

DEZVOLTAREA UNUI MODEL PRECLINIC PENTRU EVALUAREA REZULTATELOR TEHNICILOR DE PREZERVARE ALVEOLARĂ

*Developing a preclinical model to evaluate the results
of ridge preservation techniques*

Asist. Univ. Drd. C. Cioban¹, Prof. Dr. R.S. Câmpian², Asist. Univ. Drd. Ș.A. Petruțiu¹,
Prof. Dr. A. Roman¹, Șef Lucr. Dr. A. Soancă¹, Prof. Dr. C.M. Mișu³, Stud. R. Zăgănescu⁴,
Șef Lucr. Dr. A. Picoș⁵, Prof. Dr. A. Muste⁶

¹Disciplina Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

²Disciplina Reabilitare Orală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

³Disciplina Histologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

⁴Facultatea de Medicină, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

⁵Disciplina Protetică Dentară, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Cluj-Napoca

⁶Departamentul de Chirurgie, Universitatea de Științe Agricole și Medicină Veterinară, Cluj-Napoca

REZUMAT

Testele preclinice necesare pentru calificarea unui material de utilizat în tehnici de inginerie tisulară și medicină regenerativă pentru trialuri clinice sunt de obicei direcționate către evaluarea materialului pe modele animale care se apropie cât mai bine de aplicația clinică specifică la care se va folosi biomaterialul. Alegerea modelului preclinic optim pentru screeningul biomaterialului ține seama de cunoașterea în domeniu și de datele aferente produsului. Protocoalele acceptate în prezent ca teste de screening standard sunt acele protocoale specifice care au fost „validate“ prin utilizarea repetată de diferite echipe și care au generat rezultate consistente. Echipa noastră a planificat o cercetare preclinică amplă pