплантниот компартмент исто така поседува колагени влакна функционално
соединени кон имплантната површина во форма на псеудогомфозна врска. Во припојниот
компартмент постојат неколку видови на антибактериски одбранбен механизам, леукоцитите
претходно се формираат преку епителот и го овозможуваат најголемиот одбранбен систем на имплантите
(Bosshardt and Lang 2005; Poilanen et al.2003; Schupbach and Glauser, 2007).

Еден од механизмите на здравувањето на периимплантните ткива доаѓа до дуплирање на
остеоцитите и остеобластичната активност со цел да се обезбеди физиолошка
контрола на коскената маса. Остеокластите потекнуваат од циркуирачките моноцити и се
интегрирани во околината на коскените активности (“bone turnover”) од страна на

механичките или трауматските сигнали (Takayanagi, 2005). Со
Lossdorfer et al.(2004), се актуелизира прашањето за можното влијание на
површина врз процесот на остеоκластогенезата, како и бројот и активноста на
во периимплантните ткива.

мониторирање на молекуларните процеси кои ги диригираат овие настани
гозладат критериуми за нови биолошки дизајни на имплантната површина. Во
само што ќе може да се влијае на остеогенезата туку и на остеоκластогенезата
во околната коска. Следниот проблем кој се наметнува е однесувањето на
стем клетки кои мируваат во сите ткива како перицити и во многу мала
механизмите на ангажирање на овие клетки на имплантната површина. Во
створаат можностите за употреба на автогени или алогени популации на стем
клеточно базирана терапија) во денталната имплантологија.

се трага по *оптимална површинска имплантна морфологија*. Модификациите на
и површинската текстура на штраф имплантите ги подобрува клиничките
на имплантите, но ниедна специфична форма односно текстура не се
како супериорна (Kasemo and Gold, 1999; Lee et al., 2005; Van Staden et al., 2006).
зголемување на имплантната површина се зголемува потенцијалот за контакт на
со коската. Сепак ова носи и одредени негативности како на пример
јонска размена, површинска корозија или бактериска контаминација на
површина како резултат на микрорапавоста. Моменталниот тренд на
на имплантната површина вклучува креирање умерено рапави површини и
кои покажуваат нанометарска топографија. Постојат нано дизајни на површината
на пример Nanotite површината на 3I Biomed која се добива со дискретна депозиција на
естички на кристален калциум фосфат, Osseospeed површината на Astratech која се
со флуоридна модификација на TiOblast површината или NeossBimodal површината
се добива преку два чекори и тоа со пескарење со ZrO_2 (циркониум оксид) партикли и
титаниумски) партикли и поседува одредени хидрофилни карактеристики. Флуоридната
модификација на имплантната површина го зголемува коска-имплант контактот, ја
зголемува остеобласт диференцијацијата и ја акцелерира остеогенезата (Geckili et al., 2011).
ефектот на плазма спрејот врз титаниумовата површина ја подобрува клеточната адхезија
и менување на површинската рапавост и хидрофилност. Техниката на формирање на
титаниум нитридната плазма обвивка се состои во експозиција на титаниумовата површина
во атмосфера која содржи 20% N_2 и 80% H_2 на низок притисок. Јоните и неутралните
компоненти кои се формираат при овој тип на експозиција доаѓаат во колизија со
титаниумовата површина и резултираат со формирање на нитридни обвивки (Alves et al.,
2006). Овој тип на модифицирана површина поседува поголем ефект врз иницијалната
клеточна адхезија и пролиферација поради хидрофилните карактеристики.

(sand blasted- large grid-acid etched) поседува поголеми и помали ирегуларности и хидрофилни карактеристики. Се креира преку чување на имплантите во стаклени изотоничен раствор на NaCl по киселинското нагризување на титаниумовата површина. Целта е да се заштити чистата титаниумова површина од контаминација со неорганични и органски компоненти кои се јавуваат во атмосферата при што се добива чиста и реактивна површина (Palmer et al., 2002).

Модификација на имплантниот врат

Импантниот врат кај поголем број на имплантолошки системи генерално машински се обработува со цел да се превенира акумулацијата на денталниот плак по работ на абатменот. Импантниот врат и рамо е обиколен со циркуларна крагна на сврзно ткиво и епителиум кој се протега од страна на маргиналната коска која се поврзува со првиот имплантен навој, за разлика од природните заби каде сврзното ткиво и епителот се поврзани со цементот на абатментовата површина. Епителниот атачмент се базира на присуството на хемидезмозомни атачментот на сврзното ткиво се базира на присуството на колеагени влакна кои се вклопуваат во цементот на забот и кои придонасуваат за дополнителна поддршка на абатментните ткива.

Импантниот врат не го овозможува овој тип на поддршка при што постојат одредени стратегии за висината на мекото ткиво кое го опкружува имплантот и кое може да се користи за заштита на бактерииската инвазија. Според современите студии се препорачуваат различни стратегии кои можат да го модифицираат коскениот и мекоткивниот интерфејс со имплантот (Hansson, 1999). Овие стратегии истовремено го промовираат коскениот и мекоткивниот атачмент за импантниот врат и помагаат во правилниот трансфер на абатментниот стрес од имплант-абатмен комплексот на потпорните ткива (Botos et al., 2011). Една од предложените стратегии е креирањето на микроструктура (8- and 12- μm) на абатментниот врат со помош на ласер. Студиите со ткивни култури демонстрираат директен атачмент на остеоласти и фибробласти за ласерски обработените импантни површини. Нивото на маргиналната коска атачирана за импантни со ласерска микроструктура покрива покоронарен атачмент т.е покрива поголем дел од вратот во однос на абатментите со машински обработени импантни вратови (Botos et al., 2011).

Карактеристики на модифицираните импантни површини (антибиоадхезивни површини)

Хидрофилност- претставува важен фактор кој ја диригира интеракцијата на импантната површина со клетките и ткивата на домаќинот. Високо хидрофилните импантни површини поседуваат висока површинска енергија, спонтано формираат обвивка од водени молекули кои не се дислоцираат лесно од страна на протеините и клетките (Legeay et al., 2006).

везувањето на клетките и бактериите на имплантната површина (комплетитивно врзување) се одвива со помош на абсорбираната протеинска обвивка. Кај хидрофилните површини е пореметено врзувањето на микроорганизмите, поради својството на водената обвивка која резултира со редуцирање на биофилм формацијата. Современите студии се опишуваат стратегии за развој на површини кои ќе се карактеризираат со одреден степен на селективност, односно ќе промовираат врзување и адезија на клетките и истовремена превенција на бактериската адхезија и колонизација (Maness et al., 2006).

Каталитички својства- титаниум оксидната имплантна површина се карактеризира со каталитички својства при илуминација со ултравиолетиви зраци. По илуминацијата се ослободуваат слободни радикали (хидроксиди и супероксиди) кои вршат деструкција на површинските органски компоненти вклучувајќи ги и бактериите (Maness et al., 1999).

Ионски својства (јон имплантација/површински обвивки)- јон имплантацијата вклучува имплантација на јони на калциум(Ca⁺), азот(N⁺), флуор(F⁺) на имплантната површина, потоа анодна оксидација, титаниум спреј, апликација на јони на сребро, цинк, магнезиум и слично. Ваквиот тип на површинските модификации го модулира/инхибира адезијата и растот на микроорганизмите без да влијае негативно на клеточниот атачмент и пролиферација кои се важни за осеоинтегративниот процес (Petrini et al., 2006).

Површински партикли за транспорт (Surface Delivery Vehicles)- со помош на површинските партикли за транспорт се врши постепено ослободување на антибиотски и антимицробни агенси на имплантната површина (полимери на биоразградлива полигликолна киселина, калциум фосфати, полиуретани, гентамицин, тетрациклин, хлорхексидин, сребро). Во современите студии се демонстрира потенцијалот на површини со двојна функција (електрокондуктивни и антибактериски) како што се површините со калциум фосфатна обвивка кои поседуваат и бавноослободувачки сребрени јони (Chen et al., 2007; Stigter et al., 2007).

Модифицирањето на имплантните површини се стопира инвазијата на микроорганизмите. Сепак до сега развиените стратегии и системи може да бидат ограничени, така на пример можат да имаат конечен функционален век, односно по ослободувањето на целокупниот медикамент околу осеоинтегрираниот имплант не е можно повторно изврши дополнување ("reload") со нови антимицробни агенси. Се уште не е целосно расветлено до кој степен овие системи интерферираат со осеоинтегративниот процес.

Оптеретување со орални микроорганизми (microbial load)

Земајќи го предвид на концептот на резултатите добиени со микробиолошките анализи и квантитативната анализа дидактички ги поделивме поединечните имплантни случаи на имплантни кај кои постои оптеретување со микроорганизми во нормални граници (голем број на избројани микроорганизми каде е подеднаков бројот на анаероби и аероби) и имплантни кај кои се детектира значајно оптеретување со микроорганизми (голем број на микроорганизми каде доминираат анаеробите).

Број на аеробни бактерии

Импантни: Грам позитивни коки, рапоредени по вериги, суспектни за стрептококи

Негативни бацили

Негативни тенки и куси бацили

Број на анаероби и факултативно анаероби

Импантни грам позитивни коки: (Peptococci, Peptostreptococcus)

Негативни коки, суспектни за *Veilonella*

Негативни бацили суспектни за периодонтопатогени (*Bacteroides*, *Fusobacterium*)

Негативни спирални бактерии

Позитивни бацили, суспектни за лактобацили

Видот помеѓу аеробните и анаеробните бактерии е *ana partes* или доминираат анаеробите. Во имплементот дел на периодонтопатогените бактерии претставуваат Грам негативни, анаеробни бактерии, најчесто бацили. Но во групата на периодонтопатогени се застапени и Грам позитивните, анаеробни, пептострептококи.

Земајќи го предвид просечните вредности на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во групата со оптеретување со микроорганизми, за $F=9,35$ и $p<0,01$ ($p=0,004$) во прикажаната табелирана таблица постои сигнификантна разлика.

Сигнификантно населувањето на микроорганизмите на супраструктурата над имплантите и нивното присуство во периимплантниот сулкус има сигнификантно влијание врз имунолошкиот профил на периимплантните ткива.

Средните вредности ($x=219,61$ pg/mg) на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници) значително ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=175,95$ pg/mg) на цитокините 12 месеци по интервенцијата.

протетичкото оптеретување (при оптеретување со микроорганизми во нормални

вредности ($x=197,30$ pg/mg) на про-инфламаторните IL-1 β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при значајно оптеретување со микроорганизми) незначајно поголема од просечната вредност ($x=183,52$ pg/mg) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при значајно оптеретување со микроорганизми), односно кај пациентите кои значајно се оптеретени со микроорганизми (*microbial load*) се детектира значителен пад на проинфламаторните цитокини кој креира едно проинфламаторно интензивна реакција на маргиналната коска ("marginal bone loss").

Заклучокот е дека немаат во предвид просечните вредности на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, во пациентите со оптеретувањето со микроорганизми, за $F=106,91$ и $p<0,001$ ($p=0,000$) во меѓугрупната дистрибуција постои сигнификантна разлика.

Вредностите ($x=15347,0$ pg/mg) на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници) значително ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=13279,0$ pg/mg) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при оптеретување со микроорганизми во нормални граници).

Вредностите ($x=19562,0$ pg/mg) на антиинфламаторните TGF- β (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата (при значајно оптеретување со микроорганизми) значајно ($p<0,001$) е поголема од просечната вредност ($x=10989,0$ pg/mg) на цитокините 12 месеци од протетичкото оптеретување (при значајно оптеретување со микроорганизми).

4.1. Бактериска адхезија и микробно оптеретување

Здравувањето на контактот сврзно ткиво-имплант во добра здравствена кондиција е од клучно значење за долготрајноста на имплантната терапија. Според Hoshaw et al. (1994), потребна е одредена ширина на периимплантните ткива со цел да се одржи соодветен епително-сврзен атачмент. Во случај на недоволна ширина се очекува појава на коскена ресорпција. Иако процентот на успех на имплантите во денешно време е прилично висок сепак постои веројатност на имплантен неуспех кој најчесто се поврзува со отсуство на атачмент помеѓу гингивалното сврзно ткиво и имплантот. Сврзоткивните влакна служат како бариера која ја спречува епителната миграција и бактериската инвазија.

Микрофлората околу имплантите е слична на онаа која постои околу природните заби (Arpe et al., 1989). Квантитетот и квалитетот на плак адхезијата на имплантната површина е битна

на имплантната терапија. Иницијалниот настан во патогенезата на поголем
бактериски предизвикани заболувања претставува првобитната адхезија на
на имплантната површина.

Идегува фактот дека превенцијата на бактериската адхезија на интароралните
тквива е од особено значење. Имплантните површини се во контакт со
слунди и тоа, плунката и перимплантната течност која претставува серумски

на се создаваат на сите имплантни површини. Карактеристиките на површината
состав на имплантната површина влијаат на количеството и на композицијата
мот. Површинските карактеристики на трансгингивалниот дел на имплантните
исто така се важни детерминанти на бактериската адхезија. Бактериската
покажува директна позитивна поврзаност со површинската рапавост на
површина (Gatewood et al., 1993). На дното на површинските ирегуларности
организмите се заштитени од силите кои се обидуваат да ги отстранат при што се
услови за силна и иреверзибилна адхеренција на микроорганизмите на
површина. Во зависност од површинската рапавост според Albrektsson and Wennerberg
имплантите се категоризирани како: мазни ($Ra < 0.5 \mu m$), минимално рапави (Ra
 $0.5 - 1.1 \mu m$), умерено рапави ($Ra 1.1 - 2.0 \mu m$), рапави ($Ra > 2.0 \mu m$). Рапавите имплантни
како што е на пример титаниум плазма спреј површината (TPS) поседува голема
ност за развој на периимплантна инфекција при експозиција во оралната празнина.
на со ниски Ra (roughness) вредности ја инхибира плак акумулацијата и
цијата. Рапавите површини ја зголемуваат бактериската адхезија која се поврзува со
на маргиналната коска и периимплантната патологија (Rimondini et al., 1997). Сепак
на површинската рапавост е само еден од параметрите кои се инволвирани во плак
цијата. На иницијалната адхезија на бактериите влијаат и други фактори и тоа,
ченоста на бактериската клетка од површината, јонската јачина на околниот течен
им, површинската слободна енергија на бактеријата и оралната површина (Bollen et al.,
2001).

организмите на адхеренција на оралните бактерии за цврстите површини се уште не се во
полност разјаснети. Во усната празнина имплантните површини се покриени со стекната
плак која се формира преку адсорпција на саливарни компоненти на површината на
трансгингивалниот абатмен или на гингивоформерите ("healing implant components").
Оралните бактерии подоцна реагираат со саливарните компоненти со цел да се адхерираат
на површините. По неколку дена на слободна плак формација, на површината доаѓа до
формација на плакот со зголемен процент на подвижни микроорганизми и спирохети
(Lindinen et al., 2002). Првиот стадиум на плак формацијата се карактеризира со обвивка
ка поседува саливарни протеини и бактериски ензими, подоцна започнува адхерирањето

бактериите и се формира биофилмот. Иницијалната неспецифична адхезија започнува со интеракција на бактериите со површината на одредена далечина преку van der Waals-ови дисперзни сили и електростатските сили на одбивање или други физичко-хемиски интеракции како на пример хидрофобните интеракции. Специфичната адхеренција е овозможена со помош на екстрацелуларни полисахариди и супстанции слични на лецитинот (Peschel et al., 1982; Schilling et al., 1992).

Површинската модификација и употребата на различни материјали игра релевантна улога во бактеријската адхезија на имплантната површина. Бактериите покажуваат различни афинитети на адхезија за различни материјали. Циркониум оксидните, циркониум нитридните како и титаниум нитрид (TiN) покриените површини (Scarano et al., 2003) покажуваат значајна редукција на бактериска адхезија, иако поседуваат слични карактеристики на површинска рапавост ($Ra\ 0.75 \pm 0.05 \mu m$ за титаниум, $0.76 \pm 0.06 \mu m$ за циркониум оксид). Нискиот колонизациски потенцијал на циркониум оксидот најверојатно е дојди на неговата суперфицијална структура односно на нејзината електропроводливост. Иако адхезијата, во зависност од специфичната отпорност на субстратот бактериите кои донираат или акцептираат електрони од субстратот, односно бактериите кои донираат електрони адхерираат посилно во однос на бактериите кои акцептираат електрони од субстратот. Електронскиот трансфер игра улога во бактериската адхезија на површината (Bootinga et al., 1999, 2001).

Ирадијацијата на некои обложувања на имплантната површина (implant surface coatings) доведуваат на појавата и/или прогресијата на периимплантната афекција, како што е на пример ирадијацијата на дебелината HA (hydroxyapatite) обвивка (Overgaard et al., 1996).

Објаснените резултати од поголемиот број на анализирани студии, ја потенцираат потребата за пронаоѓање на оптимални физичко-хемиски параметри на трансгингивалните делови на имплантните површини и на абатмените кои би го свеле на минимум колонизацискиот потенцијал.

Студиите на хумани и анимални модели (Pontoriero et al., 1994) демонстрираше дека перивната и периимплантната мукоза одговараат на de novo плак формацијата со воспалителен одговор (зголемена миграција на леукоцити низ припојниот бариерен епител) и наплавање на леукоцит богата лезија во сврзното ткиво латерално од бариерниот епител).

Некои фактори кои можат да предизвикаат губење на маргинална коска обсервирани во една година на функција инволвираат бактериска адхезија на имплантната површина, механичка траума, оклузално преоптеретување, присуство на микропукнатина помеѓу имплантот и абатменот, неопходност на присуство на биолошка ширина, имплантен материјален модул и сл.

детектирање на биолошките принципи на меките и цврстите ткива при денталното имплантирање, како и соодветната селекција на имплантниот тип и позиција, можат да се постигнат адекватни функционални и естетски терапевски ефекти. Колонизацијата со микроорганизми на имплантната површина и перимплантните ткива може да се јави дури за неколку минути (Furst et al., 2007). При поставување на протетскиот абатмен за имплантот се формира микропукнатина (microgap) помеѓу двете компоненти која може да се посматра како резервоар на микроорганизми (Quirynen and Steenberghe, 1993; Quirynen et al., 2001; Callan et al., 2005). Присуството на микропукнатината (микропросторот) на спојот помеѓу абатменот и имплантот во блиска релација со коската може да игра улога во локалното губење на коска. Авторите Buser et al. (1997) детектирале минимална рана губење на коска во првата година од оптеретувањето кај еднофазните импланти каде не постои можност за формирање на микропростор. Дизајнот на спојот помеѓу имплантот и абатменот може да има одредено влијание на количеството на бактериска пенетрација во внатрешниот дел на денталните импланти (екстерен хексагонален спој, интерен хексагонален спој, конусен спој, три-канален интерен спој или сл.). Tesmer et al. (2009) во лабораторна студија, утврдиле минимална пенетрација на периодонтопатогени бактерии во внатрешниот дел на имплантот кај имплантите со конусна врска помеѓу имплантот и абатменот за разлика од имплантите со три-канален интерен спој.

Локалното оптеретување на имплантите и силите на цвакопритисок можат исто така да придонесат за бактериската колонизација на имплант-абатмен микропросторот.

Освен тоа, неколку фактори можат да придонесат за потенцијална колонизација на абатмените микроорганизми на имплант-абатмен микропросторот и тоа: степенот на прецизно поставување на имплантните компоненти (implant-abatmen interface), силите кои се употребуваат при поставување на абатмените (торк 25Ncm, 35Ncm) и силите на механичкото оптеретување при функција на имплантите (Zipprich et al., 2007) детектирале помалку подвижења на спојот имплант-абатмен при оптеретување под агол од 30 степени и сила од 100N). Истоимените автори сугерираат дека одредени дизајни на имплантите можат да ја минимизираат ефектот на пумпа (pumping effect) помеѓу абатменот и имплантот со што можат да превенираат бактериската колонизација на микропросторот.

14.2. Anaerobi/ aerobi ratio

Хируршката траума и бактериската контаминација во тек на оралнохируршката интервенција се најчести фактори асоцирани со раниот неуспех на имплантите (преметување во заздравувањето пред протетското оптеретување). Раниот имплантен неуспех кореспондира со неадекватниот процес на заздравување и неспособноста да се постигне осеоинтеграција. Преоптеретувањето (дефинирано како функционално

сместување кое ги надминува границите на потпорниот капацитет на коска/имплант (имплантот) претставува еден битен фактор за ран имплантен неуспех. Факторите кои се асоциирани со касен неуспех на имплантите се поврзани со периимплантната околина и параметрите на имунолошкиот статус на домаќинот (Quirynen et al., 2002).

Процесот на заздравување и осеоинтеграција можат да бидат пореметени со контаминација на оперативното поле (хируршки инструменти, воздух во салата, експираторен воздух од рани на пациентот, саливарно микробно оптеретување, периорална кожа), претходно постоечка инфекција на реципиентното место и рани инфекции на имплантот (резидуална инфекција), неадекватно сместување на покривното штрафче-cover screw или траума од забни променети (Esposito et al., 1999).

Истражите Ericsson et al. (1992), Abrahamsson et al. (1998), утврдиле дека по одреден период на имплантно формирање на плак од 3-5 месеци доаѓа до микробиолошки и хистолошки промени во периимпантната гингива кај анимални модели. Pontoriero et al. (1994) утврдиле дека и за пократок временски период од 3 недели доаѓа до акумулација на плак кој е способен да даде гингивална реакција кај пациентите. Промените на меките и тврдите имплантни ткива (клинички карактеризирани со зголемување на длабочината на периимплантниот сулкус и губење на атачментот) се асоцирани со сигнификантни промени во составот на субгингивалната и супрагингивалната флора (Quirynen et al., 2002)..

Зголемување на вкупниот број на микроорганизми (8 пати за перимукозит, 60 пати за периимплантит)

Зголемување на однос анаероби/аероби

Зголемување на фреквенција на детекција на периодонтопатогени (од вредности под 1% на нормалности поголеми од 10%)

Зголемување на процентот на стрептококи (од 60% на 0.2-0.5%)

Зголемување на процентот на застапеност на сите коки и зголемување на процентот на патогени микроорганизми и спирохети

Зголемување на процентот на Грам- бацили

Импантите во добра здравствена кондиција се колонизирани од висок процент на патогени бактерии, низок однос анаероби/аероби, низок процент на Грам- анаеробни бактерии и низок степен на детекција на периодонтопатогени (George et al., 1994). Импантите се карактеризираат со длабочина на периимплантен сулкус ≥ 6 мм, рентгенски детектирана коскена загуба, супурација, повисок однос анаероби/аероби (6/1), подвижни микроорганизми 8%, спирохети 11.5% и детекција на видовите *P. intermedia* и *Porphyromonas* (Mombelli et al., 1987; Leonhardt et al., 1999; Augthun and Conrads, 1997).

ките како на пример *A. Actinomycetemcomitans*, *Peptostreptococcus*, *Campylobacter*, *Fusobacterium* и *Carnocytophaga* често се изолирани од неуспешните импланти, но да бидат детектирани и кај здравите импланти. Другите видови како на пример *Pompholyx aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* видовите, *Candida albicans* и *Staphylococci* исто така често се детектираат околу имплантите (Alcoforado et al., 1990). Присуството на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* сугерира на опортунистичка колонизација која настанува секундарно како резултат на системска антибиотска терапија (Rams et al., 1990).

Бактериите кои нормално ја населуваат оралната празнина можат да бидат селектирани од различни екосистеми и тоа екосистем на букалниот епителиум, дорзумот на јазикот, епигингивалните површини на забите, пародонталните џебови и тонзилите. Повеќето од патогените видови со исклучок на спирохетите кои се лимитирани само на пародонталните џебови, способни се да ги колонизираат сите екосистеми. Така на пример некои од пародонтопатогените (*F.nucleatum*, *P.intemedia*) се инволвирани во етиологијата на пародонитот, додека други можат да го колонизираат и максиларниот синус (Brook et al., 1997; Wald, 1998). Периодонтопатогените (освен *P.gingivalis* и *A.Actionmycetemcomitans*) можат да се детектираат и кај доенчиња и кај пациенти со тотална беззабост (Kononen et al., 1992). Сепак според Danser et al. (1994) по екстракција на сите заби голем дел од пародонтопатогените исчезнуваат од оралната празнина. Комплетно рехабилитираните тотално беззаби пациенти се карактеризираат со пониско ниво на подвижни микроорганизми (околу 3% vs. 11.4%) и спирохети (0.9% vs. 2.7%) и ниска фреквенција на екстракција на периодонтопатогените видови (Mombelli et al., 1988).

Патогените можат да бидат дел од поголем број на екосистеми во оралната празнина што доведува до заклучок дека постои одреден степен на интраорална транслокација на микроорганизмите таканаречена транслокација. Благодареејќи на неколку студии (Apse et al., 1989, Quirynen and Listgarten, 1990) утврдено е дека постојат неколку сличности помеѓу забите и имплантите кај парцијално беззабите индивидуи кои се базираат на феноменот на транслокација на микроорганизмите. Микрофлората присутна во оралната празнина пред имплантната инсерција во голема мера ја детерминира композицијата на новоформираната микрофлора околу имплантите (Quirynen et al., 1996). Бактериите кои ги колонизираат имплантите кај рехабилитираните тотално беззаби пациенти се со потекло од оралните мукозни мембрани присутни во оралната празнина пред имплантацијата (Danster et al., 1994).

Глобочина на периимплантен сулкус - колку што е подлабок периимплантниот џеб толку е пониска застапеноста на спирохетите и подвижните микроорганизми (Lekholm et al., 1986; Palmisano et al., 1991)

дека микрорапавост на трансмукозниот дел на имплантот- микрорапавите на коронките и абатмените акумулираат плак во поголем степен во однос на (Ohiyuen and van Steenberghe, 1993). Од друга пак страна високополираната површина негативно би влијаела на мекоткивното атачирање, затоа што рапавоста игра улога во квалитетот на мекоткивното заздравување.

Времетраење на експозиција – Koka et al.(1993) ги следеле промените на ниво на супингиот и субгингивалниот плак околу осеоинтегрираните импланти во тек на првиот и вториот интервенција над имплантите (поставување на сулкусформерите).

Во неделите од втората интервенција утврдиле дека детекционата фреквенција и бројот на патогени периодонтопатогени во маргиналната ареа на имплантите се компатибилни со нивоите на абатментите. Mombelli et al.(1988) ја следеле субгингивалната плак матурација околу цилиндричните импланти препокриени со титаниумова плазма, така што не забележале сигнификантни разлики на микрофлората кај успешните импланти (имено субгингивалната застапеност за одредени видови останала слична за време на целиот експериментален период од 6 месеци и тоа 95% застапеност на коките, 46-72% Грам + анаеробни коки, низок однос анаероби/аероби, слаба детекција на спирохети и подвижни микроорганизми, недетектибилни периодонтопатогени. По 2 години флората се состоела главно од 83% на коки, со низок однос анаероби/аероби, подвижните микроорганизми се појавиле со застапеност од 5.6%, додека периодонтопатогените забележале ниска фреквенција на детекција). Leonhardt et al.(1993) утврдиле поврзаност меѓу маргиналната коскена загуба и детекцијата на периодонтопатогените (микробно претставување) и тоа кај загуба на коска поголема од 0.5мм за 3 години поседувале *osteopenia*. Од сите овие студии се утврдува дека кај парцијално беззабите пациенти забележуваат одредени минимални промени со текот на времето и тоа зголемување на бројот на подвижни микроорганизми, зголемување на процентот на подвижни микроорганизми особено спирохети и минимално зголемување на детекционата фреквенција на другите патогени видови.

Зголемување на имплантните компоненти –дискрепанцата помеѓу имплантните компоненти особено оние кои се локализирани субгингивално претставуваат идеална околина за *de novo* плак формација и/или плак ретенција во тек на чистењето. Големината на меѓупросторот помеѓу имплантот и абатментот кај девет имплантолошки системи изнесувала од 1-10 μ m (Jansen et al.,1997) и 49 μ m (Binon et al.,1992). Меѓупросторот дозволува висока перкопропустливост за бактериите и за продуктите на бактериите.

Сигнали кои водат до цитокинска секреција

Клетките кои го колонизираат биофилмот во различни стадиуми и кои имаат различни цитокински потенцијали влијаат на слични одговори на домаќинот (Handfield et al., 2008). Некои бактериски видови предизвикуваат карактеристични ефекти на сигналните патишта асоцирани со низа проинфламаторни цитокини (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8) и T-хелперно стимулирани цитокини (IL-12, IL-23). Постои потенцијален линк помеѓу цитокинската разновидност и интрацелуларните сигнални патишта и цитокинскиот перидонтоген профил (Chen et al., 2007; Barksby et al., 2009).

Некои експериментите посочуваат на фактот дека клетките на домаќинот преку реагирање на интрацелуларните сигнални патишта водат до цитокинска секреција (Handfield et al., 2008). Перидонтопатогените бактерии е утврдено дека ја стимулираат секрецијата на голем број на проинфламаторни цитокини IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 и IL-12 (Chen et al., 2000; Huang et al., 2001). *P.gingivalis* може да ги хидролизира IL-1 β , IL-6 и IL-8, што се менува локалната цитокинска мрежа преку одстранување на цитокините од нивна локална околина (Fletcher et al., 1997).

Некои број на *in vitro* студии кои ги испитувале интеракциите помеѓу бактериите во цитотки и клетките на домаќинот се изведени преку користење на *Porphyromonas gingivalis*.

P.gingivalis поседува голем број на структурни елементи кои можат да се сметаат како PAMPs на база на нивната способност да го активираат имунитетот на домаќинот. Фимбриите (особено главната форма FimA) се клучни за клеточната адхезија и активација на имунолошкиот одговор. Фимбриите го активираат TLR сигналните патишта што резултира со продукција на IL-1 β , IL-6, TNF- α и IL-8 во моноцитите (Hajishengallis et al., 2004). Ендотелните клетки одговараат на фимбриите преку секретирање на IL-8 кој е клучен за сигнализирање на неутрофилната хемотакса (Nassar et al. 2002). Епителните клетки одговараат на фимбриите преку активација на TLR-2 преку секреција на IL-8 (Eskan et al., 2007). Гингипаинот (вид на протеаза) секретирани од страна на *P.gingivalis* може исто така да ја стимулира цитокинската секреција преку активација на протеаза-активирани рецептори (PARs). RgbB активира два различни PARs (PAR-1 и PAR-2) така што ја стимулира IL-6 секрецијата во епителните клетки (Lourbakos et al., 2001). RgbB и Kgp гингипаините ја стимулираат IL-6 и IL-8 секрецијата од страна на моноцитите преку активација на PAR-1, PAR-2 и PAR-3 (Uehara et al., 2008). RgbA-Kgp комплексот на *P.gingivalis* пенетрира во гингивалното сврзно ткиво и го стимулира интрацелуларниот цитокински профил преку интеракција со мембранен молекул (ICAM-1), IL-6, IL-8 и моноцитниот хемоатрактант протеин-1 (MCP-1) во култивирани епителни клетки и фибробласти (O'Brien-Simpson et al., 2009). Исто така е утврдено дека некои протеази продуцирани од *P.gingivalis* особено лизин гингипаин

го субверзираат проинфламатониот одговор на домаќинот преку директна деградација (Stathopoulou et al., 2009).

Нуклеински киселини исто така играат улога на MAMPs. *P.gingivalis* DNA ја стимулира IL-6 и TNF- α секрецијата кај хуманите гингивални фибробласти –HGFs (Stathopoulou et al., 1999, Nonnenmacher et al., 2003). DNA на *P.gingivalis* и *Tannerella forsythia* ја стимулира секрецијата на IL-1 β , TNF- α и IL-6 (Sahingur et al., 2010).

Одговараат на вирулентните фактори од *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* при стимулираат со инфламатона цитокинска секреција (Agarwal et al., 1995, Belibasakis et al., 2009). Субпопулациите на фибробласти кај пациенти со перимплантит поседуваат значително цитокински секреторен капацитет споредено со здравите контролни групи исто така во гингивалното ткиво кое покажува повисок степен на експресија на ICAM-1 во однос со контролните групи (Dongari-Bagtzoglu and Ebersole, 1998). Хуманите PDL фибробласти исто така одговараат на стимулација со *P.gingivalis* или *P.intermedia* преку зголемување на експресија на IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , рецептор активатор на NF-kB лиганд (RANKL) и OPG -osteoprotegerin (Yamamoto et al., 2006). Хуманите гингивални епителни клетки активирани со *P.gingivalis* продуцираат високи нивоа IL-8 и IL-1 β , ако се изложат на стимулација со *A.actinomycetemcomitans* продуцираат високи нивоа на IL-8 додека *Streptococcus pneumoniae* индуцира највисоки нивоа на проинфламатони цитокини (Stathopoulou et al., 2010).

Мононуклеарните клетки реагираат на стимулацијата со периодонтопатогени бактерии. *P.gingivalis* и *F.nucleatum* заедно стимулираат високи нивоа на IL-1 и IL-6 продукција од мононуклеарните клетки на гингивалните мононуклеарни клетки (Gemmell and Seymour, 1993).

Некои студии го обработуваат соодносот помеѓу бактериските компоненти и клетките на домаќинот. Леукотоксинот A (leucotoxin A-LTxA) на *A.actinomycetemcomitans* е важен фактор за IL-1 секрецијата (Kelk et al., 2008). Протеинот на надворешната обвивка на *T.denticola* (*msp*) сигнализира преку TLR-2 (Nussbaum et al., 2009). *T.denticola* поседува полисахарид кој индуцира цитокинска секреција кај HGFs (Tanabe et al., 2008) и исто така продуцира пептидогликан кој ја стимулира цитокинската секреција (Tanabe et al., 2009). *Bacteroides*-специфичниот протеин (BspA) од *T.forsythia* ја стимулира цитокинската секреција кај моноцитите и IL-8 секрецијата кај гингивалните епителни клетки преку TLR-2 (Onishi et al., 2008).

Генерално сите овие студии ја потенцираат комплексноста на цитокинското сигнализирање во биофилмот односно интерфејсот помеѓу периодонтопатогените бактерии и одговорот на домаќинот.

на маргинална перимплантна коскена маса (marginal bone loss, MBL)

средна вредност на MBL во студијата изнесуваа 0.11мм, при што минималната изнесува 0.01мм, додека максималната изнесува 0.36мм.

Врзанието помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) како зависна варијабла со независните променливи на перимплантниот сулкус (PD) и гингивалната инфламација (GI) како независни варијабли е детално анализиран при што се детектирани статистички значајни

корелации ($p < 0,001$) во испитаниот однос постои исклучително јака значајна корелација.

Гингивалната инфламација има поголемо ($Beta=0,54$) значајно ($p < 0,001$) влијание на маргиналниот губиток на коскена маса (MBL), во однос на значајното влијание ($p < 0,001$) на перимплантниот сулкус (PD) врз MBL кое изнесува $Beta=0,51$.

Испитаните со гингивална инфламација имаат просечно 0,14 пати поголем маргинален губиток на коскена маса компарирано со имплантите кои немаат гингивална инфламација ($p < 0,001$ (при непроменети вредности на PD).

Зголемување на длабочината на перимплантниот сулкус (PD) за 1 мм, резултира со поголем маргинален губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,07 мм. ($B=0,07$)/ $p < 0,001$ (при непроменети вредности на GI).

Испитан е односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) како зависна варијабла со: вредностите на про-инфламаторниот IL-1 β (R1) цитокин, 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување и присуството со микроорганизми, како независни варијабли.

Средна вредност на MBL во испитаниот однос постои изразито јака значајна корелација.

Поголемо влијание на MBL има оптеретувањето со микроорганизми ($Beta=0,90$)/ $p < 0,001$; вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 4 месеци по интервенцијата ($Beta=0,72$)/ $p < 0,01$; вредностите на про-инфламаторните IL-1 β цитокини 12 месеци по интервенцијата ($Beta=-0,66$)/ $p < 0,05$; антиинфламаторните TGF- β цитокини 12 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-0,33$)/ $p > 0,05$; најслабо е влијанието на антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-0,24$)/ $p > 0,05$.

Испитаните со значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 0,24 пати поголем маргинален губиток на коскена маса компарирано со имплантите кои имаат нормално оптеретување со микроорганизми во нормални граници ($B=0,24$)/ $p < 0,001$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (4 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 pg/mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,0008 мм. (0,0008)/p<0,01 (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на IL-1 β (12 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 pg/mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се намалува за 0,0007 мм. (0,0007)/p<0,05 (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на TGF- β (12 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 pg/mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се намалува за 0,0006 мм. (B=-0,000006)/p>0,05 (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на TGF- β (4 месеци по протетичкото оптеретување) за 1 pg/mg., маргиналниот губиток на коскена маса (просечно) се зголемува за 0,000004 мм. (0,000004)/p>0,05 (при непроменети вредности на останатите параметри).

Разликата во маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) во зависност од позицијата на имплантот за t=0,51 и p>0,05(p=0,61) не е значајна. Маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) кај импланти на максилата варира во интервалот 0,12 \pm 0,11 мм., а кај импланти на мандибулата варира во интервалот 0,10 \pm 0,08 мм.

Како што се анализира односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и (PD) за r=0,92(p<0,05) постои многу јака значајна корелација. Имено, со порастот на длабочината на имплантниот сулкус расте маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).

Како што се анализира односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и димензиите/должината на имплантите прикажан за r=0,17(p>0,05) постои многу слаба значајна корелација. Имено, со порастот на должината на имплантите се зголемува маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).

Како што се анализира односот помеѓу маргиналниот губиток на коскена маса (MBL) и димензиите/дијаметарот на имплантите за r=-0,13(p>0,05) покажува многу слаба незначајна негативна корелација. Имено, со порастот на дијаметарот на имплантите се намалува маргиналниот губиток на коскена маса (MBL).

Вредноста на MBL кај имплантна површина AC/SB варира во интервалот 0,12 \pm 0,10 мм., а кај имплантна површина SLAktiv вредноста на MBL варира во интервалот 0,04 \pm 0,01 мм. Вредноста на MBL за Z=2,44 и p<0,05(p=0,01) значајно е поголема кај AC/SB имплантна површина.

Вредноста на MBL кај фиксна конструкција варира во интервалот 0,13 \pm 0,11 мм., а кај соло конструкција вредноста на MBL варира во интервалот 0,08 \pm 0,04 мм.

тата на MBL кај фиксна конструкција е поголема него кај соло конструкција, меѓутоа $p > 0,05$ ($p = 0,08$) разликата не е значајна.

Маргинална загуба на коска во првата година од функцијата на имплантите

и ремоделирање

Коското е живо ткиво кое се ремоделира односно ја менува неговата геометрија, дензитет (количина на калцификација) и структура (ориентација). Коскениот ремоделирање инволвира комплексна интеракција и секвенци на биолошки процеси кои се медирано со механички фактори како механичко оптеретување, хормонални ефекти, нутриција и локални влијанија (Beatram and Swartz, 1991). Ефектот на механичкото оптеретување е опишано од страна на Wolff уште во далечната 1892 и неговиот закон за коскена адаптација кој гласи дека секоја промена во функцијата на коската предизвикува промена во интерните и екстерните конформации на коската. Овој процес се означува како коскена адаптација. Постојат различни механички сили кои се предложени како можни фактори кои ги водат адаптивните процеси на коската како на пример стресот, траумата, и нивната енергија. Frost во 1983 година го дефинира минималното ниво на сила потребно да биде постигнато за да биде предизвикана коскена адаптација (минимална критична сила). Авторите Lanyon et al. (1982); Rubin and Lanyon (1984) утврдуваат дека неопходниот ниво на сила туку и промената во големината на силата, бројот на циклусите на оптеретување (како и промената во дистрибуцијата на силата влијаат на резултатот одговор.

Коскениот успешно осеоинтегрирани импланти може да се забележи зголемување на коскениот дензитет на спојот коска/имплант во вид на тенка линија која Strid (1985) ја нарекува lamina dura.

Коскениот дензитет на периимплантното коскено моделирање варира во однос на локализацијата (максилна, мандибула), регијата, коскениот квантитет и квалитет, статусот на пациентот (пушач/непушач) тип на имплантна површина и имплантниот дизајн (Manz, 2000). Коскениот квалитет не е прецизно дефиниран туку е претставен како сума од сите коскени карактеристики поврзани со материските и структурните атрибути на макроскопско и микроскопско ниво (коскена микроархитектура, коскен "turnover", целуларни и нецелуларни аспекти на коскениот матрикс (степен на матрикс минерализација) (Licata, 1999).

Коскениот дензитет на периимплантното коскено моделирање е диктирано од страна на реестаблишментот на биолошката мембрана која ја проследува периимплантната инфламација на ниво на имплант/абатмен во првата година по имплантното поставување.

Околу имплантот и коската има голем ефект на насоките на коскено оптеретување
имплантот. Освен квантитетот на стресот подеднакво е важна и дистрибуцијата на
коската. Високи пикови на стрес се пронајдени во трабекуларна коска околу
имплантите, кои имаат уште повисоки вредности кога имплантите не поседуваат
на имплантна површина. Резултатите на Siegle and Soltesz (1989) укажуваат на
користењето на биоактивни материјали го намалува ризикот од локално
на ниво на врвот на имплантите. Bertram and Swartz (1991) утврдиле дека
одговор на субнормалните нивоа на стрес се многу покомплексни во однос на
закон. Комплетното отстранување на функционалните сили води до зголемена
ресорпција и намалена коскена депозиција.

Коскена апозиција е претставена со пораст на анаболичните маркери, додека
коскена ресорпција ја одредуваат катаболичните маркери. Табела 4 .

Анаболички, катаболички и фактори на раст

Анаболични маркери: алкална фосфатаза (ALP), бигликан, коскен сиалопротенин (bone sialoprotein BSP), колаген тип 1, остеокалцин (OC), остеопонтин (OP), остеопротегерин (OPG)

Катаболични маркери: Катепсин К, IL-1 beta, RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand), TNF- alfa

Фактори на раст: BMP-2, VEGF (vascular endothelial growth factor), vWF (von Willebrand factor)
--

Авторите Canullo et al. (2011), детектирале индивидуален ресорптивен тренд на
имплантната коска кај опсервираните импланти во период од 36 месеци. Коскените
ресорптивни трендови се разликувале помеѓу пациентите (интериндивидуална
варијабилност) авторите забележале и индивидуална хомогеност, односно ист пациент
показувал ист ресорптивен тренд за сите инсерирани импланти. Интериндивидуалната
варијабилност и индивидуалната хомогеност сугерираат дека и покрај користењето на
"bone-switching" концептот на периимплантното губење на коска може да влијаат и
индивидуалните фактори. Индивидуалната локална коскена структура и квалитет
значајно присуство на TNF- α и бигликан во коскените биопсии пред имплантација
(вклучени со трефин борер) се поврзани со периимплантната коскена ресорпција.

Во некои случаи авторите Canullo et al. (2011), детектирале појава на интензивна коскена
апозиција (индивидуален анаболичен статус) кој позитивно влијаел на подоцнежната
имплантна осеоинтеграција. Можни причини можат да се најдат во системските

аспекти како и во локалните аспекти поврзани со биомеханичките фактори (оклузија и сл). Должината на едеитатниот статус исто така треба да се земе во

на Hänggi et al. (2005), маргинаалното коскено ремоделирање се манифестира во иницијалната фаза на заздравување, кога имплантите не биле протетички. Коскено ремоделирање најверојатно не зависи од тоа дали имплантите се или не, туку овие физиолошки промени се иницирани од феноменот на на имплантите низ ектодермалниот интегритет. Во истоимената студија утврдиле дека маргинаалната коска се ремоделирала се до нивото на границата на имплантна површина кај еднофазните импланти

фактори кои влијаат на алтерацијата на нивото на маргинаална коска

Хисторопатолошките протоколи на нивото на маргинаална коска

et al.(1999), Astrand et al.(2004), Kemppainen et al.(1997), утврдиле дека не постојат хистолошки и радиографски разлика помеѓу имплантите поставени според едните или двофазните протоколи. Користењето на еднофазните или двофазните техники сигнификантно не влијае на успехот, стапките на преживување и нивото на маргинаална коска. Еднофазната техника поседува пониска стапка на морбидитет и помал потенцијал за менаџирање на мекото периимплантно ткиво.

Влијанието на оптеретување и промени во нивото на коската

Според стандардните протоколи на Branemark et al.(1969), имплантите по поставувањето треба да се остават 3-6 месеци за да се овозможи мирен тек на осеоинтегративниот процес. Се утврдило дека микродвижењата на имплантот предизвикани од функционалните сили може да предизвикаат формирање на фиброзно-ткивна формација за сметка на коскен контакт (Lundberg et al.1981). Микродвижењата поголеми од 100µm се доволни за да го ризикуваат заздравувањето и да го пореметат коска-имплант контактот (Brunski, 1993). Според времените студии на Romanos et al.(2003), Nkenke et al. (2003), Piatteli et al.(1997), раното оптеретување на имплантите го зголемува коска-имплант контактот и не води секогаш до фиброзен тип на заздравување. Раното оптеретување на имплантите не ја промовира загубата на маргинаална коска. Calandriello et al.(2003), рапортираат загуба на маргинаална коска во првите неколку месеци од 1.22мм; Glauser et al.(2003)-загуба од 1.2мм ; Koutouzis et al.(2011)- 0.19мм загуба). Најголемиот процент на маргинаална загуба на коска настанува во првите 3-6 месеци од оптеретувањето, со несигнификантни алтерации во подоцнежниот период.

Промени на маргиналната коска околу имплантите сместени во графтирани алвеоли

Преживувањето на имплантите сместени во нетретирани и претходно третирани коска алвеоларна аугментација, техники на презервација на алвеола) било слично според Fiorellini and Nevins (2003). Импантите инсерирани во алвеоли претходно третирани со графт материјали покажувале сличен степен на загуба на маргинална коска во однос на имлантите сместени во нетретирани коска. Генерално, графтирањето на екстракционите алвеоли дава позитивни ефекти за презервација на димензиите на алвеоларниот гребен.

Мекоткивни биотипови

Дебелиот тип на ткивен биотип е посакуван вид на биотип кој има позитивен ефект врз остеокиот изглед на имплантно носената реставрација. Се карактеризира со поголема резистентност на механички и хирушки инсулти, помалку е подложна на мукозна рецесија и поседува поголем ткивен волумен за протетска манипулација. Ткивниот тип е генетски детерминирана категорија која поседува индивидуални варијации, но според Fu et al. (2011) може да биде трансформирана преку прецизно менаџирање на имплантната позиција, имплантниот дизајн и протетичкиот дизајн (ПДП тријада). ПДП тријада вклучува употреба на "platform switching" концептот, попалатинална локализација на имплантите и конкавен протетички дизајн.

Според литературните податоци (Fu et al., 2011) постојат два основни ткивни биотипови и тоа е тенок и дебел мекоткивен биотип кои се детерминирани со следниве карактеристики прикажани на табела 5.

Табела 5. Карактеристики на мекоткивните биотипови

Карактеристики	тенок биотип	дебел биотип
Изглед	бранивиден изглед на меко ткиво со назначени коскени контури	релативно рамно меко ткиво и коскени контури
Ткивна текстура	деликатна и вулнерабилна	густа и фибротична
Дебелина на кератинизирана и некератинизирана мукоза	тесна	широка
Дебелина на ткиво	тенка со коскени дехисценции и фенестрации	дебела
Реакција на траума	реагира со гингивална рецесија	релативно резистентна на гингивалната рецесија реагира со формирање на џеб или инфракоскен дефект

Тквени биотипови и маргинална загуба на коска

Во современите студии се испитува соодносот помеѓу ткивната дебелина и стабилноста на маргиналната коска по имплантната инсерција. Според Linkevicius et al. (2009a,b) по првата година од функцијата на имплантите се јавува загуба на маргинална коска од 1.45 mm која е асоцирана со иницијална мекоткивна дебелина помала од 2.5 mm (тенок биотип). Средната вредност на маргиналната загуба на коска е обратнопропорционално зависна со периимплантната мукозна дебелина Linkevicius et al. (2009a,b).

Тенок мекоткивен биотип е асоциран со коскени дехисценции и фенестрации при што вертикалната кортикална коска по екстракција е подложна на поголем степен на вертикална и хоризонтална коскена ресорпција (Araujo and Lindhe, 2005). Овој тип на ресорпција е забележан и по имплантната инсерција при ремоделирањето на коската и периимплантната мукоза со текот на времето.

Човечките и анималните студии покажуваат дека биолошката должина околу имплантите е интерпроксимативно 1mm подолга во однос на природните заби. Имплантната платформа се позиционира најчесто паракрестално и резултира со локализирање на биолошката ширина на правата периимплантна мукоза субкрестално споредено со супракресталната биолошка ширина кај природните заби (Zetu and Wang, 2005).

Имплантната платформа и интерпроксимативниот (имплант/имплант) коскен профил е рамен што папиларните ткива остануваат без соодветна коскена поддршка. Коскено ремоделирање по имплантната инсерција резултира со трансферирање на коскено ниво до самиот имплантен навој. Субкресталната позиција на биолошката ширина, рамниот интерпроксимативен профил како и неизбежниот ремоделирање на коската околу имплантот ја комплицираат повторната креација на интерпроксимална папила што води до незадоволителен естетски ефект (Zetu and Wang, 2005). Присуството на соседните заби влијае позитивно на присуството на интерпроксимативна папила (Kois, 2001).

Процентната реконструкција на папила е можна ако вертикалната оддалеченост на контактната точка од коскено ниво е помала од 5mm и хоризонталната оддалеченост помеѓу два соседни импланти или природни заби е најмлаку 3mm. Употребата на конкавен имплант/коронка дизајн, креира простор за слободен мекоткивен раст и задоволителен естетски резултат.

Воопшто, дебелиот ткивен биотип е поефективен во примарното затворање на раните, овозможува подобра васкуларизација и заштита на оперативната рана при што креира стабилност за регенеративните процеси околу имплантот. Понатаму, порезистентен е на механички иритации и мукозна рецесија и е поспособен во креирањето на барикада која ги заштитува маргините на протетичката реставрација. Пациентите со потенок мекоткивен

имаат помала веројатност за реконструкција на интерпроксимативна папила и зголемен ризик за периимплантна вестибуларна рецесија (Nisapakultorn et al.,

на заб-имплант растојанието и интер-имплантното растојание на промените на маргиналната коска

Студиите на Cardaropoli et al.(2003), Chang and Wennstrom (2010), недостига на растојание помеѓу параметрите растојание заб-имплант и маргинална загуба на коска. Хоризонталното растојание помеѓу два импланти може да има влијание на одржувањето на нивото на маргинална коска. Со намалување на интеримплантното растојание доаѓа до поместување на нивото на маргинална коска. Ваквиот феномен е поизразен кај интеримплантни растојанија помали од 3мм (Tarnow et al.,2000; Hatley et al.,2001).

позиција на имплант/абатмен спојот во релација со алвеоларниот гребен и промените во нивото на маргиналната коска

Субкресталното, кресталното или субкресталното поставување на имплант-абатмен спојот може да влијае на нивото на коска околу имплантите. Субкресталната позиција на имплант-абатмен спојот според Jung et al. (2008), Hermann et al. (2001), Todescan et al. (2002), Pontes et al. (2008) има негативно влијание на маргиналната коска. Друга група на автори Welander et al. (2009), Weng et al. (2008), изнесуваат многу поповолни податоци за статусот на маргинална коска при субкрестално поставување на имплантите, но под услов да бидат со редуциран дијаметар на абатменот и микроструктурирана површина на цервикалниот дел на имплантот која би се простирала до имплантното рамо. Така на пример Johnson et al. (2010) изнесува податоци за минимална загуба на маргинална коска во првата година на функција на имплантот од 0.11мм при субкрестална позиција на имплантите со микроструктурирана површина и редуциран дијаметар на абатменот. Генерално земено позицијата на имплант-абатмен спојот има ефект на статусот на маргинална коска во зависност од типот на имплантолошки систем. Однофазните трансмукозни импланти имаат стабилен периимплантни коскени нивоа во услови кога имплант-абатмен спојот е лоциран субкрестално и границата помеѓу мазната и рапавата површина на имплантот е сместена на ниво на алвеоларната коска (сместувањето на границата под нивото на алвеоларната коска не се препорачува). Поставувањето на имплант абатмен спојот до 2мм субкрестално според најновите студии дава позитивни ефекти на нивото на маргинална коска но кај импланти со редуциран абатмен дијаметар во однос на имплантниот дијаметар, при интересен интус тип на спој помеѓу имплантот и абатменот и микроструктурирана површина на цервикалниот дел на имплантот која се простира до имплантното рамо.

Дизајнот на имплант/абатмен спојот на маргиналната коска

Ограничен број на информации кои ја евалуираат контаминацијата со микроорганизми во микроросторот на имплант/абатмен спојот во услови на функционално натоварување. Така на пример, Steinebrunner et al.(2005) користеле двоаксијален стимулатор на имплантот со цел да аплицираат сила од 120N за 120.000 циклуси. Имплантите со интерна конекција покажувале сигнификантна пропустливост за бактериите при 120.000 циклуси во однос на имплантите со екстерен хексагон спој и имплантите со хексагонална конекција.

Steinebrunner et al. (1986) обсервирале периимплантна загуба на коска од 1мм во тек на првата година на функционално оптеретување на имплантите кај имплантите со екстерен абатмен имплант/абатмен спој и и годишно губење на коска од 0.2мм. Albrektsson and Carlsson (1993) предложиле критериуми и тоа просечна загуба на периимпантна коска од 1.5мм во првата година и помалку од 0.2мм годишна загуба на коска. Ефектот на специфичниот дизајн "platform switching" го обработуваат авторите Wennstrom et al. and Morton et al.(2004) кои даваат податоци за 0.02мм и 0.65мм загуба на маргинална коска во првата година. И други автори ги истакнуваат позитивните ефекти на ваквиот тип на дизајн и неговото поволно влијание на презервацијата на периимплантна коска (Morton et al. and Wennstrom, 2007; Koutouzis et al.2011). Овој тип на дизајн допринесува за намалување на растојанието на имплант/абатмен спојот од периимплантната коска и значително зголемување на биолошката ширина која допринесува за редуцирање на ризиците од инфламаторно индуцирана коскена загуба во случај на периимплантна бактеријска колонизација.

Влијанието на оптеретувањето на промените на маргинална коска

Биомеханичкото преоптеретување е една од главните детерминанти кои го фаворизираат губењето на имплантите (Esposito et al.1998). Биомеханичките аспекти на релацијата меѓу оптеретувањето, капацитетот на имплантно носената протеза, имплантот и биомеханичките на алвеоларната коска се есенцијални за долгогодишниот успех на имплантот.

Во контекст на биомеханиката на имплантно-носените фиксни конструкции постојат два типа на оптеретување: аксијални сили и сили кои се насочени перпендикуларно на маргиналната оска на супраструктурата (момент на сила). Аксијалните сили се сметаат за поопасни затоа што го дистрибуираат стресот пропорционално на имплантот. Моментот на сила може да биде продуциран од аксијално аплицирани сили при користење на имплантни членови, но и неаксијалните сили може да продуцираат момент на сила. Моментот на сила е зависен од растојанието од точката на оклузален контакт

имплант/абатмен спојот при што се формира крак на силата индуциран од неаксијалните
(Langert et al.1989).

Ограничен број на литературни податоци кои се однесуваат на можните влијанија
на карактеристиките на оптеретувањето како магнитуда и насока на стабилноста на
маргиналната коска. Авторите Quirynen et al.(1992) рапортираат за екцесивни губења на
периимплантна коска и тоа повеќе од 1мм при функционално оптеретување, присуство на
дисфункции и недостаток на anterioren контакт. Lindquist et al.(1998) утврдуваат дека
пациентите со подолги дистални членови (поголеми од 15мм) е детектирано зголемено
губење на периимплантна коска во однос на конструкциите каде што се присутни пократки
дистални членови (под 15мм). При секое зголемување од 1мм на слободните членови,
има забележува 0.099 мм загуба на маргинална коска на имплантот кој е најблиску до членот.
Автори: Aparicio et al.(2001), Krekmanov et al.(2000), Calandriello and Tomas (2005)
и Karoussis and Wennstrom (2007), не забележале никакви сигнификантни разлики во нивоата
на маргиналната коска помеѓу имплантите поставени аксијално или косо во алвеоларната
коска. Нивните студии ја поддржале хипотезата дека имплантната инклинација нема
сигнификантни ефекти на периимплантната загуба на коска.

Фактори поврзани со пациентите

Хигиената на пациентите е фундаментален дел од планот за имплантен третман.
Факторите кои се поврзани со пациентот се следните: степен на орална хигиена, пушење,
дијабетес, подложност на пародонтална болест, тип на периимплантна мукоза.

Орална хигиена

Lindquist et al.(2007) детектираат асоцијација помеѓу слабата орална хигиена и
периимплантната загуба на коска. Слабата орална хигиена во комбинација со штетните
фактори како пушењето имале уште посибно сигнификантно влијание на маргиналната коска
(Schwartz-Arad et al.,2005; Nitzan et al.,2005; Wennstrom et al.,2004; Karoussis et al.,2004).

Исторична историја на периодонтитис

Пародонтално афектираните пациенти можат успешно да се третираат со помош на
маргинални импланти со висок процент на преживување на имплантите од 97% (Nevins and
Langer, 1995). Од друга пак страна авторите (Brocard et al.,2000; Hardt et al.,2002; Karoussis
et al.,2003) детектираат сигнификантно зголемена загуба на периимплантна коска кај
пациенти со претходна загуба на заби заради пародонтална болест. Литературните податоци
рапортираат за зголемен потенцијален ризик на загуба на маргинална коска кај пациенти
недиспонираны за пародонтална болест.

Спораноста помеѓу дијабетот и имплантниот неуспех претежно се разгледувани од страна на Kotsovilis et al.(2006); Mombelli and Cionca (2006). Се работи за лимитиран број на фактори кои се достапни за обработка кои го опишуваат ефектот на дијабетот врз промените на периимплантната коска. Ризичните варијабли се однесуваат на полот, плак индексите и пародонталните индекси. Присуството на пародонталната болест и дијабетот статистички се асоцирани со зголемен ризик за развој на периимплантит. Слабата епидемиолошка контрола на дијабетот е асоцирана со периимплантната болест (Ferreira et al. 2006).

Присуство на кератинизирана мукоза

Присуството или отсуството на кератинизиран тип на мукоза околу имплантот може да ја менува резистентноста на периимплантниот регион кон плак-индуцираната ткивна деструкција. Отсуството на кератинизирана мукоза околу денталните импланти ја зголемува важноста на периимплантниот регион кон плак-индуцираната ткивна деструкција според Warret et al.(1995).

2.3. Фактори кои влијаат на презервација на периимплантната коска

Различните параметри играат сигнификантна улога: биолошка ширина, концептот на "form swithing", имплантен дизајн во цервикалниот регион, наноструктура на имплантна површина, фини навои во цервикалниот дел, инсерционата длабочина, абатмен дизајн и отстранување на микролезии во периимплантното меко ткиво креирани при промена на различни секундарни протетски компоненти. Стабилно коскено периимплантно ниво е предуслов за добра поддршка на имплантот и долгогодишна оптимална и стабилна функционална контура.

Коска должина/ширина

Терминот биолошка ширина се однесува на димензиите на периимплантните ткивни структури како што се периимплантниот сулкус, припојниот епител и кристалното сврзно ткиво. Според Tarnow et al.,(2000), коската која се соочува со имплантната празнина е покриена со периостално ткиво, сврзно ткиво и епително ткиво, кои се мерат во дебелина. Според мерењата на Gargiulo et al. (1961), просечната биолошка ширина (од базата на сулкусот до границата на алвеоларната коска) е 2.04мм од кои 0.97мм е епителен атачмен и 1.07мм е сврзоткивен атачмен. Овие димензии не се статични и се подложни на индивидуални варијации.

Коскената ресорпција околу имплантните вратови не започнува се до моментот на инсерција на имплантите и нивна експозиција кон оралната празнина и последователна бактеријска контаминација на микропросторот помеѓу имплантот и супраструктурата. Коскениот ремоделирање ќе прогредира се до моментот кога ќе се формира и стабилизира биолошката должина. Оваа биолошка должина не прогредира само апикално туку и во хоризонтална насока (биолошка ширина) и тоа од 1-1.5мм (Tarnow et al., 2000). Токму поради ова сето наведено потребно е да се одржи минимално растојание од 3мм помеѓу два импланти со цел да се добие интактна папила и стабилна периимплантна коска. Еднакво важно е и растојанието помеѓу имплантите и природните заби (Tarnow et al., 1992, 2003) и растојанието на коскената база на папилата и контактната точка на супраструктурата. Само ако се обсервираат и почитуваат сите овие точки може да се очекува интерденталниот простор да се пополни комплетно, водејќи до оптимален естетски изглед. Larsson et al. (1995), утврдуваат дека коскената загуба од 1 мм во првата година на оперетувањето на имплантите, резултира со редукција на вертикалната и хоризонталната ресорпција на маргиналната коска. Целиот процес би требало да се разбере како природен феномен кој е резултат на бактериското населување која се јавува на трансгингивалните импланти и на субмукозно инсерирани импланти по нивната експозиција и комуникација на оралната празнина. Во случаи каде микропросторот помеѓу имплантот и абатменот е локализиран поблиску до коската, креацијата на биолошката ширина ќе биде на сметка на коската. Концептот на "platform switching" подразбира сместување на микропросторот далеку од имплантното рамо и поблиску до аксијалната оска со цел да се зголеми растојанието помеѓу микропукнатината и коската.

Имплантен дизајн во цервикален регион, наноструктура, фини навои и инсерциона димензија

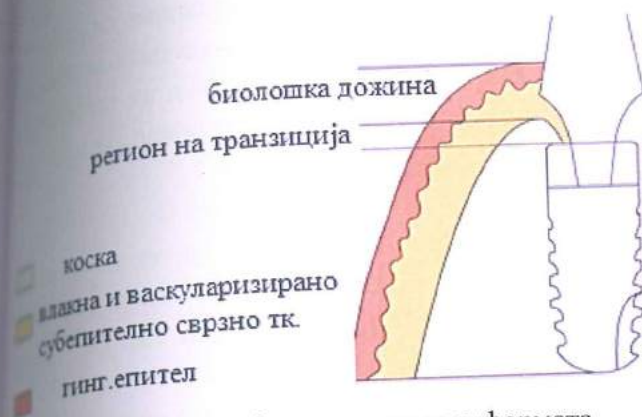
Современите трендови во имплантниот дизајн ја фаворизираат редукцијата или минимизацијата на високополираниот мазен сегмент. Кај модерните импланти микропорававата површина се екстендира за 1мм коронарно. Значи се очекува редукција на биолошката ширина со лимитирање на должината на полираниот цервикален сегмент. При инсерција на полираниот сегмент под коскениот ниво, коската ќе се ресорбира се до границата на мазна/микропорава имплантна површина (Gerber et al., 2002). Биолошката ширина кај двокомпонентните имплантни системи започнува на ниво на имплант/абатменот. Најсовремените имплантолошки дизајни вклучуваат континуирана микро или микропорава површина која екстендира се до имплантниот врат и фин навој во цервикалниот регион. Овој тип на дизајни допринесуваат за стабилизација на кресталното коскено ниво, ја забрзуваат осеоинтеграцијата и фините навои во цервикалниот регион ја зголемуваат примарната стабилност на имплантот при инсерцијата и покасно адекватно го трансмитираат функционалното оперетување на соседните коскени структури, поддржувајќи ја формацијата на трабекуларна коска (Hermann et al., 2007).

е синуификантен и добриот атачмент на сврзното ткиво на титаниумовата имплант/абатмен спојот, кој ја превенира апикалната пролиферација на ткивото. При вознемирување на процесот на припојување на сврзното ткиво прску инфламација, се забрзува апикалната миграција на епителното ткиво со последователен апикална коскена ресорпција (Hermann et al., 2007).

на карактеристичен дизајн на платформата (platform switching)

ставување на двокомпонентните импланти од 0.5 до 1мм субкрестално, често се забрзува ресорпција на алвеоларната коска како резултат на микропросторот помеѓу абатментот и абатменот. И покрај користење на сите техничко-технолошки изведби за спречување на параксијалните сили што се генерираат при актот на мастикација, сепак појавата на микродвижења кои креираат ефект на пумпа со чија помош се забрзуваат бактериски продукти и бактерии. Следува инфламација на сврзното ткиво во абатмент-абатмен соодносот и дефанзивна реакција на коската со ресорпција кон абатментот се до оној момент кога биолошката должина ќе се редуцира до пониски вредности и стабилизира на тие новопостигнати вредности.

перфектно затварање на врската абатмент/имплант и при карактеристичен дизајн на платформата ("platform switching" или трансферирање на платформата) се креираат услови за долгогодишно функционирање на имплантно-протетичката реставрација. Дијаметарот на протетичкиот абатмент е сигнификантно поголем во однос на имплантниот дијаметар при кој се обезбедува поголем волумен на циркуларно субепителијално сврзно ткиво околу абатмент/имплант интерфејсот (се зголемува растојанието помеѓу имплант/абатмент интерфејсот и алвеоларната коска). Истовремено се спречува и прекумерен раст на абатментното ткиво. Зголемениот волумен на колагени влакна во периимплантниот ткивен матрикс ја стабилизира и поддржува мукозната јака (крагна) и ја обезбедува долгогодишната атхезија на меките ткива со зголемена отпорност на бактериското дејство. Локализацијата на микропросторот кон центарот спречува механичка и микробиолошка стимулација на периимплантните меки и цврсти ткива. Биолошката должина се менува од вертикална во хоризонтална. Хоризонталната екстензија на биолошката должина изнесува просек од 1-1.5мм според Tarnow et al. (2000), такашто се задоволува бараниот минимум од 3мм дистанца помеѓу имплантите и природните заби и 3мм растојание помеѓу имплантите. Така се креираат есенцијални предуслови за долгогодишно здравје на меките и цврстите периимплантни ткива без присуство на иритации (Сл.29).



2.29. Концепт на трансферирање на платформата

Неопходно е растојание од 4-5 мм од коронката до врвот на интерденталната коска со цел да се создаде коскена потпора на периимплантните ткива и стабилна реконструкција на интерденталната папила. Оскуваната апозиција на коска на имплантното рамо е можна само кај реконструирани површини на имплантите (површинска модификација) кои се екстендираат до имплантното рамо и кои овозможуваат атхезија на коскено формативните клетки.

2.2.5.4. Најчести причини за маргинална загуба на коска

Во податоците од литературата опишани се две главни хипотези за маргиналната загуба на коска и тоа плак-индуцираната маргинална загуба на коска и загуба на коска како резултат на протетското преоптеретување. Според Hoshaw et al. (1994), Isidor (1997), парафункциите и големите моменти на сила кои се равиваат во функција (латерални сили) се едни од факторите асоцирани со загубата на маргиналната коска. Преоптеретувањето може да игра голема улога во случаи каде се развиваат екцесивни латерални сили кај имплантите чиј имплантен врат не е опкружен со густа кортикална коска. Во случаи на присутна lamina dura стрес деформацијата во коската се елиминира во голема мера, затоа што lamina dura игра улога на биолошки механизам во превенција на локалното преоптеретување (Van Oosterwyck et al., 1998). Сепак одредена умерена загуба на коска сепак се јавува околу имплантите кои не се под големи протетски оптеретувања. Авторите Pillar et al. (1999), Vaillancourt et al. (1996) пак наведуваат дека кај некои импланти (Branemark system) настанува стабилизација на маргиналната коска по една година од функција на ниво на првиот навој поради стрес трансферот кој е под ниво на физиолошкиот како резултат на мазниот дел на имплантниот врат. Хируршката траума како резултат на абатмен конекцијата (кај двофазните импланти) може да биде причина за маргиналната загуба на коска според Van Oosterwyck et al. (1998).

потребата на импланти кои поседуваат специфичен дизајн (микрорапавост и микронавои) се карактеризираат со најниски вредности на загуба на маргинална коска во првата година на функцијата на имплантите. Овој тип на дизајн според Young-Kyu Shin et al. (2006) е успешен во однос на имплантите со машински обработен или микрорапав имплантен дизајн.

Квалитетот на коска во моментот на инсерција на имплантот, хируршката траума, позицијата на имплантот, бактериската колонизација на микропросторот, движењата на имплантот и стрес концентрацијата на ниво на маргиналната коска претставуваат фактори кои влијаат на губењето на маргиналната перимплантна коска кој поседува потенцијал за редукција на промени во меките ткива кои резултираат со естетски проблеми.

Во првата година на протетичка функција на имплантите, одредено количество на маргинална коска подлежи на физиолошко коскено ремоделирање. Просечните вредности на губење на маргинална коска во првата година по финалната реставрација, најчесто се движат од 1.5 до 2мм. Просечните вредности на губење на маргинална коска според Puzeler et al. (2007), изнесувале 0.12 ± 0.40 мм за имплантите со platform switching и 0.34 ± 0.34 мм за стандардните импланти. Разликата помеѓу групите била сигнификантна. Факторот на platform switching ја лимитира кресталната ресорпција и ги презервира перимплантните коскени нивоа.

Маргиналната загуба на коска се смета како мерка која дава свој придонес за одредување на имплантната прогноза. Quirynen et al. (1992), утврдиле дека континуираната загуба на коска ја загрозува успехот на имплантолошкиот третман.

Губење на маргинална коска во првата година на функција според одредени автори е изразено во милиметри:

Miller et 0.36

2010

Cooper et 0.40

2001

Champain 0.13

et al.

2007

Shin et al. 0.06

2010

Madin et 0.05

1998

0.36

0.30

радиолошки критериуми за успех на имплантите предложени од различни автори во студијата на Pikner (2008).

Shulman & Shulman (1979)

Коска не поголема од една третина од вертикалната висина.

Isidorsson et al. (1986)

Максимална загуба на коска помала од <0.2 mm годишно по првата година од функција. Без перимплантна радиолусценца

Isidorsson & Zarb (1989)

Максимална загуба на коска помала од <0.2 mm годишно по првата година од функција. Без перимплантна радиолусценца

Isidorsson & Isidor (1993)

Максимална загуба на коска помала од <1.5 mm во првата година од функција, и загуба на коска помала од <0.2 mm годишно. Без наоди за перимплантна радиолусценца

Isidorsson & Palmer (1999)

Максимална загуба на коска од 2mm помеѓу поставувањето на протезата и петтата година, најголем процент на загуба во првата година. Нема предложени критериуми за перимплантна радиолусценца

Shulman et al. (2007)

Критериум за успех 1- ако во првата година од функција загубата на коска изнесува помалку од 0.5mm.

Критериум за успех 2- ако во првата година од функција загубата на коска изнесува помалку од 0.5mm.

Радиографски знаци за патологија

2.5.5. Цитокините се клучни медијатори на имунолошкиот одговор и ја диригираат костната деструкција

Цитокините ја диригираат ткивната деструкција која резултира со клиничка манифестација на перимплантит. Комплексните интеракции помеѓу цитокините и имунолошките

отговори тешко е да се разграничат и да се утврдат различните аспекти на улогата на цитокините во диригирањето на ткивната деструкција.

Цитокините ја водат секрецијата на инфламаторните медијатори (простагландини, MMPs, цитокини, хемокини) и доведуваат до ткивна деструкција. Се развиваат голем број на feedback јамки на пример; цитокините индуцираат секреција на простагландини и нивните концентрации на простагландини резултираат со зголемена цитокинска секреција (Noguchi et al., 2007).

Во најголем број на случаи студиите ја потенцираат комплексноста на цитокинската интеракција во ткивата и покажуваат дека цитокините влијаат на секрецијата на други цитокини. Во студиите во кои се проучувала генетската експресија преку real-time PCR испитувања на гингивалните биопсии кај пациенти со инфламација пациентите поседувале висока експресија на TNF- α , MMPs, RANKL и OPG во однос на контролната група (Garlet et al., 2004). IL-1 β индуцира диференцијална експресија на гени инволвирани во регулаторниот стрес, DNA обновувањето, клеточниот циклус и пролиферација, ангиогенезата и метаболизмот на екстрацелуларниот матрикс во хумани гингивални кератиноцити (Sternberg et al., 2006). Активните инфламаторни лезии покажуваат повисок степен на експресија на RANKL, IL-17, IL-1 β и IFN- γ во однос на инактивните лезии со позитивна корелација за RANKL и IL-17.

MMP продукцијата е исто така регулирана од страна на цитокините (Cox et al., 2006). TNF- α и IL-1 β ја зголемуваат MMP-1 и MMP-3 продукцијата во HGFs.

IL-1 β експресијата е исто така индуцирана во епителните клетки и мононуклеарните леукоцити (PMNLs) од страна на IL-1 β , P.Gingivalis и Porphyromonas gingivalis LPS (Ryu et al. 2007).

Цитокините вршат мултипли ефекти на резидентните и инфилтрирачките клетки

Цитокините делуваат на клетките во периимплантните ткива кои ја диригираат ткивната деструкција. Акумулацијата на PMNLs во периимплантните ткива на пациенти со имплантит е асоцирана со прекумерна експресија на IL-8, ICAM-1, IL-1 β и TNF- α (Liu et al., 2004). IL-1 β го стимулира излучувањето на IL-6, IL-8, PGE2 и MMP-1 од страна на HGFs со активација на MAPK/AP-1 NF- κ B (Kida et al., 2005).

Цитокините ја регулираат и ткивната деструкција преку нивното влијание врз лимфоцитите. Т-лимфоцитите и плазма клетките доминираат во инфламираните периимплантни ткива. В-лимфоцитите се активираат од страна на IL-1 β и TNF- α и ја промовираат IgG2 продукцијата (Liu et al., 2001), додека IL-6 ја регулира продукцијата на IL-7 од страна на T-лимфоцитите.

Бег клетките се идентификуваат во инфламираните периимплантни ткива со зголемена експресија на IL-10 и TGF- β што сугерира на фактот за нивната регулаторна функција кај периимплантитот (Nakajima et al. 2005).

Активацијата на В лимфоцитите во тек на антиген-специфичниот имунолошки одговор води до диференцијација во антители-продуцирачки плазма клетки. Плазма клетките продуцираат цитокини вклучувајќи ги TNF- α , IL-6, IL-10 и TGF- β при што допринесуваат на ткивна деструкција ("tissue breakdown"). Сите овие студии ја потенцираат важноста на лимфоцитните субпопулации и природата на локалното цитокинско миље во развојот на периимплантната лезија.

Цитокините ја водат коскената ресорпција

Алвеоларната коскена ресорпција се јавува кога нивоата на инфламаторните медијатори во ткивните ткива ќе достигнат одредено ниво на критична дистанца од коскената површина и ги активира патиштата кои водат до коскена ресорпција (Graves and Cooran, 2003). Филтрирачките клетки (макрофаги и лимфоцити) и резидентните клетки (фибробласти, живни макрофаги) секретираат широк спектар цитокини и медијатори како на пример, IL-1, TNF- α , IL-6, IL-11, IL-17 и PGE2 кои можат да ја регулираат остеокластичната активност преку RANK/RANKL/OPG или можат да допринесат кон коскената загуба преку RANK-независните патишта (Teng, 2006). IL-1 β и TNF- α поседуваат способност да ги активираат остеокластите независно од RANK преку IL-1R1 и TNFR1 водејќи до диференцијација и активација на остеокластите преку NF- κ B преку спарување на TNFR1 и RANK сигналните патишта (Zhang et al., 2001). IL-1 β е potentен стимулатор на коскената ресорпција и игра улога во многубројните чекори на остеокластичната диференцијација, пролиферација, активација и преживување. Инхибицијата на IL-1 β и TNF- α системски или локално ја инхибира алвеоларната коскена ресорпција кај анимални модели (Assuma et al., 1998, Graves et al., 1998, Delima et al., 2001).

Активираниот Т и В лимфоцити во инфламаторните жаришта експресираат RANKL. Овие клетки се примарен извор на RANKL кај лезиите на алвеоларната коскена ресорпција каде Т клетките експресираат повеќе од 50%, додека В клетките 90% на RANKL (Kawai et al., 2006). Студиите ја потенцираат важноста на врските помеѓу вродениот и стекнатиот имунитет кај ткивната инфламација и деструкција. В клетките ја регулираат коскената ресорпција, додека имуноглобулин продуцирачките CD20+ допринесуваат за алвеоларната коскена загуба преку експресија на RANKL (Kawai et al., 2006). Th1 и Th2 лимфоцитите играат клучна улога во коскената ресорпција индуцирана од страна на инфламациониот процес (Sato et al., 2006). Активираниот Т-клетки придонесуваат за одржување на коскената маса преку контролирање на RANKL активноста и покрај нивната проресорптивна

активност преку експресија на цитокини и RANKL. TGF- β може да ја инхибира остеогенезата, зависејќи од присуството на остеобласти преку регулирање на OPG експресијата и инхибирајќи ја RANKL/RANK сигнализацијата во остеокластите и нивните фактори (Takai et al., 1998; Yan et al., 2001). Од друга пак страна, во отсуство на остеобластите и стромалните клетки и при присуство на лимфоцитите, TGF- β ја промовира остеогенезата (Kaneda et al., 2000; Massey et al., 2001).

(2006), го предлага терминот RACIN (RANKL и цитокинска интеракциска мрежа) со кој ја опише комплексната цитокинска мрежа која ја регулира коскената ресорпција.

Врз на цитокините врз остеобластното преживување

IL-1 и TNF- α иницираат апоптоза на остеобластите (Jilka et al., 1998; Kitajima et al., 1996). Фактори кои можат да ја атенуираат или блокираат цитокин индуцираната апоптоза се: кортизол, кортизонот, BMP-2 и BMP-4, TGF- β . Релативниот придонес на апоптозата и степенот на диференцијација во регулирањето на бројот на функционални остеобласти останува непроменет. Во многу мала мера се познати ефектите на цитокините или другите фактори на апатамошната диференцијација на остеобластите во остеоцити. Голем број на цитокини придонесуваат за патофизиологијата на коскената загуба. Системот на ресорпција/формација е од непроценливо значење за одржување на хомеостазата на коската и се пореметува при преваленца на проинфламаторните цитокини кои ја зголемуваат коскената ресорпција симултано предизвикувајќи инхибиција на остеобластите. Активацијата на комплексни сигнални патишта води до генетска активација, транскрипција и реструктурирање на метаболизмот кон катаболитички статус. Постои исто така и комплексна интеракција на сигналните патишта на IL-1, TNF- α , RANK системот со современа супресија на витамин D активноста (Liel et al., 1999). Се наметнуваат многу прашања кои современите истражувања треба да ги одговорат, прашања кои ги инволвираат факторите кои се одговорни за активација и/или супресија на IL-1 и TNF- α , потоа TNF- α стимулацијата на RANK/RANKL системот и начините на кои може да се блокира остеокластогенезата како и изнаоѓање на начини со кои би се блокирала TNF- α супресијата на остеобластогенезата. Потребни се поопсежни и пообемни испитувања во насока на цитокинската активност во коска со цел да се интервенира врз состојбата на коскената загуба.

12.5.6. Биомеханички причини за периимплантното губење на коска (periimplant bone loss)

Клиничките перформанси на имплантите можат да се оценат според голем број на критериуми од кои најчесто употребувани се анализата на имплантното преживување во тек на одреден временски период и евалуација на загубата на маргинална коска. Табела

Branemark е првиот автор кој го документирал губењето на маргинална коска во првата година на функција на имплантот (1.5мм) и очекувана загуба на коска во последователните години од 0.2мм (Branemark et al., 1977). Детерминирањето на маргинална коска (мезијално и дистално) се врши на тој начин што се врши директно мерење на стандардна радиографска слика со математичка корекција на дисторзијата (Malo et al., 2007; Romeo et al., 2006; Ten Bruggenkate et al., 1998) (Табела 6).

Табела 6. Просечни вредности на маргинална загуба на коска во тек на првата година од функцијата

Просечни вредности на маргинална загуба на коска во тек на првата година на функција кои изгледаат посупериорни во однос на стандардните загуби кои се сметаат за нормални и физиолошки	
±0.6 мм	Friberg et al., (2000)
±0.65 мм	Tawil and Younan (2003)
±0.5 мм	Renouard and Nisand (2005)

Според Tarnow et al. (2002) паралелно со вертикалната загуба на коска постои и хоризонтална загуба на коска во тек на првите години на функција на имплантот. Нивото на костална коска (crestal bone level) која претставува континуирана варијабла, обезбедува информации за моменталниот статус на импланот (Elkhoufy et al., 2005). Промените на костеното ниво околу вратот на имплантот влијае на естетиката преку изменување на контурните контури.

Според авторите Esposito et al. (1993) имплантите не би требало да бидат поставени еден до друг на растојание поблиску од 3мм и растојанието на имплантите со природниот заб не би требало да биде помало од 1.5мм со цел да се превенира загубата на маргинална коска во вертикална и во хоризонтална насока. До слични резултати дошле и авторите Gastaldo et al. (2004), Hatley et al. (2001), Krennmair et al. (2003), Saadoun et al. (2004).

Еден од факторите кој влијае на загубата на маргинална коска е коронка/имплант односот (C/I ratio). Забите со однос на коронка/корен од 1.5:1 или со поголем сразмер имаат лоша прогноза. Големите вредности за односот коронка/имплант (C/I ratio) се сметаат како ризик фактори кои можат да доведат до имплантен неуспех. Според една студија на Shulte et al. (2007) успешните импланти имале C/I ratio од 1.3:1, додека C/I ratio за неуспешните импланти изнесувал 1.4:1. Протоколите кои се однесуваат за односите на коронка и коренот не би требало да се употребуваат во имплантолошките случаи според резултатите од испитувања и испитувањата на други автори (Rokni et al., 2005).

Импантите со карактеристичен дизајн на навои се појавуваат региони на висока концентрација на стрес кој се развива во коската при протетичкото оптеретување особено

кај најсупериорните навои на имплантот. Оваа појава води до коскена фрактура и ресорпција на маргиналната коска со истовремена инхибиција на неа на нова коска и превенција на повторното создавање на оссоинтеграцијата (реинтеграција). При дејство на дисторзиони сили поголеми од критичната граница се формира фиброзно ткиво (Carter and Giori, 1991). Понатамошното оптеретување на имплантот може да доведе до прогресивни коскени микрофрактури по должината на имплантот кој резултира со губење на имплантот. Од страна на Hansson (1999) предложена е модификација на коронарниот имплантен регион со помош на микронавои ("microgrooves") кој во извесна мера би го редуцирал стресот. Ваквата модификација овозможува парцијален трансфер на силите во коронарните региони и резултира со редуцирање на силите на поголем периимплантен волумен. Следниот чекор во дизајнирањето за намалување на коскениот стрес е да се дизајнираат импланти кои овозможуваат трансфер на силите на уште поголема коска-имплант површина. Губењето на маргиналната коска може да се јави и кај коскени региони кои се заобиколени (bypass) од страна на силите кои се развиваат при оптеретување на имплантите. Тие коскени делови со редуција на силите на оптеретувањето ("stress shielding") и се јавуваат во близина на коронарните региони кај некои имплантолошки системи.

Имплетите на умерено и контролирано протетичко оптеретување подразбираат креирање на услови за поддршка и поттикнување на остеогенезата, преголемото оптеретување води до коскена ресорпција додека редуцираното оптеретување до ткивна атрофија (Wolff-ов закон) (Cooper, 2007).

Важноста на фиброзно ткиво долг временски период е познато дека го намалува стабилноста на преживување на имплантот. Екцесивното оптеретување на оссоинтегрираниот имплант резултира со мобилност на потпорниот апарат, но може да предизвика и фрактура на имплантот. Иако поголем број на фактори може да предизвикаат интензивно губење на маргиналната коска еден од нив може да биде прекумерното протетичко оптеретување (Misch et al., 2001).

Екцесивните оптеретувања на коската доведуваат до зголемување на силите на деформација на коската. Овие микродеформации можат директно да влијаат на коскениот ремоделирање. Во услови кога постои умерен степен на преоптеретување се јавува зголемен дијалог на коската (ремоделирање) кое резултира со создавање на млада незрела коска која со помал степен минерализирана и послаба. Во услови кога постои екцесивно оптеретување, деформациите во коската ја достигнуваат критичната точка при што се јавуваат низа патолошки состојби како што се микрофрактури, формирање на фиброзно ткиво и/или ресорпција (Misch et al., 2001). Степенот на коскено ремоделирање во близина на имплантот може да се искористи за евалуација на биомеханичката кондиција и нејзиното влијание врз коска/имплант контактот. Ова вклучува голем број на фактори како што се

имплантите кои го диктираат оптеретувањето, имплантната површина и имплант дизајнот. Имплант дизајнот е еден од примарните фактори за детерминирање на протетичкото оптеретување кое резултира со одреден степен на деформација на коскениот ткиво.

Целта на најновите технологии е да се креира со биоинжењеринг имплант дизајн кој би ја компенсирал коската со детерминирани односно однапред познати вредности на односот на деформација кој би резултирал со одржување на постигнатото ниво на ламеларна коска и со коскен метаболизам (bone turnover) помал од 5 microni/дневно еднаков со физицијата на коската која е подалеку од коска/имплант интерфејсот (Misch et al., 2001).

Студијата на Misch et al. (1999) е анализирано губењето на маргиналаната коска во првата година од протетичкото оптеретување, при што утврдил дека имплантите со дизајни кои го диктираат коскениот квалитет ја минимизираат степенот на губење на маргиналната коска и неуспех на имплантите во првата година (overall failure) независно од коскениот квалитет. Утврдиле вредности на губење на маргинална коска помеѓу првата и втората хируршка фаза од 0.021 mm до 0.36 mm и просечни вредности на губење на маргинална коска од 0.12 mm до 0.20 mm во периодот од втората хируршка фаза (откривање на имплантите) до првата година. Вкупна загуба на маргинална коска изнесувала од 0.141 mm до 0.56 mm. Најголем број на неуспеси на имплантите и најголем степен на губење на коска се забележува во првата година на живот на имплантите.

Во современите имплантолошки системи типот на коњукија помеѓу имплантот и абатменот (implant/abutment design) варира така што врската може да биде конусна, екстерен или интерен хексагон или октагон, или да содржи комбинација од два типа на врски конусна и хексагон врска. Релевантен е и односот на имплант/абатмен врската во корелација со коската. Кај двофазните протоколи (submerged) главата на имплантот е сместен на ниво на коската. По првата година на оптеретувањето коскениот ниво се спушта до нивото на абатменот навој каде би требало да се стабилизира. Навојот на имплантот овозможува подобра дистрибуција на силите на околната коска отколку главата на имплантот која може да биде на паралелни ѕидови. Припојниот епител се релоцира на имплантот, а не на абатменот со што се постигнува физиолошката длабочина на меките ткива. Во случаи каде не постои ефективно затварање на врската помеѓу имплантот и абатменот можна е дифузија на патогени бактерии и продукти и бактерии од околината и формирање на мала инфламаторна лезија која може да влијае на апикалната миграција на припојниот епител. Во случаи каде постои добро ефективна врска помеѓу имплантот и абатменот (implant/abutment junction) се забележува појавата на микродвижења помеѓу компонентите со што се оневозможува патогена бактериска инвазија (Palmer et al., 2002).

Кристалната дебелина на гингивата се смета за *сигнификантен фактор кој влијае на стабилноста на маргиналаната коска околу имплантите. Ако дебелината на ткивото е 2.0*

...ти помалку, се очекува 1.45мм маргинална загуба на коска и покрај евентуалната прекарестална позиција на имплант/абатмен спојот (Linkevicius et al., 2009).

4.4. Индекси PD/GI/PB

Просечната длабочина на периимплантниот сулкус (PD- pocket depth) во испитувањата изнесуваше 1.53мм. Се нотираше минимална гингивална инфламација со индекс 1 (GI- gingival index) само кај 5 импланти, додека не беше забележано крварење при сондирање кај имплантите (PB- probe bleeding).

Испитан е односот помеѓу длабочината на периимплантен сулкус и микробното оптеретување.

$R=0,76$ ($p<0,001$) постои многу јака позитивна корелација.

Импантите кои имаат значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 1,48 милиметра ($B=1,48$)/ $p<0,001$ поголема длабочината на периимплантен сулкус компарирано со имплантите кои имаат оптеретување со микроорганизми во нормални граници.

Испитан е односот помеѓу длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла со вредностите на про-инфламаторните $IL-1\beta$ (R1) цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци по интервенцијата и 12 месеци од протетичкото оптеретување, оптеретување со микроорганизми, како независни варијабли.

$R=0,85$ ($p<0,001$) во испитаниот однос постои многу јака значајна корелација.

Поголемо влијание на длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла имаат вредностите на про-инфламаторните $IL-1\beta$ цитокини 4 месеци по интервенцијата ($B=1,37$)/ $p<0,01$; потоа вредностите на про-инфламаторните $IL-1\beta$ цитокини 12 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-1,29$)/ $p<0,01$; антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=-0,77$)/ $p>0,05$; оптеретувањето со микроорганизми ($Beta=0,65$)/ $p<0,01$; најслабо е влијанието на антиинфламаторните TGF- β цитокини 4 месеци од протетичкото оптеретување ($Beta=0,59$)/ $p>0,05$.

Зголемување на вредностите на $IL-1\beta$ (4 месеци по интервенцијата) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се зголемува за 0.01 мм. ($B=0,01$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите цитокини).

Зголемување на вредностите на $IL-1\beta$ (12 месеци по протетичкото оптеретување) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла

просечно) се намалува за 0.01 мм.($B=-0,01$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на $TGF-\beta$ (12 месеци по протетичкото оптеретување) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се намалува за 0.0001 мм.($B=-0,0001$)/ $p>0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Со секое зголемување на вредностите на $TGF-\beta$ (4 месеци поинтевенција) цитокини за 1 pg/mg., длабочината на периимплантен сулкус како зависна варијабла (просечно) се намалува за 0.00007 мм ($B=0,00007$)/ $p>0,05$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

Имплантите со значајно оптеретување со микроорганизми имаат просечно 1,27 пати поголема длабочината на периимплантен сулкус компарирано со имплантите кои имаат оптеретување со микроорганизми во нормални граници ($B=1,27$)/ $p<0,01$ (при непроменети вредности на останатите параметри).

3.6.1. Клинички наоди при сондирање на имплантите и нивна релевантност

Позицијата на меките ткива околу имплантот треба да обезбеди квази-физиолошко сондирање кон оралната празнина.

Епителиот и зоната на директниот контакт на сврзното ткиво се важни параметри за обезбедување на информации за локализацијата на апикалната екстензија на клетките на епителиот, висината на алвеоларната коска и големината на коска/имплант контактот. Дел од авторите се согласуваат дека е потребна одредена висина на периимплантната мукоза за обезбедување на соодветна епителна и сврзоткивна инсерција (Chou et al., 2004). Ако димензиите на мекото ткиво не се адекватни доаѓа до коскена инерција со цел да се постигне биолошката ширина. Просечните загуби на алвеоларна коска изнесуваат приближно 1.5мм во првата година, додека следните години евидентирани загуби помали од 0.2мм (Chou et al., 2004). Според Adel et al. (1981), Schnitman and Schnitman (1979), вредностите на загуба на маргинална коска во првата година изнесувале од 0.5 до 1.0мм.

Сондирањето на периимплантните ткива и нивното одржување е исклучително зависно од соодветните дијагностички тестови. Клиничките дијагностички тестови треба коректно да ја идентификуваат инфламаторната реакција, дури и во иницијалниот момент. Периодонталните и периимплантните ткива се слични па така постои тенденција за користење на периодонталните параметри при евалуација на клиничкиот статус на околните периимплантни ткива. Според Lang et al. (1994), сондирањето на периимплантниот сулкус претставува добар индикатор за евалуација на статусот на периимплантните ткива.

Должината на периимплантниот сулкус се движи од 2.18 до 2.28мм, додека кај забите изнесувала 1.65-1.82мм според Christensen et al. (1997). Евидентно е дека периимплантниот сулкус со тенденција да биде подолг отколку кај забите. Во компаративната студија на Christensen and Apse (2008) биолошката ширина околу имплантите и забите изнесувала околу 1.5мм. Во истата студија авторите утврдиле длабочина на периимплантен сулкус од 1.8-2.4мм. Друга студија утврдила длабочина на периимплантен сулкус од 0.49мм до 0.5мм припоен епител кај се уште не оптоварени импланти (Cochran et al., 1997).

Christensen et al. (2005) утврдуваат разлики во должината на епителниот припој кај различни типови на имплантни површини (машински обработени со должина на припорен епител од 1.4мм, киселински обработени -1.4мм, оксидирани површини -1.6мм). Авторите препорачуваат дека мазните површини може да дозволат понагласен апикален раст на епителот (epithelial downgrowth). Од друга пак страна Allegrini et al.(2008) не утврдуваат статистички значајни разлики кај различните типови на врагови на импланти (NobelReplace Select Groovy и Replace Select Tapered TiU).

Сондирањето врши дислокација на меките ткива од имплантната површина и врвот на имплантот го достигнува припојниот епител апикално, затоа што поголемиот дел од влакната се наоѓаат непосредно во паралелна насока на имплантната површина и не креираат одреден степен на резистентност карактеристичен за природните заби. Сепак клиничките здрави имплантни ткива имаат поголем степен на резистентност при сондирање во однос на природните заби со периимплантит. Сондирањето претставува основна клиничка процедура за сондирање на периимплантните ткива според Lang et al. (1994), додека Smith and Zarb (1999) сметаат дека сондирањето на периимплантниот сулкус не е добар индикатор за стабилноста на периимплантната коска.

Рентгенското сондирање на денталните импланти е прилично контраверзно и генерално не се препорачува при отсуство на знаци на периимплантна патологија поради одредената крехкост и крварливост на периимплантните ткива како и појавата на крварење при употреба на висок притисок (Gerber et al., 2009). Често е тешко да се одреди длабочината на сондирањето поради одреден дизајн на супраструктурата (на пример предимензионираност) и субингивалните граници на супраструктурата. Природните заби можат да служат како резервоар на бактерии, при што се препорачува да се сондираат најпрво денталните импланти. Сондирањето се препорачува во случаи кога се забележува одредена периимплантна патологија или загуба на маргинална коска.

Според Gargiulo et al. (1961), просечната биолошка ширина кај здравите заби (од базата на сулкусот до алвеоларната коскена ивица) изнесува 2.04мм. Слична хистолошка структура се забележува во периимплантната зона и радиографски кореспондира со периимплантните

костени промени. Сепак димензиите на периимплантната биолошка ширина не можат да се споредат со нивните индивидуални варијации (Hermann et al., 2007).

Варијацијата на коскениот ткиво околу имплантите поседува слични карактеристики како и естествената егзаминација. Според Lang and Lindhe (2003), клиничката егзаминација користи параметри како крварење при сондирање, длабочина на сондирање и супурација. Овие наоди можат да дадат информации за состојбата на периимплантните ткива. При сондирање на имплант опкружен со нездрава мукоза сондата пропаѓа подалеку од сулкусот отколку што пропаѓа кај забите (Schou et al., 2002).

Разликата помеѓу имплантот и абатменот претставува најчесто употребувана референтна точка.

За да се постигне добра здравствена состојба, длабочината на периимплантниот сулкус кај функционално поставени импланти се движи од 2-4мм (Lang et al., 2004). Сондирањето на имплантите често е болно за пациентите и зависи од аплицираниот притисок во тек на сондирањето што го прави терапевтот сензитивен и нереалистичен во оценката. Lang et al. (2004), укажуваат дека периимплантното сондирање треба да се извршува со благ притисок од 0.25 N со цел да се избегне ткивна траума. Lekholm et al. (1986), утврдиле дека присуството на длабоки периимплантни сулкуси/цебови не е асоцирано со акцелерирана губита на маргинална коска.

Клиничките наоди при сондирањето како и радиографското коскено ниво биле споредени со хистолошките наоди на коскениот ниво кај штраф имплантите (Isidor, 1997) при што е утврдено дека радиографски детектираното коскено ниво е за 0.1-0.5мм пократко во однос на хистолошкиот наод, додека соодветната хистолошка вредност за сондирањето била за 1.39 мм повисока.

ЗАКЛУЧОЦИ

Детектирајќи ги дефинираните цели на почетокот на текстот се извлекоа комплексни и кратки заклучоци чиј концепт ќе биде наведен во неколку концизни точки.

1. При евалуацијата на имунолошкиот статус (проинфламаторен и антиинфламаторен цитокински профил) и оптеретувањето со орални микроорганизми на периимплантните ткива, констатиравме статистички високо сигнификантна поврзаност во однос на зададената временска димензија на студијата ("time dependent status"). Водејќи се според сопствените и современите научно-истражувачки трендови при изборот на кандидати за имплантно носена протетичка реставарација треба да се има во предвид и системскиот вирусолошки статус на пациентите.
2. При одредувањето на корелацијата помеѓу имунолошкиот и микробиолошкиот статус со клиничката кондиција на периимплантните ткива, степенот на загуба на периимплантна коска, имплантната стабилност, коскената густина, позицијата на имплантот како и димензиите на имплантите и имплантната површина, детерминиравме статистички сигнификантни релации со сите анализирани категории на параметри. Со цел да се обезбеди што подолг век на имплантно носената протетичка конструкција, при изборот на пациентите, потребно е да се респектираат високо селективни критериуми кои се однесуваат на системските и локалните предуслови за имплантна инсерција. Предоперативната евалуација и менаџмент на состојбата на потпорниот фундамент, респектирањето на хируршките и протетичките протоколи, како и кооперативноста на пациентите за понатамошниот професионален мониторинг ("recall" посети), се наметнуваат како златен стандард кој обезбедува долговечност на комплексните имплантно носени реконструкции.
3. Анализата на цитокинскиот профил придонесува во детектирањето на рани метаболитички и биохемиски лезии на периимплантното ткиво, како и мониторирање на осеоинтеграцискиот процес и одговорот на коската на протетичкото оптеретување. На овие факти се темели и развојот на идни дијагностички биомаркери што ќе овозможат да се мониторира состојбата на периимпантните ткива, кои истовремено ќе учествуваат и во креирање на рани

стратегии за превенција и/или третман на иницијални лезии на истите. Освен како дијагностички биомаркери, цитокините започнуваат да се употребуваат во развојот на високософистицирани имплантни површини со биолошки обвивки кои вршат транспорт-“drug delivery” на микроинкапсулирани биоактивни материјали (контролирано-ослободувачки TGF- β 3) кои ја фаворизираат пролиферацијата, диференцијацијата и миграцијата на хумани мезенхимални стем клетки.

ТЕПАТΥΡΑ

1. Abrahamsson I, Berglundh T, Wennström J, Lindhe J. (1996) The peri-implant hard and soft tissues at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 7: 212-219.
2. Abrahamsson I, Berglundh T. The mucosal barrier following the abutment dis/reconnection: An experimental study in dogs. *J Clin Periodontol* 1997;24:568-72.
3. Abrahamsson, I., Berglundh, T. & Lindhe, J. (1998a) Soft tissue response to plaque formation at different implant systems. A comparative study in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 9: 73-79
4. Abrahamsson, I.; Berglundh, T.; Moon, I.S. & Lindhe, J. (1999). Peri-implant tissues at submerged and non-submerged titanium implants. *J Clin Periodontol*, 26(9): 600-7.
5. Adel R et al. (1981) A 15 year study of osseointegrated implants in the treatment of edentulous jaw. *Int.J.Oral Surg*, 10(6):387-416
6. Adell, R.; Lekholm, U.; Rockler, B. & Branemark, P.I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 10(6): 387-416.
7. Agarwal, S., Baran, C., Piesco, N. P., Quintero, J. C., Langkamp, H. H., Johns, L. P. & Chandra, C. S. (1995) Synthesis of proinflammatory cytokines by human gingival fibroblasts in response to lipopolysaccharides and interleukin-1 beta. *Journal of Periodontal Research* 30, 382-389.
8. Alberts Bruce; Alexander Johnson, Julian Lewis, Martin Raff, Keith Roberts, Peter Walter (2002). *Molecular Biology of the Cell*. New York, NY: Garland Science.
9. Albrektsson T (2001) Is surgical skill more important for clinical success than changes in implant hardware? *Clin Implant Dent Relat Res* 3:174-175
10. Albrektsson T, Isidor F. Consensus report of session IV. In: Lang NP & Karring T. *Proceedings of the 1st European Workshop on Periodontology*. London, PA: Quintessence, 1993, pp 365-369.

11. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. (1986) The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 1:11-25
12. Albrektsson, T. & Wennerberg, A. (2004) Oral implant surfaces: Part 1 – review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *International Journal of Prosthodontics* 17, 536–543.
13. Albrektsson, T., Berglundh, T. & Lindhe, J. (2003). Osseointegration: Historic background and current concepts. *Clinical Periodontology and implant dentistry*. 4th Edition Blackwell. 809-820.
14. Albrektsson, T.; Zarb, G.; Worthington, P. & Eriksson, A.R. (1986). The long-term efficacy of currently used dental implants: A review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 1(1):11-25.
15. Albrektsson, Tomas; Zarb, George A. (1989). *The Branemark osseointegrated implant*. Chicago: Quintessence Pub. Co.
16. Alcoforado, G.A.P., Rams, T.E., Feik, D. & Slots, J. (1990) Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. *Journal de Parodontologie* 10: 11–18.
17. Allegrini Jr S., Allegrini M.R.F., Yoshimoto M., Konig Jr. B., Mai R., FanghAnell J, Gedrange T., (2008) Soft tissue integration in the neck area of titanium implants-an animal trial, *Journal of physiology and pharmacology*, 59, Suppl 5, 117–132
18. Allegrini S Jr, Allegrini MR, Yoshimoto M, Konig B Jr, Mai R, Fanghanel J, Gedrange T.J (2008) Soft tissue integration in the neck area of titanium implants--an animal trial. *Physiol Pharmacol*. 59 Suppl 5:117-32.
19. Allegrini S. Jr, Allegrini M.R.F., Yoshimoto M., Konig B. Jr, Mai R., FanghAnell J., Gedrange T. (2008) Soft tissue integration in the neck area of titanium implants-a animal trial. *J Physiol Pharmacol*. 59 Suppl 5:117-32.
20. Alnaeeli, M., Park, J., Mahamed, D., Penninger, J. M. & Teng, Y. T. (2007) Dendritic cells at the osteo-immune interface: implications for inflammation-induced bone loss. *Journal of Bone and Mineral Research* 22, 775–780.
21. Alves C Jr, Guerra Neto CLB, Morais GHS, da Silva CF, Hajek V. (2006) Nitriding of titanium disks and industrial dental implants using hollow cathode discharge. *Surf Coat Technol* 200:3657–3663.

22. Amano, A., Sharma, A. & Sojar, H. T. (1994) Effects of temperature stress on expression of fimbriae and superoxide dismutase by *Porphyromonas gingivalis*. *Infection and Immunity* 62, 4682-4685.
23. Anderson JM. Inflammation, wound healing, and the foreign body response. (1996) In: Davies JE (ed.) *The bone-biomaterial interface*, Toronto, University of Toronto Press, pp 165-173.
24. Annes J.P., Munger J.S. and Rifkin D.B. (2003). Making sense of latent TGF β activation, *J. Cell Sci.* 116 pp. 217-224.
25. Aparicio C, Lang NP, Rangert B. (2006) Validity and clinical significance of biomechanical testing of implant/bone interface. *Clin Oral Implants Res.* 17 Suppl 2: 2-7
26. Aparicio C. The use of the Periotest value as the initial success criteria of an implant: (1997) 8- year report. *Int J Periodontics Restorative Dent*; 17 :150-161.
27. Aparicio, C.; Perales, P. & Rangert, B. (2001). Tilted implants as an alternative to maxillary sinus grafting: A clinical, radiologic, and periotest study. *Clin Implant Dent Relat Res*, 3(1):39-49. *Appl Osseointegration Res* 1:5-8.
28. Apse P, Ellen RP, Overall CM, Zarb GA. (1989) Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *J Periodont Res.*, 24:96-105.
29. Apse, P., Ellen, R.P., Overall, C.M & Zarb, G.A. (1989) Microbiota and crevicular fluid collagenase activity in the osseointegrated dental implant sulcus: a comparison of sites in edentulous and partially edentulous patients. *Journal of Periodontal Research* 24: 96-105.
30. Aramaki, M., Nagasawa, T., Koseki, T. & Ishikawa, I. (1998) Presence of activated B-1 cells in chronic inflamed gingival tissue. *Journal of Clinical Immunology* 18, 421-429.
31. Araujo MG, Lindhe J. (2005) Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*;32:212-218
32. Arvidson K, Fartash B, Hilliges M, Köndell PA. (1996) Histological characteristics of peri-implant mucosa around Brånemark and single-crystal sapphire implants. *Clin Oral Implants Res*; 7: 1-10.

- Aspenberg P, Antila A, Konttinen Yt (1996) benign response to particles of diamond and BIC:bone chamber studies of new joint replacement coating materials in rabbits. *Biomaterials* 17:245-253
- Assuma, R., Oates, T., Cochran, D., Amar, S. & Graves, D. T. (1998) IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *Journal of Immunology* 160, 403-409.
35. Astrand P, Engquist B, Dahlgren S, Grondahl K, Engquist E, Feldmann H. (2004) Astra Tech and Brånemark System implants: a 5-year prospective study of marginal bone reactions. *Clin Oral Implants Res*;15(4):413-20.
36. Astrand, P.; Engquist, B.; Anzen, B.; Bergendal, T.; Hallman, M.; Karlsson, U.; Kvint, S.; Lysell, L. & Rundcranz, T. (2004). A three-year follow-up report of a comparative study of iti dental implants and branemark system implants in the treatment of the partially edentulous maxilla. *Clin Implant Dent Relat Res*, 6(3):130-41.
37. Auffray, C., Sieweke, M. H. & Geissmann, F. (2009) Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annual Review of Immunology* 27, 669-692.
38. Augthun, M. & Conrads, G. (1997) Microbial findings of peri-implant bone defects. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 12: 106-112.
39. Bahat Oded and Sullivan Richard (2010). Parameters for successful implant integration revisited part1: Immediate loading considered in light of the original prerequisites for osseointegration *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, Volume 12, Issue Supplement s1, pp: e2-e12
40. Bahat Oded and Sullivan Richard (2010). Parameters for successful implant integration revisited part1: Immediate loading considered in light of the original prerequisites for osseointegration *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, Volume 12, Issue Supplement s1, pp: e2-e12
41. Balleri P, Cozzolino A, Ghelli L, Momicchioli G, Varriale A. (2002) Stability measurements of osseointegrated implants using Osstell™ in partially edentulous jaws after 1 year of loading: a pilot study. *Clin Implant Dent Relat Res*. 4:128-32
42. Balleri P, Ferrari M, Veltri M. (2010) One-year outcome of implants strategically placed in the retrocanine bone triangle. *Clin Impl Dent Relat Res*;12(4):324-30.

- Handyopadhyay B, Fan J, Guan S, Li Y, Chen M, Woodley DT, Li W (2006). "A "traffic control" role for TGF beta3: orchestrating dermal and epidermal cell motility during wound healing". *J Cell Biol.* 172 (7): 1093-105.
44. Barksby, H. E., Nile, C. J., Jaedicke, K. M., Taylor, J. J. & Preshaw, P. M. (2009) Differential expression of immunoregulatory genes in monocytes in response to *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli* lipopolysaccharide. *Clinical and Experimental Immunology* 156, 479-487.
45. Bartold PM, Walsh LJ, (2000) Molecular and cell biology of the gingival, *Periodontol* 2000 24:28-55
46. Bartold, P. M. & Narayanan, A. S. (2006) Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontology* 2000 40, 29-49.
47. Bartold, P. M., Cantley, M. D. & Haynes, D. R. (2010) Mechanisms and control of pathologic bone loss in periodontitis. *Periodontology* 2000 53, 55-69.
48. Batge B, Diebold J (1992) Compositional analysis of the collagenous bone matrix .A study on adult normal and osteopenic bone tissue. *Eur J Clin invest* 22:805-812
49. Beklen, A., Sorsa, T. & Kontinen, Y. T. (2009) Toll-like receptors 2 and 5 in human gingival epithelial cells co-operate with T-cell cytokine interleukin-17. *Oral Microbiology and Immunology* 24, 38-42.
50. Belibasakis, G. N., Johansson, A., Wang, Y., Chen, C., Lagergard, T., Kalfas, S. & Lerner, U. H. (2005) Cytokine responses of human gingival fibroblasts to
51. Bensi G, Raugei G, Palla E, Carinci V, Tornese Buonamassa D, Melli M (1987). "Human interleukin-1 beta gene". *Gene* 52 (1): 95-101.
52. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. (2005) The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res* 1991; 2: 81-90. osal repair. *J Physiol Pharmacol* 56: 531-541.
53. Berglundh T, Lindhe J. Dimensions of the peri-implant mucosa. Biologic width revisited. *J Clin Periodontol* 1996;23:971-73.
54. Berglundh T, Lindhe J. The topography of the vascular system in the periodontal and peri-implant tissues. *J Clin Perio* 1994;21:189-93.

55. Berglundh, T., Abrahamsson, I. & Lang, N. (2003). De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. A model in the dog. *Clinical Oral Implant Research*. 14, 251-262.
56. Bernard George W.; Carranza Fermin A.; Jovanovic Sascha A. (1996). "Biological Aspects of Dental Implants". *Clinical periodontology*. Philadelphia: Saunders. p. 687.
57. Bertram J. and Swartz S. (1991). The "Law of bone transformation: a case of crying Wolff?" *Biological Review* 66:245-273
58. Beutler B, Cerami A (1987) Cachectin: More than a tumor necrosis factor. *N Engl J Med*;316:379-385
59. Billiau, A. (1996) Interferon- gamma : biology and role in pathogenesis. *Adv. Immunol.* 62:61.
60. Binon, P.P., Weir, D.J. & Marshall, S.J. (1992) Surface analysis of an original Brånemark implant and three related clones. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 7: 168-175.
61. Birkedal-Hansen H, Butler WT (1977) Proteins of the periodontium. Characterization of the insoluble collagens of bovine dental cementum. *Calcif Tissue Res* 23:39-44
62. Birkedal-Hansen, H. (1993) Role of matrix metalloproteinases in human periodontal diseases. *Journal of Periodontology* 64, 474-484.
63. Bischof M, Nedir R, Szmukler-Moncler S, Bernard J-P, Samson J. (2004) Implant stability measurement of delayed and immediately loaded implants during healing. A clinical RFA study with SLA ITI implants. *Clin Oral Impl Res.* 15: 529-539.
64. Blair HC, Teitelblum SI (1989) Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 245:855-857
65. Blavier L, Delaisse JM (1999) Matrix metalloproteinases are obligatory for the migration of preosteoclasts to the developing marrow cavity of primitive long bones. *J Cell Sci* 108 :3649-3659
66. Blobel GC, Schiemann WP, Lodish HF. (2000). Role of transforming growth factor beta in human disease. *N Engl J Med.* 342(18):1350-8.

67. Blumenfel I, Laufer D, Livne E (1997). Effects of transforming growth factor- β 1 and interleukin-1 α on matrix synthesis in osteoarthritic cartilage of the temporo-mandibular joint in aged mice. *Mechanisms of Ageing and Development*. 95(1-2):101-111
68. Bollen CML., van Steenlerge D. (1997). The influence of abatment surface roughness on plaque accumulation and periimplant mucositis. *Cin oral Implant Res*, 7:201-211
69. Bosshardt DD, Lang NP. 2005. The junctional epithelium: From health to disease. *J Dent Res* 84:9-20.
70. Botos Spyros, Hoda Yousef, Zweig Barry, Flinton Robert, Weiner Saul (2011)The Effects of Laser Microtexturing of the Dental Implant Collar on Crestal Bone Levels and Peri-implant Health, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* , 26(3):492-498
71. Brånemark PI (1983). "Osseointegration and its experimental background". *The Journal of Prosthetic Dentistry* 50 (3): 399-410
72. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. 1969. Intraosseous anchorage of dental prosthesis. I: Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg* 3(2):81-100.
73. Branemark PI, Hansson BO, Adell R (1997) Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from 10year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl*, 16:1-132
74. Brånemark PI, Hansson BO, et al. 1977. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg (Suppl)* 16:1-132.
75. Branemark, P. I.; Adell, R.; Breine, U.; Hansson, B.O.; Lindstrom, J. & Ohlsson, A. (1969).
76. Brånemark, Per-Ingvar; Zarb, George Albert; Albrektsson, Tomas (1985). *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry*. Chicago: Quintessence.
77. Brocard, D.; Barthet, P.; Baysse, E.; Duffort, J. F.; Eller, P.; Justumus, P.; Marin, P.; Oscaby, F.; Simonet, T.; Benque, E. & Brunel, G.(2000). A multicenter report on 1,022 consecutively placed ITI implants: A 7-year longitudinal study. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(5):691-700.

78. Bronner F., Carson MC., Rubin J, Bone resorption, 2005, London
79. Bronner F., Carson MC., Rubin J, Bone resorption, 2005, London, Springer
80. Brook, I., Foote, P.A. & Slots, J. (1997) Immune response to *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia* and other anaerobes in children with acute tonsillitis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 39: 763-769.
81. Brunski, J. B. (1993). Avoid pitfalls of overloading and micromotion of intraosseous implants. *Dent Implantol Update*, 4(10):77-81.
82. Buser D, Brogini N, Wieland M, Schenk RK, Denzer AJ, Cochran DL, Hoffmann B, Lussi A, Steinemann SG. 2004. Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 83(7):529-533.
83. Buser D, Mericske-Stern R, Bernard JP, et al. (1997) Longterm evaluation of non-submerged ITI implants. Part 1: 8-year life table analysis of a prospective multi-center study with 2359 implants. *Clin Oral Implants Res*; 8:161-172.
84. Buser D, Weber HP, Donath K, Fiorellini JP, Paquette DW, Williams RC. (1992) Soft tissue reactions to non-submerged unloaded titanium implants in beagle dogs. *J Periodontol* 63: 225-235.
85. Calandriello, R. & Tomatis, M. (2005). Simplified treatment of the atrophic posterior maxilla via immediate/early function and tilted implants: A prospective 1-year clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*, vol. 7 Suppl 1, pp. S1-12.
86. Calandriello, R.; Tomatis, M. & Rangert, B. (2003). Immediate functional loading of branemark system implants with enhanced initial stability: A prospective 1- to 2- year clinical and radiographic study. *Clin Implant Dent Relat Res*, vol. 5 Suppl 1, pp. 10-20.
87. Callan DP, Cobb CM, Williams KB. (2005) DNA probe identification of bacteria colonizing internal-surfaces of the implant-abutment interface: A preliminary study. *J Periodontol*;76:115-120.
88. Canullo Luigi, Iannello Giuliano, Gotz Werner (2011) The influence of bone patterns on periimplant bone loss: Preliminary report from a 3 year randomized clinical and histologic trial in patients treated with implants restored with matching diameter or platform switched concept, *The International Journal of Oral and Maxillofacial Implants*, 26(3) :618-630

- Cardaropoli, G., Araujo, M. & Lindhe, J. (2003) Dynamics of bone tissue formation in tooth extraction sites. An experimental study in dogs. *Journal of Clinical Periodontology* 31, 135-139.
90. Cardaropoli, G.; Wennstrom, J.L. & Lekholm, U. (2003). Peri-implant bone alterations in relation to inter-unit distances. A 3-year retrospective study. *Clin Oral Implants Res*, 14(4): 430-6.
91. Carter DR, Giori NJ. 1991. Effect of mechanical stress on tissue differentiation in the bony implant bed. In: *The Bone-Biomaterial Interface*. JE Davies (ed.) Toronto: University of Toronto Press. 367-376
92. Cawley P, Adams RD. Vibration Techniques. In: Summerscales J. *Non-Destructive Testing of Fibre-Reinforced Plastics Composites*. New York :Elsevier Applied Science. 1987:151
93. Chae, H. J., Byun, J. O., Chae, S. W., Kim, H. M., Choi, H. I., Pae, H. O., Chung, H. T. & Kim, H. R. (2005) p38 MAPK and NF-kappaB on IL-6 release in human gingival fibroblasts. *Immunopharmacology and Immunotoxicology* 27, 631-646.
94. Chang, M. & Wennstrom, J. L. (2010). Bone alterations at implant-supported FPDs in relation to inter-unit distances: A 5-year radiographic study'. *Clin Oral Implants Res*, 21(7):735-40.
95. Cheifetz S, Andres JL and Massague J. (1988). "The transforming growth factor-beta receptor type III is a membrane proteoglycan." *J. Biol. Chem.* 263 (32): 16984-16991.
96. Chen W, Oh S, Ong AP, et al. (2007) Antibacterial and osteogenic properties of silver-containing hydroxyapatite coatings produced using a sol gel process. *J Biomed Mater Res A* ;82:899-906.
97. Chen, C., Coats, S. R., Bumgarner, R. E. & Darveau, R. P. (2007) Hierarchical gene expression profiles of HUVEC stimulated by different lipid A structures obtained from *Porphyromonas gingivalis* and *Escherichia coli*. *Cellular Microbiology* 9, 1028-1038.
98. Cheng H, Cenciarelli C, Shao Z, Vidal M, Parks WP, Pagano M, Cheng-Mayer C. (2001) Human T cell leukemia virus type 1 Tax associates with a molecular chaperone

complex containing hTid-1 and Hsp70. *Curr Biol.* 13;11(22):1771-5

99. Choi BH (2000) Periodontal ligament formation around titanium implants using cultured periodontal ligament cells, a pilot study. *Int J Oral Maxillofacial Implants* 15:193-196
100. Chou CT, Morris HF, Ochi S, Walker L, DesRosiers D. (2004) AICRG, Part II: Crestal bone loss associated with the Ankylos implant: loading to 36 months. *J Oral Implantol* 30: 134-143.
101. Chou CT, Morris HF, Ochi S, Walker L, DesRosiers D. (2004) AICRG, Part II: Crestal bone loss associated with the Ankylos implant: loading to 36 months. *J Oral Implantol*; 30: 134-143.
102. Christensen MM, Joss A, Lang NP. (1997) Reproducibility of automated periodontal probing around teeth and osseointegrated oral implants. *Clin Oral Implants Res*; 8: 455-464.
103. Ciantar, M., Gilthorpe, M. S., Hurel, S. J., Newman, H. N., Wilson, M. & Spratt, D. A. (2005) *Capnocytophaga* spp. in periodontitis patients manifesting diabetes mellitus. *Journal of Periodontology* 76, 194-203.
104. Clark BD, Collins KL, Gandy MS, Webb AC, Auron PE (1986). "Genomic sequence for human prointerleukin 1 beta: possible evolution from a reverse transcribed prointerleukin 1 alpha gene". *Nucleic Acids Res* 14 (20): 7897-1914.
105. Clark DA, Coker R (1998). "Transforming growth factor-beta (TGF-beta)". *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 30 (3): 293-8.
106. Clark Paul, Maioli Eduardo (2008) Porous implants as drug delivery vehicles to augment host tissue integration, *The FASEB Journal* 22:1684-1693
107. Cochran DL, Hermann JS, Schenk RK, Higginbottom FL, Buser D. (1997) Biologic width around titanium implants. A histometric analysis of the implanto-gingival junction around unloaded and loaded nonsubmerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*; 68: 186-198.
108. Communicable Disease Management Protocol, Cytomegalovirus infection, Communicable Disease Control Unit, Manitoba Public Health, November 2001

- Cooper F. Lyndon (2007) The immediate loading of dental implants. *Journal of Oral Implants Research* 28(4):216-25.
- Cooper L, Felton DA, Kugelberg CF, Ellner S, Chaffee N, Molina AL, et al. (2001) A multicenter 12-month evaluation of single-tooth implants restored 3 weeks after 1-stage surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants*;16(2):182-92
- Cooper LF, Zhou Y, Takebe J, Guo J, Abron A, Holmén A, Ellingsen JE. 2006. Fluoride modification effects on osteoblast behavior and bone formation at TiO₂ grit-blasted c.p. titanium endosseous implants. *Biomaterials* 27:926-936.
- Cornelissen M, Cornelissen P, Van der Perre G, Christensen AB, Ammitzboll F, Dyrbye C. (1987) Assessment of tibial stiffness by vibration testing in situ—III. Sensitivity of different modes and interpretation of vibration measurements. *J Biomech.* 20: 333-342
13. Couper, K. N., Blount, D. G. & Riley, E. M. (2008) IL-10: the master regulator of immunity to infection. *Journal of Immunology* 180, 5771-5777.
14. Cox, S. W., Eley, B. M., Kiili, M., Asikainen, A., Tervahartiala, T. & Sorsa, T. (2006) Collagen degradation by interleukin-1beta-stimulated gingival fibroblasts is accompanied by release and activation of multiple matrix metalloproteinases and cysteine proteinases. *Oral Diseases* 12, 34-40.
15. Czesnikiewicz-Guzik M, Konturek SJ, Loster B, Wisniewska G, Majewski S. (2007) Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. *J Physiol Pharmacol*; 58: 5-19.
116. da Cunha, A. et al. (1993) Glial cell specific mechanisms of TGF- β 1 induction by IL-1 in cerebral cortex. *J. Neuroimmunol.* 42:71.
117. Danser, M.M., Van Winkelhoff, A.J., de Graaf, J., Loos, B.G. & Van der Velden, U. (1994) Short-term effect of full-mouth extraction on periodontal pathogens colonizing the oral mucous membranes. *Journal of Clinical Periodontology* 21: 484-489.
118. Daopin S, Piez K, Ogawa Y, Davies D (1992). "Crystal structure of transforming growth factor-beta 2: an unusual fold for the superfamily". *Science* 257 (5068): 369-73.
119. Darveau, R. P. (2009) Innate immunity and homeostasis in the periodontium. In: Henderson, B., Curtis, M. A., Seymour, R. & Donos, N. (eds). *Periodontal Medicine and Systems Biology*, pp. 263-277. Oxford, UK: Wiley-Blackwell.

120. Davies, J. (1998). Mechanisms of endosseous integration. *International Journal of Prosthodontics*. 11, 391-401.
121. Delima, A. J., Oates, T., Assuma, R., Schwartz, Z., Cochran, D., Amar, S. & Graves, D. T. (2001) Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) and tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *Journal of Clinical Dental and Maxillofacial Journal* 2007;4:S1:28.
122. Dental and Maxillofacial Journal 2007;4:S1:28.
123. Dental Implants: Benefit and Risk. NIH Consensus Statement 1987, 1:13-19
124. Dinarello CA (1991). IL-1 and IL-1 antagonism. *Blood*; 12:404-409.
125. Dinarello CA, Wolff SM (1993). The role of interleukin-1 in disease. *N Engl J Med* 328:106-113.
126. Dixon, D. R., Bainbridge, B. W. & Darveau, R. P. (2004) Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology* 2000 35, 53-74.
127. Dodds, R.A. et al. (1994) The expression of mRNA for IL1 α , IL6 and TGF β ₁ in developing human bone and cartilage *J. Histochem. Cytochem.* 42:733.
128. Dongari-Bagtzoglou, A. I. & Ebersole, J. L. (1998) Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis. *Journal of Periodontology* 69, 899-910.
129. Donovan, R.; Fetner, A.; Koutouzis, T. & Lundgren, T. (2010) Crestal bone changes around implants with reduced abutment diameter placed non-submerged and at subcrestal positions: A 1-year radiographic evaluation. *J Periodontol*, 81(3):428-34
130. Drake FH, Dodds RA, James IE (1996) Cathepsin K, but not cathepsin B, L or S, is abundantly expressed in human osteoclasts. *J Biol Chem* 275:12511-12516
131. Dubois, C. M., Laprise, M. H., Blanchette, F., Gentry, L. E., Leduc, R. (1995) Processing of transforming growth factor β 1 precursor by human furin convertase *J. Biol. Chem.* 270:10618-10624
132. Dula K, Mini R (2001) The radiographic assessment of implant patients, decision-making criteria. *Int J Oral Maxillofac Implants* 16:80-89

133. Edgerton M, Levine MJ (1993) Biocompatibility. Its future in prosthodontic research. *J Prosthot Dental* 69:406-415
134. El Askary Abd El Salam (2007). *Fundamentals of esthetic implant dentistry*. United Kingdom. Blackwell Publishing Company.
135. Elkhoury JS, McGlumphy EA, Tatakis DN, Beck FM. 2005. Clinical parameters associated with success and failure of single-tooth titanium plasma-sprayed cylindrical implants under stricter criteria: A 5-year retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20:687-694.
136. Emrani J, Chee W, Slots J. (2009) Bacterial colonization of oral implants from non-dental sources. *Clin Implant Dent Relat Res*. 11(2):106-12.
137. Engquist B, Bergendal T, Kallus T (1988) A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 3 :129-134
138. Entrez Gene (2007). "TGFBR2 transforming growth factor, beta receptor II" (Entrez gene entry). NCBI. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/> Retrieved January 11, 2007.
139. Ericsson I, Persson LG, Berglundh T, et al. (1995) Different types of inflammatory reactions in periimplant soft tissues. *J Clin Periodontol*;22:255-261.
140. Ericsson, I., Berglundh, T., Marinello, C., Liljenberg, B. & Lindhe, J. (1992) Long-standing plaque and gingivitis at implants and teeth in the dog. *Clinical Oral Implants Research* 3: 99-103.
141. Eskan, M. A., Hajishengallis, G. & Kinane, D. F. (2007) Differential activation of human gingival epithelial cells and monocytes by *Porphyromonas gingivalis* fimbriae. *Infection and Immunity* 75, 892-898.
142. Esposito M, Ekstubb A, Grondahl K. 1993. Radiological evaluation of marginal bone loss at tooth surfaces facing single Brånemark implants. *Clin Oral Implants Res* 4:151-157.
143. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants (I) success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 106:527-551

144. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. (1998) Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 106: 527-51.
145. Esposito, M., Hirsch, J., Lekholm, U. & Thomsen, P.(1999) Differential diagnosis and treatment strategies for biologic complications and failing oral implants: a review of the literature. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 14: 473-490.
146. Esposito, M.; Hirsch, J. M.; Lekholm, U. & Thomsen, P. (1998). Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (i). Success criteria and epidemiology'. *Eur J Oral Sci*, 106(1):527-51.
147. Fan, J. et al. (1996) Regulation of insulin-like growth factor mRNA and peptide like and IGF binding proteins bu IL-1. *Am. J. Physiol.* 270:R621.
148. Faveri, M., Figuciredo, L. C., Duarte, P. M., Mestnik, M. J., Mayer, M. P. A. & Feres, M. (2009) Microbiological profile of untreated subjects with localized aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 36, 739-749
149. Ferreira B. Sammuel, Trombone F. Paula Ana, Repeke E. Carlos, Cardoso R. Cristina, Santos F. Carlos, Trevilatto Paula Cristina, Ávila-Campos J. Mario, Campanelli Ana Paula, Silva S. João, Garlet P. Gustavo (2008) IL1 β +3954SNP and red complex periodontopathogenes independent and additivly modulate the levels of IL-1 β in diseased periodontal tissues,*Infect.Immunol*
150. Ferreira, S. D.; Silva, G. L.; Cortelli, J. R.; Costa, J. E. & Costa ,F. O.(2006). Prevalence and risk variables for peri-implant disease in brazilian subjects. *J Clin Periodontol*, 33(12):929-35.
151. Fiorellini, J. P. & Nevins, M. L. (2003). Localized ridge augmentation/preservation. A systematic review. *Ann Periodontol*, 8(1): 321-7.
152. Flaumenhaft R, Abe M, Mignatti P, Rifkin D (1992) Basic fibroblast TGF- β induced activation of latent TGF- β in endothelial cells.Regulation of plasminogen activator activit.*J Cell Biol* 118:901-909
153. Fletcher, J., Reddi, K., Poole, S., Nair, S., Henderson, B., Tabona, P. & Wilson, M. (1997) Interactions between periodontopathogenic bacteria and cytokines. *Journal of Periodontal Research* 32, 200-205.

154. Franchi, L., Park, J. H., Shaw, M. H., Marina-Garcia, N., Chen, G., Kim, Y. G. & Nunez, G. (2008) Intracellular NOD-like receptors in innate immunity, infection and disease. *Cellular Microbiology* 10, 1-8.
155. Friberg B, Gröndahl K, Lekholm U, Brånemark PI. (2000) Long-term follow-up of severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Brånemark implants. *Clin Implant Dent Relat Res*; 2: 184-189.
156. Friberg B, Gröndahl K, Lekholm U, Brånemark PI. 2000. Long-term follow-up of severely atrophic edentulous mandibles reconstructed with short Brånemark implants. *Clin Implant Dent Relat Res* 2:184-189.
157. Friberg B, Sennerby L, Linden B, Gröndahl K, Lekholm U. 1999. Stability measurements of one-stage Brånemark implants during healing in mandibles. A clinical resonance frequency study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28:266-272.
158. Friberg B, Sennerby L, Meredith N, Lekholm U. (1999) A comparison between cutting torque and resonance frequency measurements of maxillary implants. A 20-month clinical study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 28: 297-303.
159. Frost H.M. (1983). A determinant of bone architecture: the minimum effective strain. *Clinical Orthopaedics* 175:286-292
160. Fu Jia-Hui, Lee Angie, Wang Hom-Lay (2011) Influence of Tissue Biotype on Implant Esthetics, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26(3) 499- 508
161. Furst MM, Salvi G, Lang NP, Persson R. (2007) Bacterial colonization immediately after installation of oral titanium implants. *Clin Oral Implants Res*;18:501-508.
162. Gaffen, S. L. & Hajishengallis, G. (2008) A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *Journal of Dental Research* 87, 817-828.
163. Gailit J, Clark Ra. (1994) Wound repair in the context of extracellular matrix. *Curr Opin Cell Biol* 6:717-725
164. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B. (1961) Dimensions and relations of dentogingival junction in humans. *J Periodontol* 32:261-267

165. Gargiulo AW, Wentz FM, Orban B.(1961) Dimensions and relations of the dentogingival junction in humans. *J Periodontol.*;32:111-119.
166. Garlet, G. P., Martins, W. Jr., Fonseca, B. A., Ferreira, B. R. & Silva, J. S. (2004) Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 31, 671–679.
167. Gastaldo JF, Cury PF, Sendyk WR. 2004.Effect of the vertical and horizontal distances between adjacent implants and between a tooth and an implant on the incidence of interproximal papilla. *J Periodontol* 75(9):1242–1246.
168. Gatewood RR., Cobb Cm., Killooy WJ. (1993) Microbial colonization on natural tooth structure compared with smooth and plasma sprayed dental implant surfaces. *Clin Oral Implants Res.*4:53-64
169. Geckili Onur, Bilhan Hakan, Mumcu Emre, Bilgin Tayfun (2011) Three-year Radiologic Follow-up of Marginal Bone Loss Around Titanium Dioxide Grit-Blasted Dental Implants With and Without Fluoride Treatment, *The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 26(2): 319-324
170. Gedrange T, Boening K, Harzer W. (2006) Orthodontic implants as anchorage appliances for unilateral mesialization: a case report. *Quintessence Int* 37: 485-491.
171. Gemmell, C. & Park,J.(2000).Initial blood interactions with endosseous implant materials.*BoneEngineering*.1st edn.Toronto:Em Squared Incorporated,108-117.
172. Gemmell, E. & Seymour, G. J. (1993) Interleukin 1, interleukin 6 and transforming growth factor-beta production by human gingival mononuclear cells following stimulation with *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum*. *Journal of Periodontal Research* 28, 122–129.
173. Gemmell, E. & Seymour, G. J. (1998) Cytokine profiles of cells extracted from humans with periodontal diseases. *Journal of Dental Research* 77, 16–26.
174. Gemmell, E., Yamazaki, K. & Seymour, G. J. (2007) The role of T-cells in periodontal disease: homeostasis and autoimmunity. *Periodontology* 2000 43, 14–40.

175. George, K., Zafiroopoulos, G.G., Murat, Y., Spiekermann, H. & Nisengard, R.J. (1994) Clinical and microbiological status of osseointegrated implants. *Journal of Periodontology* 65: 766-770.
176. Gerber C, Hardt N, Von Arx T. (2002) Esthetic plus-ITI-Implantate (TPS): Eine prospective klinische Studie. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.*;113:12-19.
177. Gerber JA, Tan WC, Balmer TE, Salvi GE, Lang NP. (2009). Bleeding on probing and pocket probing depth in relation to probing pressure and mucosal health around oral implants. *Clin Oral Impl Res.* 20:75-78.
178. Gilbert K, Thoman M, Bauche K, Pham T, Weigle W (1997). "Transforming growth factor-beta 1 induces antigen-specific unresponsiveness in naive T cells". *Immunol Invest* 26 (4): 459-72.
179. Gittelsohn GL (2002) Vertical dimension of occlusion in implant dentistry significance and approach. *Implant Dent* 11:33-40
180. Glauser R, Schunbach P, Gottlow J, Hämmerle CH. (2005) Periimplant soft tissue barrier at experimental one-piece mini-implants with different surface topography in humans: a light-microscopic overview and histometric analysis. *Clin Implants Dent Relat Res*; 7: 44-51
181. Gleizes PE, Munger JS, Nunes I et al. (1997) TGF- β latency: Biological significance and mechanisms of activation. *Stem cells* 15:190-197
182. Golub LM, Schneir M, Ramamurthy NS (1978) Enhanced collagenase activity in diabetic rat gingival. *In vitro and in vivo evidence.*
183. Gonzales-Hernandez, J.A. et al. (1995) IL-6 mRNA expression in human adrenal gland in vivo: new clue to a paracrine or autocrine regulation of adrenal function. *Clin. Exp. Immunol.* 99:137.
184. Goodnow, C. C., Vinuesa, C. G., Randall, K. L., Mackay, F. & Brink, R. (2010) Control systems and decision making for antibody production. *Nature Immunology* 11, 681-688.
185. Graves, D. T. & Cochran, D. (2003) The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *Journal of Periodontology* 74, 391-401.
186. Graves, D. T., Delima, A. J., Assuma, R., Amar, S., Oates, T. & Cochran, D. (1998) Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory

- cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *Journal of Periodontology* 69, 1419-1425.
187. Gross J, Harper E, Harris ED (1974) Animal collagenases: specific city of action and structures of the substrate cleavage site. *Biochem Biophys Res Commun* 61:605-612
 188. Grzelak I, Olszewski WL, Rowinski W (1989). Blood mononuclear cell production of IL-1 and IL-2 following moderate surgical trauma. *Eur Surg Res*;21:114-122
 189. Haffajee, A. D., Socransky, S. S., Smith, C., Dibart, S. & Goodson, J. M. (1992) Subgingival temperature (III). Relation to microbial counts. *Journal of Clinical Periodontology* 19, 417-422.
 190. Hajishengallis, G. (2009a) *Porphyromonas gingivalis*- host interactions: open war or intelligent guerilla tactics? *Microbes and Infection* 11, 637-645.
 191. Hajishengallis, G., Sojar, H., Genco, R. J. & DeNardin, E. (2004) Intracellular signaling and cytokine induction upon interactions of *Porphyromonas gingivalis* fimbriae with pattern-recognition receptors. *Immunological Investigations* 33, 157-172.
 192. Hall J, Lausmaa J. 2000. Properties of a new porous oxide surface on titanium implants. *Applied Osseointegration Research* 1: 5-8.
 193. Hammerle, C. H. & Cochran, D. L. (2008). The influence of non-matching implant and abutment diameters on radiographic crestal bone levels in dogs. *J Periodontol*, 79(2):260-70.
 194. Hammerle, H. (2003). Immediate occlusal loading of branemark tiunite implants placed predominantly in soft bone: 1-year results of a prospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res*, vol.5 Suppl 1, pp. 47-56.
 195. Hanahan D, Weinberg RA . (2000) The Hallmarks of Cancer, *Cell*, 100 :57-70
 196. Handfield, M., Baker, H. V. & Lamont, R. J. (2008) Beyond good and evil in the oral cavity: insights into host-microbe relationships derived from transcriptional profiling of gingival cells. *Journal of Dental Research* 87, 203-223.
 197. Hänggi Michael P., Hänggi Daniel C., Schoolfield John D., Meyer Jürg, David L., and Cochran Joachim S. Hermann, (2005) Crestal Bone Changes Around Titanium Implants. Part I: A Retrospective Radiographic Evaluation in Humans, *J Periodontol* 76(5): 791-802

198. Hansson S. 1999. The implant neck: Smooth or provided with retention elements-a biomechanical approach. *Clin Oral Implants Res* 10:394-405.
199. Hansson S. The implant neck: Smooth or provided with retention elements. A biochemical approach. *Clin Oral Implants Res* 1999;10:394-405.
200. Hardt, C. R.; Grondahl, K.; Lekholm, U. & Wennstrom, J. L. (2002). Outcome of implanttherapy in relation to experienced loss of periodontal bone support: A retrospective 5- year study. *Clin Oral Implants Res*, 13 (5): 488-94.
201. Harrington DJ (1996) Bacterial collagenases and collagen-degrading enzymes and their potential role in human disease. *Infect Immun* 64:1885-1891
202. Hasegawa, T., Yoshimura, Y., Kikuri, T., Yawaka, Y., Takeyama, S., Matsumoto, A., Oguchi, H. & Shirakawa, T. (2002) Expression of receptor activator of NF-kappa B ligand and osteoprotegerin in culture of human periodontal ligament cells. *Journal of Periodontal Research* 37, 405-411.
203. Hatley CL, Cameron SM, Cuenin MF, Parker MH, Tompson SH, Harvey SB. 2001. The effect of dental implant spacing on periimplant bone using the rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) tibia model. *J Prosthodont* 10:154-159.
204. Hatley, C. L.; Cameron, S. M.; Cuenin, M. F.; Parker, M. H.; Thompson, S. H. & Harvey, Henderson, B. & Wilson, M. (1998) Commensal communism and the oral cavity. *Journal of Dental Research* 77, 1674-1683.
205. Hatley CL, Cameron SM, Cuenin MF, Parker MH, Thompson SH, Harvey SB. (2001). The effect of dental implant spacing on peri-implant bone using the rabbit (*oryctolagus cuniculus*) tibia model. *J Prosthodont*, 10(3):154-9.
206. Hermann Frederic, Lerner Henriette and Palti Ady (2007) Factors influencing the preservation of the periimplant marginal bone, *Implant Dentistry*, 16 (2):1-10
207. Hermann JS, Buser D, Schenk RK, Schoolfield JD, Cochran DL. (2001) Biologic width around one- and two-piece titanium implants. *Clin Oral Implants Res*; 12: 559-571.
208. Hermann, J. S.; Schoolfield, J. D.; Schenk, R. K.; Buser, D. & Cochran, D. L. (2001). Influence of the size of the microgap on crestal bone changes around titanium implants. A histometric evaluation of unloaded non-submerged implants in the canine mandible. *J Periodontol*, 72(10):1372-83.

209. Herpin A, Lelong C, Favrel P (2004). "Transforming growth factor-beta-related proteins: an ancestral and widespread superfamily of cytokines in metazoans". *Dev Comp Immunol* 28 (5): 461-85.
210. Hobkirk John, Watston Roser, Searson Loyd(2003). *Introducing dental implants*.Churchill Livingston
211. Holliday LS, Welgus HG, Fuszar CJ (1997) Initiation of osteoclast bone resorption by intestinal collagenase.*J Biol Chem* 272:22053-22058
212. Holliday LS, Welgus HG, Fuszar CJ (1997) Initiation of osteoclast bone resorption by intestinal collagenase.*J Biol Chem* 272:22053-22058
213. Holliday LS, Welgus HG, Fuszar CJ (1997) Initiation of osteoclast bone resorption by intestinal collagenase.*J Biol Chem* 272:22053-22058
214. Holtrop, M. E. and G. J. King (1977) . "The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications". *Clin Orthop Relat Res* 123
215. Holtrop, M. E. and G. J. King (1977). "The ultrastructure of the osteoclast and its functional implications". *Clin Orthop Relat Res* 123 (123): 177-196.
216. Hooper, L. V. (2009) Do symbiotic bacteria subvert host immunity? *Nature Reviews in Microbiology* 7, 367-374.
217. Hoshaw SJ, Brunki JB, Cochran GVD. (1994) Mechanical loading of Branemark implants affects interfacial bone modeling and remodeling. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 9:345-360.
218. Howells, G. L. (1995) Cytokine networks in destructive periodontal disease. *Oral Diseases* 1, 266-270.
219. Huang, G. T., Kim, D., Lee, J. K., Kuramitsu, H. K. & Haake, S. K. (2001) Interleukin-8 and intercellular adhesion molecule 1 regulation in oral epithelial cells by selected periodontal bacteria: multiple effects of *Porphyromonas gingivalis* via antagonistic mechanisms. *Infection and Immunity* 69, 1364-1372.
220. Huang, J. et al. (1997) Recruitment of IRAK to the interleukin 1 receptor complex requires interleukin 1 receptor accessory protein.*Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94:12829.

221. Hugson A, Laurell L (2000) A prospective longitudinal study on periodontal bone height changes in a Swedish population, *J Clin Periodontol* 27:665-674
222. Hürzeler Markus, Fickl Stefan, Zuhr Otto and Wachtel C. Hannes (2007). Peri-Implant Bone Level Around Implants With Platform-Switched Abutments: Preliminary Data From a Prospective Study, *J Oral Maxillofac Surg.* 65:33-39, Suppl 1
223. Iacono VJ, Committee of Research, Science and Therapy, The American Academy of Periodontology (2000) Dental Implants in periodontal therapy, *J Periodontal Therapy* 71:1934-1942
224. Irwin, C. R., Myrillas, T. T., Traynor, P., Leadbetter, N. & Cawston, T. E. (2002) The role of soluble interleukin (IL)-6 receptor in mediating the effects of IL-6 on matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 expression by gingival fibroblasts. *Journal of Periodontology* 73, 741-747.
225. Ishihara, Y., Zhang, J. B., Fakher, M., Best, A. M., Schenkein, H. A., Barbour, S. E. & Tew, J. G. (2001) Non-redundant roles for interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta in regulating human IgG2. *Journal of Periodontology* 72, 1332-1339.
226. Isidor F. Clinical probing and radiographic assessment in relation to the histologic bone level at oral implants in monkeys. (1997) *Clin Oral Impl Res*; 8: 255-264.
227. Ito, H., Honda, T., Domon, H., Oda, T., Okui, T., Amanuma, R., Nakajima, T. & Yamazaki, K. (2005) Gene expression analysis of the CD4+ T-cell clones derived from gingival tissues of periodontitis patients. *Oral Microbiology and Immunology* 20, 382-386.
228. Itoh F, Asao H, Sugamura K, Heldin CH, ten Dijke P, Itoh S (2001). "Promoting bone morphogenetic protein signaling through negative regulation of inhibitory Smads". *Embo J.* 20 (15): 4132-42.
229. Ivanoff C.J., Widmark G., Hallgren C., Sennerby L., Wennerberg A. (2001). Histologic evaluation of bone integrated TiO2 blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clinical oral Implants Research*, 12:128-134
230. Ivanoff CJ, Hallgren C, Widmark G, Sennerby L, Wennerberg A. 2001. Histologic evaluation of the bone integration of TiO2 blasted and turned titanium microimplants in humans. *Clin Oral Implants Res* 12(2):128-134.

231. Iwasaki, A. & Medzhitov, R. (2010) Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. *Science* 327, 291–295.
232. Jain, S. & Darveau, R. P. (2010) Contribution of *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide to periodontitis. *Periodontology* 2000 54, 53–70.
233. James, J. A., Poulton, K. V., Haworth, S. E., Payne, D., McKay, I. J., Clarke, F. M., Hughes, F. J. & Linden, G. J. (2007) Polymorphisms of TLR4 but not CD14 are associated with a decreased risk of aggressive periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 34, 111–117.
234. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Camargo P, Kenney B. (2011) Prevalence of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival plaque at peri-implantitis, mucositis and healthy sites. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 40(3):271-6.
235. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Milinkovic I, Kenney B. (2011) Correlation between different genotypes of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus and peri-implant tissue status. *Aust Dent J.* Dec 56(4):382-8
236. Jansen, V.K., Conrads, G. & Richter, E.-J. (1997) Microbial leakage and marginal fit of the implant-abutment interface. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 12: 527–540.
237. Jiang, D., Liang, J., Fan, J., Yu, S., Chen, S., Luo, Y., Prestwich, G. D., Mascarenhas, M. M., Garg, H. G., Quinn, D. A., Homer, R. J., Goldstein, D. R., Bucala, R., Lee, P. J., Medzhitov, R. & Noble, P. W. (2005) Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan. *Nature Medicine* 11, 1173–1179.
238. Jilin Cheng, Qingen Ke, Zhuang Jin, Haibin Wang, Olivier Kocher, James P. Morgan, Jielin Zhang, Clyde S. Crumpacker (2009) Cytomegalovirus Infection Causes an Increase of Arterial Blood Pressure, *PLoS Pathogens*, 5(5): e1000427.
239. Jilka RL, Weinstein RS., Bellido T., Parfitt AM., Manolagas SC(1998) Osteoblast programmed cell death (apoptosis) modulation by growth factors and cytokines. *J Bone Miner Res* 13:793-802
240. Jokhi, P.P. et al. (1997) Cytokine production and cytokine receptor expression by cells of the human first trimester placental-uterine interface. *Cytokine* 9:126.

241. Josefowicz, S. Z. & Rudensky, A. (2009) Control of regulatory T cell lineage commitment and maintenance. *Immunity* 30, 616–625.
242. Kaartinen V, Voncken J, Shuler C, Warburton D, Bu D, Heisterkamp N, Groffen J (1995). "Abnormal lung development and cleft palate in mice lacking TGF-beta 3 indicates defects of epithelial-mesenchymal interaction". *Nat Genet* 11 (4): 415–21.
243. Kan JY, Rungcharassaeng K, Kois JC. Dimensions of periimplant mucosa—an evaluation of maxillary anterior single implants in humans. *J Periodontol* 2003;74:557-62.
244. Kaneda, T., Nojima, T., Nakagawa, M., Ogasawara, A., Kaneko, H., Sato, T., Mano, H., Kumegawa, M. & Hakeda, Y. (2000). Endogenous production of TGF-beta is essential for osteoclastogenesis induced by a combination of receptor activator of NF-kappa B ligand and macrophage-colony-stimulating factor. *Journal of Immunology* 165, 4254–4263.
245. Karoussis, I. K.; Muller, S.; Salvi, G. E.; Heitz-Mayfield, L. J.; Bragger, U. & Lang, N. P. (2004), Association between periodontal and peri-implant conditions: A 10-year prospective study. *Clin Oral Implants Res*, 15(1):1-7.
246. Karoussis, I. K.; Salvi, G. E.; Heitz-Mayfield, L. J.; Bragger, U.; Hammerle, C. H. & Lang, N. P. (2003). Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: A 10-year prospective cohort study of the iti dental implant system. *Clin Oral Implants Res* 14(3):329-39.
247. Kasemo B, Gold J. (1999) Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res*. 13:8-20
248. Kasemo B, Gold J. 1999. Implant surfaces and interface processes. *Adv Dent Res* 13:8–20.
249. Kawai, T., Matsuyama, T., Hosokawa, Y., Makihiro, S., Seki, M., Karimbux, N. Y., Goncalves, R. B., Valverde, P., Dibart, S., Li, Y. P., Miranda, L. A., Ernst, C. W., Izumi, Y. & Taubman, M. A. (2006) B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *American Journal of Pathology* 169, 987–998.
250. Kelk, P., Claesson, R., Chen, C., Sjostedt, A. & Johansson, A. (2008) IL-1beta secretion induced by *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans* is mainly caused by the leukotoxin. *International Journal of Medical Microbiology* 298, 529–541.

251. Kemppainen P, Eskola S, Ylipaavalniemi P. (1997) A comparative prospective clinical study of two single-tooth implants: a preliminary report of 102 implants. *J Prosthet Dent* 77(4):382-7.
252. Kemppainen, P.; Eskola, S. & Ylipaavalniemi, P. (1997). A comparative prospective clinical study of two single-tooth implants: A preliminary report of 102 implants. *J Prosthet Dent*, 77(4): 382-7.
253. Kent, L. W., Rahemtulla, F., Hockett, R. D. Jr., Gilleland, R. C. & Michalek, S. M. (1998) Effect of lipopolysaccharide and inflammatory cytokines on interleukin-6 production by healthy human gingival fibroblasts. *Infection and Immunity* 66, 608–614.
254. Kerstein RB (2001) Current applications of computerized occlusal analysis in dental medicine. *Gen Dent* 49:521-530
255. Khalil N (1999). "TGF-beta: from latent to active". *Microbes Infect* 1 (15): 1255–63.
256. Kida, Y., Kobayashi, M., Suzuki, T., Takeshita, A., Okamatsu, Y., Hanazawa, S., Yasui, T. & Hasegawa, K. (2005) Interleukin-1 stimulates cytokines, prostaglandin E2 and matrix metalloproteinase-1 production via activation of MAPK/AP-1 and NF-kappaB in human gingival fibroblasts. *Cytokine* 29, 159–168.
257. Kim JJ, Lee DW, Kim CK, Park KH, Moon IS. (2010) Effect of conical configuration of fixture on the maintenance of marginal bone level: preliminary results at 1 year of function. *Clin Oral Implants Res*;21(4):439-44.
258. Kitajima I., Soejima Y., Takasaki I., Beppu H., Tokioka T., Maruyama I (1996) Ceramide-induced nuclear translocation of NF-kappa B is a potential mediator of the apoptotic response to TNF- α in murine clonal osteoblasts. *Bone* 19:263-70
259. Ko CC, Kohn DH, Hollister SJ (1992) Micromechanics of Implant/tissue interfaces. *J Oral Implantol* 18:220-230
260. Koenisberger E (1989) Churchill's illustrated medical dictionary. Publisher New York. Churchill Livingstone von Recam AF, Opitz H (1993) Collagen types I and III at the implant/tissue interface. *J Biomed Mater res* 27:757-761
261. Koichi Yamanishi; Arvin, Ann M.; Gabriella Campadelli-Fiume; Edward Mocariski; Moore, Patrick; Roizman, Bernard; Whitley, Richard (2007). *Human herpesviruses: biology, therapy, and immunoprophylaxis*. Cambridge, UK: Cambridge University Press

262. Kois JC. (2001) Predictable single tooth peri-implant esthetic. Five diagnostic keys. *Compend Contin Educ Dent*;22:199-206.
263. Koka, S., Razzoog, M.E., Bloem, T.J. & Syed, S. (1993) Microbial colonization of dental implants in partially edentulous subjects. *Journal of Prosthetic Dentistry* 70: 141-144.
264. Komori T. 2008. Regulation of bone development and maintenance by Runx2. *Front Biosci* 13:898-903.
265. Kon T., Cho tJ., Aizawa T et al. (2001). Expression of osteoprotegerin, receptor activator of NK-kB ligand (cytokines osteoprotegerin ligand) and related proinflammatory cytokines during fracture healing. *J Bone Miner Res* 16:1004-1014
266. Könönen, E., Jousimies-Somer, H. & Asikainen, S. (1992) Relationship between oral Gram-negative anaerobic bacteria in saliva of the mother and the colonization of her edentulous infant. *Oral Microbiology and Immunology* 7: 273-276.
267. Konttinen YT, Xu JW (1997) Cytokines in aseptic loosening of total hip replacement. *Curr Orthop* 11:40-47
268. Kotsovilis, S.; Karoussis, I. K. & Fourmousis, I.(2006). A comprehensive and critical review of dental implant placement in diabetic animals and patients. *Clin Oral Implants Res*, 17(5):587-99
269. Koutouzis, T. & Wennstrom, J. L.(2007). Bone level changes at axial- and non-axial positioned implants supporting fixed partial dentures. A 5-year retrospective longitudinal study. *Clin Oral Implants Res*, 18(5):585-90.
270. Koutouzis, T.; Fetner, M; Fetner, A. & Lundgren, T. (2011). Retrospective evaluation of crestal bone changes around implants with reduced abutment diameter placed non-submerged and at subcrestal positions: The effect of bone grafting at implant placement. *J Periodontol*, 82(2):234-42.
271. Koutouzis, T.; Wallet, S.; Calderon, N. & Lundgren T. (2011). Bacterial colonization of the implant-abutment interface utilizing an in-vitro dynamic loading model. *J Periodontol*. 82(4):613-8
272. Krekmanov, L.; Kahn, M.; Rangert, B. & Lindstrom, H. (2000). Tilting of posterior mandibular and maxillary implants for improved prosthesis support. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 15(3):405-14.

273. Krennmair G, Piehslinger E, Wagner H. 2003. Status of teeth adjacent to single-tooth implants. *Int J Prosthodont* 16:524-528.
274. Kullman L, Al Asfour A, Zetterqvist L, Andersson L. (2007) Comparison of radiographic bone height assessments in panoramic and intraoral radiographs of implant patients. *Int J Oral Maxillofac Implants*;22:96-100
275. Kupper, T.S. & R.W. Groves (1995) The interleukin-1 axis and cutaneous inflammation. *J. Invest. Dermatol.* 105(1 Suppl):62S-66S.
276. Kusano, K. et al. (1998) Regulation of MMP-2,3,13 by IL-1 and IL-6 in mouse calvaria:association of MMP induction with bone resorption. *Endocrinology* 139:1338.
277. Lang NP, Berglundh T, Heitz-Mayfield LJ, Pjetursson BE, Salvi GE, Sanz M. (2004) Consensus statements and recommended clinical procedures regarding implant survival and complications. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 19 (suppl): 150-154.
278. Lang NP, Lindhe J. Maintenance of the implant patient. In: Lindhe J, Karring T, Lang NP (2003) *Clinical periodontology and implant dentistry*. PA: Blackwell Munksgaard, Copenhagen, Denmark, , pp 1024-1029.
279. Lang NP, Wetzel AC, Stich H, Caffesse RG. (1994) Histologic probe penetration in healthy and inflamed peri-implant tissues. *Clin Oral Implants Res*; 5: 191-201.
280. Lanyon L.E., Goodship A.E., Pye C.J. and MacFie J.H. (1982) Mechanically adaptive bone remodeling. *Journal of biomechanics*. 15:141-154
281. Laping NJ, Grygielko E, Mathur A, Butter S, Bomberger J, Tweed C, Martin W, Fornwald J, Lehr R, Harling J, Gaster L, Callahan JF, Olson BA (2002). "Inhibition of transforming growth factor (TGF)-beta1-induced extracellular matrix with a novel inhibitor of the TGF-beta type I receptor kinase activity: SB-431542". *Mol Pharmacol*. 62(1): 58-64.
282. Latz, E. (2010) The inflammasomes: mechanisms of activation and function. *Current Opinion in Immunology* 22, 28-33.
283. Lazzarini F, Minorati D (1996) The measurement parameters in dental radiography, a comparison between traditional and digital technics. *Radiol Med* 91:364-369
284. Lebman D, Edmiston J (1999). "The role of TGF-beta in growth, differentiation, and maturation of B lymphocytes". *Microbes Infect* 1 (15): 1297-304

285. Lee Jae-Hoon, Frias Val, Lee Keun-Woo, Wright Robert F (2005). Effect of implant size and shae on impant success rates.A literature review. *The Journal of Prosthetic Dentistry*.94(4):377-381
286. Lee JH, Frias V, Lee KW, Wright RF. 2005.Effect of implant size and shape on implant success rates: A literature review. *J ProsthetDent* 94:377-381.
287. Legeay G, Poncin-Epaillard F, Arciola CR. (2006) New surfaces with hydrophilic/hydrophobic characteristics in relation to (no) bioadhesion. *Int J Artif Organs*:29:453-461.
288. Lekholm U, Adell R, Lindhe J, Brånemark PI, Eriksson B, Rockler B et al. (1986) Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II) A cross-sectional retrospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg*; 15: 53-61.
289. Lekholm, U., Adell, R., Lindhe, J., Brånemark, P.-I., Eriksson, B., Rockler, B., Lindvall, A.-M. & Yoneyama, T. (1986) Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. (II). A cross-sectional retrospective study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 15: 53-61.
290. Leonhard A, Revnevert S, Dahlen G (1999) Microbial findings at failing implants, *Clin Oral Implants res* 10:339-345
291. Leonhardt, A., Adolfsson, B., Lekholm, U., Wikström, M. & Dahle'n, G. (1993) A longitudinal microbiological study on osseointegrated titanium implants in partially edentulous patients. *Clinical Oral Implants Research* 4: 113-120.
292. Leonhardt, A., Renvert, S. & Dahle'n, G. (1999) Microbial findings at failing implants. *Clinical Oral Implants Research* 10: 339-345.
293. Licata A. (2009) A bone density versus bone quality: What's clinician to do? *Cleve Clin J Med*, 76:331-336
294. Liel Y., Shany S., Smirnoff P., Schwartz B (1999) estrogen increases 1,25-dihydrovitamin D receptors expression and bioresponse in the rat duodenal mucosa. *Endocrinology* 140:280-5
295. Lindhe J. *Tratado de periodontia clinica e implantodontia oral*. 4th Ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan, 2005.

296. Lindquist, L. W.; Rockler, B. & Carlsson, G. E. (1988). Bone resorption around fixtures in edentulous patients treated with mandibular fixed tissue-integrated prostheses. *J Prosthet Dent*, 59(1):59-63.
297. Ling, Z. et al. (1998) Intercellular differences in interleukin 1 β -induced suppression of insulin synthesis and stimulation of non-insulin protein synthesis by rat pancreatic β cells. *Endocrinology* 139:1540.
298. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. (2009) The influence of crestal bone changes around implants:a 1 ear prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 24(4): 712-9.
299. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. (2009a) Reaction of crestal bone around implants depending on mucosal tissue thickness. A 1-year prospective clinical study. *Stomatologija* 11:83-91.
300. Linkevicius T, Apse P, Grybauskas S, Puisys A. (2009b) The influence of soft tissue thickness on crestal bone changes around implants: A 1-year prospective controlled clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Implants* 24:712-719
301. Linkevicius T, Apse P. Biologic width around implants. (2008) An evidence-based. *Stomatologija*; 10: 27-35.
302. Liskmann Stanislav, Vihalemm Tiiu (2006) Correlations between clinical parametars and IL-6 and IL-10 levels in saliva from totally edentolus patients with periimplant disease.The international Journal of Oral and Maxillofacial Implants, Vol 21, Issue 4, 21:543-550
303. Listgarten MA, Lai CH. Ultrastructure of the intact interface between an endosseous epoxy resin dental implant and host tissues. *Journal de Biologie Buccale* 1975;3:13-28.
304. Liu, Y. C., Lerner, U. H. & Teng, Y. T. (2010) Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontology* 2000 52, 163-206.
305. López Araceli Boronat, Diago Miguel Peñarrocha, Cortissoz Orlando Martínez, Martínez Ignacio Mínguez (2006). Resonance frequency analysis after the placement of 133 dental implants, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 11:E272-6.
306. López Araceli Boronat, Martínez José Balaguer, Pelayo Joana Lamas, García Celia Carrillo, Diago Miguel Peñarrocha (2008). Resonance frequency analysis of dental implant stability during the healing period, *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. Apr1;13(4):E244-7.

307. Lossdörfer S, Schwartz Z, Wang L, Lohmann CH, Turner JD, Wieland M, Cochran DL, Boyan BD. 2004. Microrough implant surface topographies increase osteogenesis by reducing osteoclast formation and activity. *J Biomed Mater Res A* 70:361–369.
308. Loubakos, A., Potempa, J., Travis, J., D'Andrea, M. R., Andrade-Gordon, P., Santulli, R., Mackie, E. J. & Pike, R. N. (2001) Arginine-specific protease from *Porphyromonas gingivalis* activates protease-activated receptors on human oral epithelial cells and induces interleukin-6 secretion. *Infection and Immunity* 69, 5121–5130.
309. Lowry SF (1993). Cytokine mediators of immunity and inflammation. *Arch Surg* 128:1235-1241.
310. Mack F, Samietz SA, Mundt T et al. (2006) Prevalence of single-tooth gaps in a population-based study and the potential for dental implants—data from the Study of Health in Pomerania (SHIP-0). *J Craniomaxillofac Surg*; 34: 82-85.
311. Malo P, de Araujo Nobre M, Rangert B. 2007. Short implants placed one-stage in maxillae and mandibles: A retrospective clinical study with 1 to 9 years of followup. *Clin Implant Dent Relat Res* 9(1): 15–21.
312. Mandrup-Poulsen, T. (1996) The role of interleukin-1 in the pathogenesis of IDDM. *Diabetologia* 39:1005.
313. Maness PC, Smolinski S, Blake DM, Huang Z, Wolfrum EJ, Jacoby WA. (1999) Bactericidal activity of photocatalytic TiO₂ reaction: Toward an understanding of its killing mechanism. *Appl Environ Microbiol*;65:4094–4098.
314. Manolagas SC (1995). Role of cytokine in bone resorption. *Bone* 17 (Suppl 2):63S-67S)
315. Manz MC.(2000) Factors associated with radiographic vertical bone loss around implants placed in a clinical study.*Ann Periodontol* 5:137-151
316. March C.J. et al. (1985) Recombinant Human IL-1 β /IL-1F2, *Nature* **315**:641.
317. Marie PJ. 2008. Transcription factors controlling osteoblastogenesis. *Arch Biochem Biophys* 473(2):98–105
318. Marsh, P. D. & Martin, M. V. (2009) *Oral Microbiology*, 5th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone.

319. Marsh, P. D. (1989) Host defenses and microbial homeostasis: role of microbial interactions. *Journal of Dental Research* 68, 1567–1575.
320. Marsh, P. D. (2003) Are dental diseases examples of ecological catastrophes? *Microbiology* 149, 279–294.
321. Marshak-Rothstein, A. & Rifkin, I. R. (2007) Immunologically active autoantigens: the role of toll-like receptors in the development of chronic inflammatory disease. *Annual Review of Immunology* 25, 419–441.
322. Massague J. (1998) TGF- β signal transduction. *Annu rev Biochem*.67:753-791
323. Massagué J, Chen YG (2000). "Controlling TGF-beta signaling". *Genes Dev*. 14 (6): 627–44
324. Massey, H. M., Scopes, J., Horton, M. A. & Flanagan, A. M. (2001) Transforming growth factor-beta1 (TGF-beta) stimulates the osteoclast-forming potential of peripheral blood hematopoietic precursors in a lymphocyte-rich microenvironment. *Bone* 28, 577–582.
325. Mechanic GL, Kuboki Y (1974) Collagen crosslinks, direct quantitative determination of stable structural crosslinks in bone and dentin collagens. *Biochem Biophys Res Commun* 60-756-763
326. Medzhitov, R. (2010b) Innate immunity: quo vadis? *Nature Immunology* 11, 551–553.
327. Mefferet RM (1996) Periodontitis vs.periimplantitis the same disease?The same treatment? *Crit Rev Oral Biol Med* 7:278-291
328. Melnick Michael, Sedghizadeh P Parish., Allen M. Carl., Jaskoll Tina (2012) Human cytomegalovirus and mucoepidermoid carcinoma of salivary glands: Cell-specific localization of active viral and oncogenic signaling proteins is confirmatory of a causal relationship, *Experimental andMolecularPathology*,92(1):118-125
329. Mendes VC, Moineddin R, Davies JE. 2007. The effect of discrete calcium nanocrystals on bone-bonding to titanium surfaces. *Biomaterials* 28(32):4748–4755.
330. Meredith N, Book K, Friberg B (1996). Resonance frequency measurements of implant stability in vivo. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 8: 1 40

331. Meredith N, Cawley P, Alleyne D. (1994) The application of modal vibration analysis to study bone healing in vivo. *J Dent Res.* 73(4):793
332. Meredith N, Cawley P, Alleyne D. (1996) Quantitative determination of the stability of the implant-tissue interface using resonance frequency analysis. *Clin Oral Impl Res.* 7: 261-267.
333. Meredith N. Assessment of implant stability as a prognostic determinant. (1998) *Int J Prosthodont.* 11:491-501.
334. Meredith N. On the clinical measurement of implant stability and osseointegration. Thesis, Goteborg University, 1997.
335. Mintz KP, Fives-Taylor PM (1999) Binding of the periodontal pathogen *Actinobacillus actinomycetemcomitans* to extracellular matrix proteins. *Oral Microbiol Immunol* 14:109-116
336. Mireskandari A, Reid RL, Kashanchi F, Dittmer J, Li WB, Brady JN. (1996) Isolation of a cDNA clone, TRX encoding a human T-cell lymphotropic virus type-I Tax1 binding protein. *Biochim Biophys Acta.* 10;1306(1):9-13.
337. Misch CE, Bidez M & Sharaway M (2001). A bioengineered implant for a predetermined bone cellular response to loading forces. A literature review and a case report. *J Periodontol;* 72:1276-1286
338. Misch CE, Dietsh-Misch F, Hoar J, Beck G, Hazen R, Misch CM (1999). A bone quality based implant system. First year prosthetic load. *J Oral Implantol.*;25(3):185-197.
339. Mitsugi Okada, Fumico Hayasky, Yoshiko Soa, Xiabo Zhong, Kazuo Miura, Katsuyuki Kozai (2004) Intrafamilial distribution of nine putative periodontopathogenes in dental plaque samples analyzed by PCR, Mitsugi Okada, Fumico Hayasky et al, *Journal of Oral Science*, 46(3):149-156
340. Miyazono K, ten Dijke P, Heldin CH. (2000). TGF-beta signaling by Smad proteins. *Adv Immunol;*75:115-57
341. Mombelli, A. & Cionca, N. (2006). Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*, vol. 17 Suppl 2, pp. 97-103.

342. Mombelli, A., Buser, D. & Lang, N.P. (1988) Colonization of osseointegrated titanium implants in edentulous patients. Early results. *Oral Microbiology and Immunology* 3: 113-120.
343. Mombelli, A., Van Oosten, M.A.C., Schürch, E. & Lang, N.P. (1987) The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiology and Immunology* 2: 145-151.
344. Mosmann, T. R. & Coffman, R. L. (1989) TH1 and TH2 cells: different patterns of lymphokine secretion lead to different functional properties. *Annual Review of Immunology* 7, 145-173.
345. Moustakas A (2002). "Smad signalling network". *J. Cell. Sci.* 115 (Pt 17): 3355-6.
346. Munir S, Xu G, Wu Y, Yang B, Lala PK, Peng C (2004). "Nodal and ALK7 inhibit proliferation and induce apoptosis in human trophoblast cells". *J. Biol. Chem.* 279 (30): 31277-86.
347. Nakajima, T., Ueki-Maruyama, K., Oda, T., Ohsawa, Y., Ito, H., Seymour, G. J. & Yamazaki, K. (2005) Regulatory T-cells infiltrate periodontal disease tissues. *Journal of Dental Research* 84, 639-643.
348. Nassar, H., Chou, H.-H., Khlgatian, M., Gibson, F. C. III, Van Dyke, T. E. & Genco, C. A. (2002) Role for fimbriae and lysine-specific cysteine proteinase gingipain K in expression of interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infection and Immunity* 70, 268-276.
349. Nesbit WE, Doyle RJ, Taylor KG. (1982) Hydrophobic interaction and the adherence of streptococcus sanguis to hydroxylapatite. *Infect Immun.*;38: 637-644.
350. Netter, Frank H. (1987), *Musculoskeletal system: anatomy, physiology, and metabolic disorders*. Summit, New Jersey: Ciba-Geigy Corporation
351. Nevins, M. & Langer B. (1995). The successful use of osseointegrated implants for the treatment of the recalcitrant periodontal patient. *J Periodontol*, 66 (2):150-7.
352. Nijweidi Peter J., Jean H. M. Feyen (1986). "Cells of Bone: Proliferation, Differentiation, and Hormonal Regulation". *Physiological Reviews* 66 (4): 855-886

353. Nisapakultorn K, Suphanantachat S, Silkosessak O, Rattanamongkolgul S. (2010) Factors affecting soft tissue level around anterior maxillary single-tooth implants. *Clin Oral Implants Res* 21:662-670.
354. Nkenke, E.; Lehner, B.; Weinzierl, U.; Thams, J.; Neugebauer, J.; Steveling, H.; Radespiel-Troger, M. & Neukam, F. W. (2003). Bone contact, growth, and density around immediately loaded implants in the mandible of mini pigs. *Clin Oral Implants Res*, 14(3):312-21.
355. Nockher, W.A. & J.E. Scherberich (1997) "Expression and release of the monocyte lipopolysaccharide receptor antigen CD14 are suppressed by glucocorticoids in vivo and in vitro." *J. Immunol.* *J. Immunol.* 158:1345.
356. Noguchi, K., Endo, H., Kondo, H. & Ishikawa, I. (2001) Prostaglandin F2alpha upregulates interleukin-6 production in human gingival fibroblasts. *Journal of Periodontal Research* 36, 80-87.
357. Noguchi, K., Miyauchi, M., Oka, H., Komaki, M., Somerman, M. J. & Takata, T. (2007) Cyclooxygenase-2-dependent prostaglandin E(2) upregulates interleukin (IL)-1alpha-induced IL-6 generation in mouse cementoblasts. *Journal of Periodontology* 78, 135-140.
358. Nonnenmacher Claudia, Dalpke Alexander (2004) Quantitative detection of periodontopathogenes by real time PCR, *Journal of Microbiology Methods*, 59(1): 117-1
359. Nonnenmacher, C., Dalpke, A., Zimmermann, S., Flores-De-Jacoby, L., Mutters, R. & Heeg, K. (2003) DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells. *Infection and Immunity* 71, 850-856.
360. Nordin T, Jonsson G, Nelvig P, Rasmusson L. (1998) The use of a conical fixture design for fixed partial prostheses. A preliminary report. *Clin Oral Implants Res*;9(5):343-7.
361. Norton, M. R. (2004). A short-term clinical evaluation of immediately restored maxillary tioblast single-tooth implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19(2): 274- 81.
362. Noth U, Hendrich C, MerKlein F (1999) Standardized testing of bone implant surfaces with an soteoblast cell cultures system (II). Titanium surfaces of different degrees of roughnss. *Biomed Tech (Berl)* 44:6-11

363. Nowzari H, Yi K, Chee W, Rich SK (2008). Immunology, microbiology, and virology following placement of NobelPerfect scalloped dental implants: analysis of a case series. *Clin Implant Dent Relat Res*. Sep;10(3):157-65.
364. Nowzari Hessam, Enrique Botero Javier, DeGiacomo Marina, Villacres C Maria, Rich K Sandra (2008). Microbiology and cytokine levels around healthy dental implants and teeth. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*, Volume: 10, Issue: 3, Pages: 166-173
365. Nowzari Hessam, Vi Klaus (2008) Immunology, Microbiology and Virology following placement of NobelPerfect Scalloped Dental Implants, *Clinical Implant Dentistry and Related research*, 10 (3):157-165
366. Nussbaum, G., Ben-Adi, S., Genzler, T., Sela, M. & Rosen, G. (2009) Involvement of Toll-like receptors 2 and 4 in the innate immune response to *Treponema denticola* and its outer sheath components. *Infection and Immunity* 77, 3939-3947.
367. O'Mahony A, MacNeil SR, Cobb CM (2000) Design features that may influence bacterial plaque retention; a retrospective analysis of failed implants. *Quintessence Int* 31:249-256
368. O'Roark WL (1997) Survival rates of dental implants: an individual practitioners anecdotal review of 25 years of experience. *J Oral Implantol* 23:90-103
369. O'Sullivan D. 2001. Factors of importance for primary stability of dental implants. University of Bristol, Bristol, UK. Thesis.
370. O'Brien-Simpson, N. M., Pathirana, R. D., Walker, G. D. & Reynolds, E. C. (2009) *Porphyromonas gingivalis* RgpA-Kgp proteinase-adhesin complexes penetrate gingival tissue and induce proinflammatory cytokines or apoptosis in a concentration-dependent manner. *Infection and Immunity* 77, 1246-1261.
371. Odila Pereira, Salete Moura, Beatriz Costa (2002) Periodontopathogenes in the saliva and subgingival dental plaque of group of mothers, *Pesqm.Odontol.Bras*. Vol.16, No4, Sao Paulo
372. Offenbacher, S. (1996) Periodontal diseases: pathogenesis. *Annals of Periodontology* 1, 821-878.

373. Offermanns S, Rosenthal W (2008). *Encyclopedia of Molecular Pharmacology* (2nd ed.). Springer. pp. 437-438.
374. Oikarinen K, RAustia AM, Hartikainen M (1995) General and local anesthesia for endosseal implants an epidemiological panoramic radiograph study in 65 year old subjects. *Community Dental Oral Epidemiol* 23:114-118
375. Olive J, Aparicio C. Periotest method as a measure of osseointegrated oral implant stability. (1990) *Int J Oral Maxillofac Implants*; 5: 390-400.
376. Onishi, S., Honma, K., Liang, S., Stathopoulou, P., Kinane, D., Hajishengallis, G. & Sharma, A. (2008) Toll-like receptor 2-mediated interleukin-8 expression in gingival epithelial cells by the *Tannerella forsythia* leucine-rich repeat protein BspA. *Infection and Immunity* 76, 198-205.
377. Ono I, Gungi H, Zhang JZ, Marayama K, Kaneko F. (1995) Studies on cytokine related to wound healing in donor site wound fluid. *J Dermatol Sci*. 10:241-245
378. Osborn and Newesley (1980). Dynamic aspects of implant/bone interface, Symposium of the European society of biomaterials: Theoretical considerations and clinical applications of oral implants, dental implants, materials and systems, G Heimilce Ed (Heidelberg) 1980, pp. 111-123
379. Östman PO, Hellman M, Sennerby L. (2005) Direct implant loading in the edentulous maxilla using a bone density-adapted surgical protocol and primary implant stability criteria for inclusion. *Clin Implant Dent Relat Res*. 7: S60-9.
380. Overgaard, S., Søballe, K., Hansen, E. S., Josephsen, K. & Bunger, C. (1996) Implant loading accelerates resorption of hydroxyapatite coating. *Journal of Orthopedic Research* 14, 888-889.
381. Palmer Richard, Palmer Paul, Howe Leslie (2002). *Implants in clinical dentistry*. United Kingdom. Published by Martin Dunitz
382. Palmisano, D.A., Mayo, J.A., Block, M.S. & Lancaster, D.M. (1991) Subgingival bacteria associated with hydroxylapatite-coated dental implants: morphotypes and trypsin-like enzyme activity. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 6: 313-318.
383. Panteliou SD, Xirafaki AL, Panagiotopoulos E, Varakis JN, Vagenas NV, Kontoyannis CG. (2004) Modal Damping for Monitoring Bone Integrity and Osteoporosis. *J Biomech Eng*. 126: 1-5.

384. Papapanou PN (1989) Patterns of alveolar bone loss in the assessment of periodontal treatment priorities. *Swed Dent J Suppl* 66:1-45
385. Parker J.A.T.C and Wakboomers H.F.(2003) Soft tissue reaction to microgrooved poly-L-lactic acid implants with transforming growth factor β 3, *Tissue engineering* 9(1):117-126
386. Paster, B. J., Bosches, S. K., Galvin, J. L., Ericson, R. E., Lau, C. N., Levanos, V. A., Sahasrabudhe, A. & Dewhirst, F. E. (2001) Bacterial diversity in human subgingival plaque. *Journal of Bacteriology* 183, 3770-3783.
387. Pattijn V, Van Lierde C, Van der Perre G, Naert I, Vander Sloten J. (2006) The resonance frequencies and mode shapes of dental implants: Rigid body behaviour versus bending behaviour. A numerical approach. *J Biomech* 39: 939-47.
388. Pecora G, Ronaldo C. Clinical evaluation of laser microtexturing for soft tissue and bone attachment to dental implants. *Implant Dentistry* 2009;18:57-66.
389. Perkinz SI, Kung SJ (1995) Local concentrations of macrophage colony-stimulating factor mediate osteoclastic differentiation. *Am J physiol* 269:1024-30
390. Peter J. Nijweide Ehb And Jean H. M. Feyen (1986). Cells of Bone: Proliferation, Differentiation, and Hormonal Regulation. *Physiological Reviews*;66(4):855-886.
391. Petrini P, Arciola CR, Pezzali I, et al. (2006) Antibacterial activity of zinc modified titanium oxide surface. *Int J Artif Organs* 29:434-442.
392. Petrovic A, Vojdic D (2000) Determination of Inflammatory cytokine concentrations in gingival fluid samples of dental implants and control teeth, *Serbian dental Journal* , 47 (1):15
393. Pfeilschiffer J, Chenu C, Bird A (1989) IL-1 and TNF stimulate the formation of human osteoclastlike cells in vitro. *J bone Miner Res* 4:113-118
394. Piattelli, A.; Corigliano, M.; Scarano, A.; & Quaranta M. (1997). Bone reactions to early occlusal loading of two-stage titanium plasma-sprayed implants: A pilot study in monkeys. *Int J Periodontics Restorative Dent*, 17(2): 162-9.
395. Piero B, Mario V, Niccolo N, Marco F. (2010) Implant placement in combination with sinus membrane elevation without biomaterials: A 1-year study on 15 patients. *Clin Impl Dent Relat Res*;E-pub Dec 2010, DOI: 10.1111/j.1708-8208.2010.00318.x.

396. Pietelli A, Scorano A, Piatelli M (1998) Histological observations on 230 retrieved dental implants: 8 years experience (1989-1996) *J Periodontol* 69:178-184
397. Pikner Solweig Sundén, Radiographic follow-up analysis of Brånemark dental implants doctoral thesis, University of Gothenburg, 2008
398. Pillar R.M., Deporter D.A., Watson P.A. and Valiquette N. (1991) Dental implant design. Effect on bone remodeling. *Journal of Biomedical Materials Research* 25:467-483
399. Placko HE, Mishra S, Weimer JJ, Lucas LC. (2000) Surface characterization of titanium-based implant materials. *Int J Oral Maxillofac Implants* 15:355-363
400. Plata-Salaman, C.R. & S.E. Ilyin (1997) Interleukin-1beta (IL-1beta)-induced modulation of the hypothalamic IL-1beta system, tumor necrosis factor-alpha, and transforming growth factor-beta1 mRNAs in obese (fa/fa) and lean (Fa/Fa) Zucker rats: implications to IL-1beta feedback systems and cytokine-cytokine interactions. *J. Neurosci. Res.* 49:541.
401. Pollanen MT, Salonen JI, Uitto VJ. 2003. Structure and function of the toothepithelial interface in health and disease. *Periodontol* 2000 31:12-31.
402. Pontes, A. E.; Ribeiro, F. S.; Da Silva, V. C.; Margonar, R.; Piattelli, A.; Cirelli, J. A. & Marcantonio, Jr., E (2008). Clinical and radiographic changes around dental implants inserted in different levels in relation to the crestal bone, under different restoration protocols, in the dog model. *J Periodontol*, 79(3):486-94.
403. Pontoriero R, Tonelli MP, Carnevale G, Mombelli A, Nyman SR, Lang NP (1994) Experimentally induced periimplant mucositis: a clinical study in humans. *Clin Oral Implant Res.*;5: 254-259.
404. Pontoriero, R., Tonelli, M.P., Carnavale, G., Mombelli, A., Nyman, S.R. & Lang, N.P. (1994) Experimentally induced peri-implant mucositis. A clinical study in humans. *Clinical Oral Implants Research* 5: 254-259.
405. Poortinga AT., Bos R., Busscher HJ. (1999). Measurement of charge transfer during bacterial adhesion to an indium tin oxide surface in parallel plate flow chamber. *J Microbiol Methods*, 38:183-189
406. Poortinga AT., Bos R., Busscher HJ. (2001) Charge transfer during staphylococcal adhesion to TiNOX coating with different specific resistivity. *Biophys Chem*, 91:273-279

407. Proff P, Bayerlein T, Rottner K, Mai R, Fanghänel J, Gedrange T. (2008) Effect of bone conditioning on primary stability of FRIALIT-2 implants. *Clin Oral Implants Res*; 19: 42-47.
408. Quirinen M., Bollen CML., Papaionnou W., van Eldere J., van Steenberghe D. (2002) The influence of titanium abutments surface roughness on plaque accumulation and gingivitis .Sort term observations. *Int J Oral Maxillofac Implants Res*, 13:1-19
409. Quirynen Marc, De Soete Marc, van Steenberghe Daniel (2002) Infectious risks for oral implants: a review of the literature *Clin. Oral Impl. Res.* 13:1-19
410. Quirynen M, Bollen CM, Eyssen H, van Steenberghe D. (1994) Microbial penetration along the implant components of the Branemark system. An in vitro study. *Clin Oral Implants Res*;5:239-244.
411. Quirynen M, Naert I, van Steenberghe D, Nys L. (1992) A study of 589 consecutive implants supporting complete fixed prostheses. Part I: Periodontal aspects. *J Prosthet Dent*; 68: 655-663.
412. Quirynen M, van Steenberghe D. (1993) Bacterial colonization of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clin Oral Implants Res*;4:158-161.
413. Quirynen, M. & Listgarten, M.A. (1990) The distribution of bacterial morphotypes around natural teeth and titanium implants ad modum Brånemark. *Clinical Oral Implants Research* 4: 8-12.
414. Quirynen, M. & van Steenberghe, D. (1993) Bacterial colonisation of the internal part of two-stage implants. An in vivo study. *Clinical Oral Implants Research* 4: 158-161.
415. Quirynen, M., Papaioannou, W. & van Steenberghe, D. (1996) Intraoral transmission and the colonization of oral hard surfaces. *Journal of Periodontology* 67: 986-993.
416. Quirynen, M.; Naert, I & Van Steenberghe, D. (1992). Fixture design and overload influence marginal bone loss and fixture success in the branemark system. *Clin Oral Implants Res*, 3(3): 104-11
417. Radisky C. Derek (2009) Defining a role for the homeoprotein Six1 in EMT and mammary tumorigenesis. *Journal of Clinical Investigation*, 119(9):2528-2531
418. Rams, T.E., Feik, D. & Slots, J. (1990) Staphylococci in human periodontal diseases. *Oral Microbiology and Immunology* 5: 29-32.

419. Rangert, B.; T. Jemt, T. & Jorneus, L. (1989). Forces and moments on branemark implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 4(3):241-7.
420. Rasmusson L, Meredith N, Kahnberg KE, Sennerby L. (1998) Stability assessments and histology of titanium implants placed simultaneously with autogenous onlay bone in the rabbit tibia. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 27 :229-35
421. Redlich M Reichenberg E, Harrai D(2001) The effect of mechanical force on mRNA levels of collagen type I and tissue inhibitors of metalloproteinases in gingivae of dogs. *J Dent res* 5:229-238
422. Reitz JV (1994) Lingualized occlusion in implant dentistry. *Quintessence Int* 25:177-180
423. Reitz JV (1994) Lingualized occlusion in implant dentistry. *Quintessence Int* 25:177-180
424. Renouard F, Nisand D. 2005. Short implants in the severely resorbed maxilla: A 2-year retrospective clinical study. *Clin Implant Dent Relat Res* 7(Suppl 1):104-110.
425. Renouard Franck, Nisand David (2006) Impact of implant length and diameter on survival rates, *Clinical Oral Implants Research*, 17(S2) :35-51,
426. Reynaud C, Fabre S, Jalinot P. (2000) The PDZ protein TIP-1 interacts with the Rho effector rhotekin and is involved in Rho signaling to the serum response element. *J Biol Chem*. 27;275(43):33962-8.
427. Rimondini L, Fare S, Brambilla E, et al. (1997) The effect of surface roughness on early in vivo plaque colonization on titanium. *J Periodontol.*;68:556-562.
428. Roberts AB, Spork MB, Assoian RK et al. (1986) TGF- β rapid induction of fibrosis and angiogenesis and stimulation of collagen formation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 86:4167-4171
429. Roberts WE, Simmons KE (1992) Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and metabolic bone disease. *Implant Dent* 1:11-21
430. Roberts WE, Smith RK, Zilberman Y, Mozsary PG, Smith RS. 1984. Osseous adaptation to continuous loading of rigid endosseous implants. *Am J Orthod* 86(2):30-42
431. Roberts, W.E. (1998). Bone tissue interface. *Journal of Dental Education*. 52, 232-243.

432. Robinson, PN, Arteaga-Solis E., Badlock C. et al. (2006). The Molecular genetics of Marfan syndrome and related disorders. *J Med Genetics* 43:769-787
433. Rocci A, Martignoni M, Burgos PM, Gottlow J, Sennerby L. (2003) Histology of retrieved immediately and early loaded oxidized implants: light microscopic 27 observations after 5 to 9 months of loading in the posterior mandible. *Clin Implant Dent Relat Res*. 5 Suppl 1: 88-98
434. Rokni S, Todescan R, Watson P, Pharoah M, Adegbenbo AO, Deporter D. 2005. An assessment of crown-to-root ratios with short sintered porous-surfaced implants supporting prostheses in partially edentulous patients. *Int J Oral Maxillofac Implants* 20(1):69-76.
435. Rollins, B.J. (1997) Chemokines. *Blood* 90:909.
436. Romanos, G. E.; Toh, C. G.; Siar, C. H.; Wicht, H.; Yacoob, H. & Nentwig, G. H. (2003). Bone-implant interface around titanium implants under different loading conditions: A histomorphometrical analysis in the macaca fascicularis monkey. *J Periodontol*, 74(10):1483-90.
437. Romeo E, Ghisolfi M, Rozza R, Chiapasco M, Lops D. 2006. Short (8-mm) dental implants in the rehabilitation of partial and complete edentulism: A 3- to 14-year longitudinal study. *Int J Prosthodont* 19: 586-592.
438. Rompen E, DaSilva D, Lundgren AK, Gottlow J, Sennerby L. 2000. Stability measurements of a double-threaded titanium implant design with turned or oxidized surface. *Appl Osseointegration Res* 1:18-20.
439. Rothe L, Collin-Osdoby P, Chen Y, Sunyer T, Chaudhary L, Tsay A, Goldring S, Avioly L, Osdoby P (1995) Human osteoclast-like cells-derived IL-8 inhibits osteoblast alkaline phosphatase activity and is upregulated by IL-1. *J Bone Miner Res* 11(Suppl 1):S357
440. Rubin C.T and Lanyon L.E.(1984). Regulation of bone formation by applied dynamic loads. *Journal of bone and joint surgery*.66-A:397-402
441. Runyan CE, Schnaper HW, Poncelet AC (2005). "The role of internalization in transforming growth factor beta1-induced Smad2 association with Smad anchor for receptor activation (SARA) and Smad2-dependent signaling in human mesangial cells". *J. Biol. Chem.* 280 (9): 8300-8.

442. Ryan KJ, Ray CG (editors) (2004). *Sherris Medical Microbiology* (4th ed.). McGraw Hill. pp. 556; 566–9.
443. Ryder, M. I. (2010) Comparison of neutrophil functions in aggressive and chronic periodontitis. *Periodontology* 2000 53, 124–137
444. Rylev, M. & Kilian, M. (2008) Prevalence and distribution of principal periodontal pathogens worldwide. *Journal of Clinical Periodontology* 35, 346–361.
445. Saadoun AP, Le Gall MG, Touati B. 2004. Current trends in implantology. Part II: Treatment planning, aesthetic considerations, and tissue regeneration. *Pract Proced Aesthet Dent* 16(10):707–714.
446. Şahin S., Saygun I., Kubar A., Slots J. (2009) Periodontitis lesions are the main source of salivary cytomegalovirus, *Oral Microbiology and Immunology*, 24(4):340 - 342
447. Sahingur, S. E., Xia, X. J., Alamgir, S., Honma, K., Sharma, A. & Schenkein, H. A. (2010) DNA from *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythia* induce cytokine production in human monocytic cell lines. *Molecular Oral Microbiology* 25, 123–135.
448. Sandros, J., Karlsson, C., Lappin, D. F., Madianos, P. N., Kinane, D. F. & Papapanou, P. N. (2000) Cytokine responses of oral epithelial cells to *Porphyromonas gingivalis* infection. *Journal of Dental Research* 79, 1808–1814.
449. Sankar S, Mahooti-Brooks N, Bensen L, McCarthy TL, Centrella M, Mardi JA. (1996) Modulation of TGF- β receptor levels on microvascular endothelial cells during in vitro angiogenesis. *J Clin Invest* 97:1436-1446
450. Sarkar S, Pollack BP, Lin KT, Kotenko SV, Cook JR, Lewis A, Pestka S. (2001) hTid-1, a human DnaJ protein, modulates the interferon signaling pathway. *J Biol Chem.*28;276(52):49034-42.
451. Sato, K., Suematsu, A., Okamoto, K., Yamaguchi, A., Morishita, Y., Kadono, Y., Tanaka, S., Kodama, T., Akira, S., Iwakura, Y., Cua, D. J. & Takayanagi, H. (2006) Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *Journal of Experimental Medicine* 203, 2673–2682.
452. Sayers N.M, Gomes B.P, Drucker D.B (1997) Possible lethal enhancement of toxins from putative period by nicotine:implications for periodontal disease, *Journal of Clinical Pathology*,50(3):245-249

453. Scarano Antonio, Piattelli Maurizio, Vrespa Giuseppe, Caputi Sergio, Piattelli Adriano (2003). Bacterial adhesion on titanium nitride coated and uncoated implant: an in vivo human study, *Journal of Oral Implantology*, Vol. XXIX/No. 2, pp:80-85
454. Scarano A, Degidi M, Iezzi G, Petrone G, Piattelli A. (2006) Correlation between implant stability quotient and bone-implant contact: a retrospective histological and histomorphometrical study of seven titanium implants retrieved from humans. *Clin Implant Dent Relat Res*. 8: 218-22
455. Schierano G, Bassi F (2000) Cytokine production and bone remodeling in a patient wearing overdentures on oral implants, *Journal of Dental Research*, Vol79, 1675-1682
456. Schierano G, Bellone G (2003) TGF- β and IL-10 around implants, *J Dent Res* 82(6):428-432
457. Schilling KM, Bowen WH. (1992) Glucans synthesized in situ in experimental salivary pellicle function as specific binding sites for streptococcus mutans. *Infect Immun.*;60:284-294.
458. Schnitman P.A., Schulman L.B. (1979). Recommendations on the consensus development conference on dental implants. *J. Am.Dent.Assoc.* 98:373
459. Schoppet M, Preissner K, Hofbauer L (2002). "RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (4): 549-53.
460. Schoppet M, Preissner K, Hofbauer L (2002). "RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function". *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22 (4): 549-53.
461. Schou S, Holmstrup P, Stoltze K, Hjørtting-Hansen E, Fiehn NE, 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: 113-126.
462. Schulte J, Flores AM, Weed M. 2007. Crown-to-implant ratios of single tooth implantsupported restorations. *J Prosthet Dent* 98(1):1-5.

463. Schulte W, Lucas D, Mühlbradt L, Scholz F, Bretsch J, Frei D et al. (1983) Periotest – ein neues Verfahren und Gerät zur Messung der Function des Parodontimus. Zahnarztl Mitt; 73: 1229-1240
464. Schupbach P, Glauser R. (2007) The defense architecture of the human periimplant mucosa: a histological study. J Prosthet Dent 97: 15-25.
465. Schwartz MS (2000) Mechanical complications of dental implants. Clin Oral Implants Res 11 suppl 1:156-158
466. Schwartz-Arad, D.; Kidron, N. & Dolev, E. (2005). A long-term study of implants supporting overdentures as a model for implant success. J Periodontol, 76(9):1431-5.
467. Searson L, Meredith N (1997) The role of implants in restorative dentistry: prosthesis design and aesthetic considerations Dent Update 24:388-390
468. Sennerby Lars, Implant Stability Quotient Whitebook, 1st Edition, 2008, ISQtm
469. Sennerby L, Persson LG, Berglundh T, Wennerberg A, Lindhe J. (2005) Implant stability during initiation and resolution of experimental peri-implantitis: an experimental study in the dog. Clin Implant Dent Relat Res. 7: 136-40
470. Sennerby L, Roos J. (1998). Surgical determinants of clinical success of osseointegrated oral implants: A review of the literature. Int J Prosthodont 11(5):408–420
471. Sennerby L. and Meredith N.(2008) Implant stability measurements using resonance frequency analysis. Biological and biomechanical aspects and clinical implications. Periodontology 2000, 47(1): 51–66
472. Shierano G, Bellone G, Cassarino E, Pagano M, Preti G, Emanuelli G (2003). TNF- β and IL-10 in oral implants sites in humans. J Dent Res, 82:428-432
473. Shultze-Mosgau S, Rodel F, Keilholz L et al. (2000) Vascularisation of free myocytaneus gracilis flaps in replacement transplantation after preoperative radiotherapy. An experimental study. Strahlenther Onkol 176:498-505
474. Siegele D. and Soltesz U. (1989) Numerical investigations of the influence of implant shape on stress distribution in the jaw bone. International Journal of Oral and Maxillofacial Implants. 4:333-340

475. Sims, J. E. & Smith, D. E. (2010) The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology* 10, 89–102.
476. Sims, J.E. et al. (1994) The two IL-1 receptors play different roles in IL-action. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 72:9.
477. Slavin J. (1996) The role of cytokine in wound healing. *J Pathol* 178:5-10
478. Slomiany BL, Slomiany A. (2005) Role of endothelin-1-dependent up-regulation of leptin in oral mucosa, *J Physiol Pharmacol* 56: 531-541.
479. Smith DE, Zarb GA (1989) Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthet Dent* 62:567-572
480. Smith DE, Zarb GA. (1989) Criteria for success of osseointegrated endosseous implants. *J Prosthetic Dentistry (St. Louis)*; 62: 567-572.
481. Socransky, S. S., Haffajee, A. D., Smith, C. & Duff, G. W. (2000) Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology* 27, 810–818.
482. Sorsa T, Uitto VJ (1988) Comparison of intestinal collagenases from human gingival, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontol Res* 23:386-393
483. Souchelnytskyi S, Rönnstrand L, Heldin CH, ten Dijke P (2001). "Phosphorylation of Smad signaling proteins by receptor serine/threonine kinases". *Methods Mol. Biol.* 124: 107–20.
484. Spray JR, Black CG. (2000) The influence of bone thickness on facial marginal bone response: Stage 1 placement through stage 2 uncovering. *Ann Periodontol*;5:119-28.
485. Sreenivasan, P. K., Meyer, D. H. & Fives-Taylor, P. M. (1993) Factors influencing the growth and viability of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Oral Microbiology and Immunology* 8, 361–369
486. Standring S., Ed. *Gray's Anatomy*. 39th ed. 2005, Elsevier
487. Stanford CM, Keller JC (1991) The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Crit Rev Oral Biol Med* 2:83-101

488. Stanford, C., & Brand, R. (1999). Toward an understanding of implant occlusion and strain adaptive bone modeling and remodeling. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 81, 553-561.
489. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ (2006). "Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994". *Clin. Infect. Dis.* 43 (9): 1143-51.
490. Stathopoulou, P. G., Benakanakere, M. R., Galicia, J. C. & Kinane, D. F. (2009) The host cytokine response to *Porphyromonas gingivalis* is modified by gingipains. *Oral Microbiology and Immunology* 24, 11-17.
491. Stathopoulou, P. G., Benakanakere, M. R., Galicia, J. C. & Kinane, D. F. (2010) Epithelial cell pro-inflammatory cytokine response differs across dental plaque bacterial species. *Journal of Clinical Periodontology* 37, 24-29.
492. Steinberg, T., Dannewitz, B., Tomakidi, P., Hoheisel, J. D., Mussig, E., Kohl, A. & Nees, M. (2006) Analysis of interleukin-1beta-modulated mRNA gene transcription in human gingival keratinocytes by epithelia-specific cDNA microarrays. *Journal of Periodontal Research* 41, 426-446.
493. Steinebrunner, L.; Wolfart, S.; Bossmann, K. & Kern, M. (2005). In vitro evaluation of bacterial leakage along the implant-abutment interface of different implant systems. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 20(6):875-81.
494. Stigter M, Bezemer J, de Groot K, Layrolle P. (2004) Incorporation of different antibiotics into carbonated hydroxyapatite coatings on titanium implants, release and antibiotic efficacy. *J Control Release*;99:127-137.
495. Strid K.G.(1985). Radiographic results. In: Branemark, P.I., Zarb G.A. and Albrektsson T. eds. *Tissue-integrated prosthesis. Osseointegration in clinical dentistry*, 187-198. Chicago: Quintessence.
496. Stroschein SL, Wang W, Zhou S, Zhou Q, Luo K. *Science* (1999). Negative feedback regulation of TGF-beta signaling by the SnoN oncoprotein 286(5440):771-4
497. Sundararaj, K. P., Samuvel, D. J., Li, Y., Sanders, J. J., Lopes-Virella, M. F. & Huang, Y. (2009) Interleukin-6 released from fibroblasts is essential for up-regulation of matrix metalloproteinase-1 expression by U937 macrophages in coculture: cross-talking between

- fibroblasts and U937 macrophages exposed to high glucose. *Journal of Biological Chemistry* 284, 13714–13724.
498. Svensater, G., Larsson, U. B., Greif, E. C., Cvitkovitch, D. G. & Hamilton, I. R. (1997) Acid tolerance response and survival by oral bacteria. *Oral Microbiology and Immunology* 12, 266–273.
499. Swamy, M., Jamora, C., Havran, W. & Hayday, A. (2010) Epithelial decision makers: in search of the 'epimmunome'. *Nature Immunology* 11, 656–665.
500. Swanberg Df, Henry MD (1995) Avoiding implant overload. *Implant Soc* 6:12-14
501. Swardfager W, Lanctôt K, Rothenburg L, Wong A, Cappell J, Herrmann N. (2010) .A meta-analysis of cytokines in Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry*. 15;68(10):930-41.
502. Swope EM, James RA. (1981) A longitudinal study on hemidesmosome formation at the dental implant tissue overflow. *The Journal of Oral Implantology*;9:412-22.
503. Takai, H., Kanematsu, M., Yano, K., Tsuda, E., Higashio, K., Ikeda, K., Watanabe, K. & Yamada, Y. (1998) Transforming growth factor-beta stimulates the production of osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor by bone marrow stromal cells. *Journal of Biological Chemistry* 273, 27091–27096.
504. Takayanagi H. (2005). Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodontal Res* 40:287–293.
505. Takeshita, A., Imai, K. & Hanazawa, S. (1999) CpG motifs in *Porphyromonas gingivalis* DNA stimulate interleukin-6 expression in human gingival fibroblasts. *Infection and Immunity* 67, 4340–4345.
506. Tanabe, S. I., Bodet, C. & Grenier, D. (2009) *Treponema denticola* peptidoglycan induces the production of inflammatory mediators and matrix metalloproteinase 9 in macrophage-like cells. *Journal of Periodontal Research* 44, 503–510.
507. Tanabe, S., Bodet, C. & Grenier, D. (2008) *Treponema denticola* lipooligosaccharide activates gingival fibroblasts and upregulates inflammatory mediator production. *Journal of Cellular Physiology* 216, 727–731.
508. Tarnow D.P, Cho S.C., Wallace S.S (2000). The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest", *J Periodontol*, 71:4(546-549).

509. Tarnow DP, Cho SC, Wallace SS. 2002. The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol* 71:546-549.
510. Tarnow DP, Elian N, Fletcher P, et al. (2003) Vertical distance from the crest of bone to the height of the interproximal papilla between adjacent implants. *J Periodontol.*;74:1785-1788.
511. Tarnow DP, Magner AW, Fletcher P. (1992) The effect of the distance from the contact point to the crest of the bone on the presence or absence of the interproximal dental papilla. *J Periodontol.*;63:995-996.
512. Tarnow, D. P.; Cho, S. C. & Wallace, S. S. (2000). The effect of inter-implant distance on the height of inter-implant bone crest. *J Periodontol*, 71(4):546-9
513. Tawil G, Younan R. (2003) Clinical evaluation of short, machined-surface implants followed for 12 to 92 months. *Int J Oral Maxillofac Implants*.18(6):894-901.
514. Teerlinck J, Quirynen M, Darius P, van Steenberghe D. (1991) Periotest: an objective clinical diagnosis of bone apposition toward implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*; 6: 55-61.
515. Ten Bruggenkate CM, Asikainen P, Foitzik C, Krekeler G, Sutter F. (1998). Short (6-mm) nonsubmerged dental implants: Results of a multicenter clinical trial of 1 to 7 years. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13:791-798.
516. Teng, Y. T. (2006) Protective and destructive immunity in the periodontium: part 2 - T-cell-mediated immunity in the periodontium. *Journal of Dental Research* 85, 209-219.
517. ter Steeg, P. F. & van der Hoeven, J. S. (1989) Development of periodontal microflora on human serum. *Microbial Ecology in Health and Disease* 2, 1-10.
518. Tesmer Michael , Wallet Shannon , Koutouzis Theofilos and Lundgren Tord. (2009) Bacterial Colonization of the Dental Implant Fixture-Abutment Interface: An In Vitro Study, *J Periodontol* , 80(12) :1991-1997
519. Tiemessen M, Kunzmann S, Schmidt-Weber C, Garssen J, Bruijnzeel-Koomen C, Knol E, van Hoffen E (2003). "Transforming growth factor-beta inhibits human antigen-specific CD4+ T cell proliferation without modulating the cytokine response". *Int Immunol* 15 (12): 1495-504.

520. Tipton DA, Dabbous MK. (1998) Autocrine transforming growth factor beta stimulation of extracellular matrix production by fibroblasts from fibrotic human gingiva. *J Periodontol*, 69 (6), 609-19,
521. Todescan, F. F.; Pustiglioni, F. E.; Imbronito, A. V.; Albrektsson, T. & Gioso, M. (2002). Influence of the microgap in the peri-implant hard and soft tissues: A histomorphometric study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 17(4):467-72.
522. Tokata T, Katauch K, Anagawa Y(1993) New periodontal ligament formation on synthetic hydroxyapatite surface. *Clin Oral Implants Res* 4:130-136
523. Tonnetti MS, Schmid J (1994) Pathogenesis of implant failures, *Periodontol* 2000, 17:55-56
524. Uehara, A., Imamura, T., Potempa, J., Travis, J. & Takada, H. (2008) Gingipains from *Porphyromonas gingivalis* synergistically induce the production of proinflammatory cytokines through protease-activated receptors with Toll-like receptor and NOD1/2 ligands in human monocytic cells. *Cellular Microbiology* 10, 1181–1189.
525. Uitto VJ, Nieminen A, Coil J (1996) Oral fluid elastase as an indicate of periodontal health. *J Clin Periodontol* 23:30-37
526. Ulloa L, Tabibzadeh S (2001). "Lefty inhibits receptor-regulated Smad phosphorylation induced by the activated transforming growth factor-beta receptor". *J. Biol. Chem.* 276 (24): 21397–404.
527. Väänänen H, Zhao H, Mulari M, Halleen J (2000). "The cell biology of osteoclast function". *J Cell Sci* 113 (Pt 3): 377–81
528. Vaillancourt H., Pillar R.M and McCammond D. (1996). Factors affecting crestal bone loss with a porous coating: a finite element analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Implants* 11:351-359
529. Valderamma P, Oates T, Jones A, Simpson J, Schoolfield J, Cochran D (2007) Evaluation of two different resonance frequency devices to detect implant stability. A clinical trial, *Journal of periodontics*, 78:262-272
530. Van der Perre G, Lowet G. (1994). Vibration, sonic and ultrasonic wave propagation analysis for the detection of osteoporosis. *Clin Rheumatol.* 13 (Suppl.1): 45-53

531. Van der Perre G, Van Audekercke R, Martens M, Mulier JC. (1983) Identification of in-vivo vibration modes of human tibiae by modal analysis. *J Biomech Eng.* 105, 244-248
532. van der Zee E, Everts V, Hoaben K (1994) Immunolocalisation of collagenase in rabbit periosteal tissue explants and extraction of the enzyme. The effect of the cytokines IL-1 α and EGF. *J cell Sci* 107:1047-1053
533. Van Oosterwyck H., Duyck J., Vander Sloten J., Van der Perre G., De Cooman M., Lievens S., Puers R., Naert I. (1998) The influence of bone mechanical properties and implant fixation upon bone loading around oral implants. *Clin Oral Impl Res* 9:407-418
534. Van Staden R. C., Guan H., Loo Y. C. (2006) Application of the finite element method in dental implant research. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering.* 9(4): 257-270
535. van Winkelhoff, A. J., Bosch-Tijhof, C. J., Winkel, E. G. & van der Reijden, W. A. (2001) Smoking affects the subgingival microflora in periodontitis. *Journal of Periodontology* 72, 666-671.
536. Vartio T, Laitinen L, Narvanen O (1987) Differential expression of the ED Sequence-containing form of cellular fibronectin in embryonic and adult human tissues, *J Cell Sci* 88:419-430
537. Veltri M, Ferrari M, Balleri P. (2008) One-year outcome of narrow diameter blasted implants for rehabilitation of maxillas with knife-edge resorption. *Clin Oral Implants Res*;19(10):1069-73.
538. Wahl S, Hunt D, Wong H, Dougherty S, McCartney-Francis N, Wahl L, Ellingsworth L, Schmidt J, Hall G, Roberts A (1988). "Transforming growth factor-beta is a potent immunosuppressive agent that inhibits IL-1-dependent lymphocyte proliferation". *J Immunol* 140 (9): 3026-32
539. Wahl S, Wen J, Moutsopoulos N (2006). "TGF-beta: a mobile purveyor of immune privilege". *Immunol Rev* 213: 213-27.
540. Wahl SM (1994). Transforming growth factor beta: the good, the bad and the ugly. *J Exp Med* 180:1587-1590
541. Wald, E.R. (1998) Microbiology of acute and chronic sinusitis in children and adults. *American Journal of the Medical Sciences* 316: 13-20.

542. Wang P, Wu P, Anthes JC, Siegel MI, Egan RW, Billah MM (1994). IL-10 inhibits IL-8 production in human neutrophils. *Blood* 83:2678-2683
543. Wang, P. L., Shirasu, S., Shinohar, M., Azuma, Y., Daito, M., Yasuda, H. & Ohura, K. (1999) IL-10 inhibits Porphyromonas gingivalis LPS-stimulated human gingival fibroblasts production of IL-6. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 263, 372-377.
544. Warner, S.J.C. et al. (1987) Interleukin 1 induces interleukin 1. *J. Immunol.* 139:1911.
545. Warrer, K.; Buser, D.; Lang, N. P. & Karring, T. (1995). Plaque-induced peri-implantitis in the presence or absence of keratinized mucosa. An experimental study in monkeys. *Clin Oral Implants Res*, 6(3):131-8.
546. Weinberg LA(1998) Reduction of Implant loading using a modified centric occlusal anatomy. *Int J prosthodont* 11:55-69
547. Weiss CM (1986) Tissue integration of dental endosseus implants:Description and comparative analysis of the fibroosseus integration and osseus integration systems.*J Oral Implantolo* 12:169-214
548. Welander, M.; Abrahamsson, I & Berglundh, T. (2009). Subcrestal placement of two-part implants. *Clin Oral Implants Res*, 20(3):226-31.
549. Weng, D.; Nagata, M. J.; Bell, M.; Bosco, A. F.; De Melo, L. G. & Richter, E. J. (2008). Influence of microgap location and configuration on the periimplant bone morphology in submerged implants. An experimental study in dogs. *Clin Oral Implants Res*, 19(11): 1141-7.
550. Wennstrom, J. L.; Ekestubbe, A.; Grondahl, K.; Karlsson, S. & Lindhe, J. (2005). Implant supported single-tooth restorations: A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol*, vol. 32, no. 6, pp. 567-74
551. Wennstrom, J. L.; Ekestubbe, A.; Grondahl, K.; Karlsson, S. & Lindhe, J. (2004). Oral rehabilitation with implant-supported fixed partial dentures in periodontitis susceptible subjects. A 5-year prospective study. *J Clin Periodontol*, 31(9):713-24.
552. Wickstrom, C., Hamilton, I. R. & Svensater, G. (2009) Differential metabolic activity by dental plaque bacteria in association with two preparations of MUC5B mucins in solution and in biofilms. *Microbiology* 155, 53-60.

553. Wilks, M. (2007) Bacteria and early human development. *Early Human Development* 83, 165–170.
554. Wipff P.J. and Hinz B. (2008). Integrins and the activation of latent transforming growth factor [beta]I - An intimate relationship. *European Journal of Cell Biology* 87(8-9): 601-615.
555. Witte MB, Barbul A.(1997) General principles of wound healing. *Surg Clin North Am* 77:509-528
556. Wucherpfening AL, Li YP, Stetker -Stevenson WG,(1994) Expression of 92 kD type IV collagenase/gelatinase B in human osteoclasts, *J Bone Miner Res* 9:549-556
557. Yamamoto, T., Kita, M., Oseko, F., Nakamura, T., Imanishi, J. & Kanamura, N. (2006) Cytokine production in human periodontal ligament cells stimulated with *Porphyromonas gingivalis*. *Journal of Periodontal Research* 41, 554–559.
558. Yan, T., Riggs, B. L., Boyle, W. J. & Khosla, S. (2001) Regulation of osteoclastogenesis and RANK expression by TGF-beta1. *Journal of Cellular Biochemistry* 83, 320–325.
559. Yang EY, Moses HL. (1990) TGF- β induced changes in cell migration, proliferation, angiogenesis in chicken chorioallantoic membrane. *J Cell Biol* 111:731-741
560. Young-Kyu Shin, Chong-Hyan Han, Seong-Joo Heo, Sunjai Kim, Heoung-Jae Chen (2006). Radiographic evaluation of marginal bone level around implants with different neck design after 1 year, *Int J Oral Maxillofac implants*, 20:789-794
561. Yu, Q. and Stamenkovic, I. (2000). Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis. *Genes Dev.* 14:163 -176
562. Yucel-Lindberg, T., Nilsson, S. & Modeer, T. (1999) Signal transduction pathways involved in the synergistic stimulation of prostaglandin production by interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha in human gingival fibroblasts. *Journal of Dental Research* 78, 61–68.
563. Zarb, George A.; Albrektsson, Tomas (1991). "Osseointegration: A requiem for the periodontal ligament?". *International Journal of Periodontology and Restorative Dentistry* (11): 88–91.

564. Zaura, E., Keijser, B. J., Huse, S. M. & Crielaard, W. (2009) Defining the healthy "core microbiome" of oral microbial communities. *BMC Microbiology* 9, 259
565. Zechner W, Tangl S, Fuerst G, Tepper G, Thams U, Mailath G, Watzek G. (2003). Osseous healing characteristics of three different implant types. A histologic and histomorphometric study in mini-pigs. *Clin Oral Implants Res* 14:150–157.
566. Zetu L, Wang HL. (2005) Management of inter-dental/inter-implant papilla. *J Clin Periodontol* 32:831–839.
567. Zhang, F., Engebretson, S. P., Morton, R. S., Cavanaugh, P. F. Jr., Subbaramaiah, K. & Dannenberg, A. J. (2003) The overexpression of cyclo-oxygenase-2 in chronic periodontitis. *Journal of the American Dental Association* 134, 861–867.
568. Zhang, Y. H., Heulsmann, A., Tondravi, M. M., Mukherjee, A. & Abu-Amer, Y. (2001) Tumor necrosis factor-alpha (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *Journal of Biological Chemistry* 276, 563–568.
569. Zheng, H. et al. (1995) Resistance to fever induction and impaired acute-phase response in interleukin-1-deficient mice. *Immunity* 3:9.
570. Zipprich H, Weigl P, Lange B, Lauer H-C. (2007) Micromovements at the implant-abutment interface: Measurement, causes, and consequences. *Implantologie*;15:31-46.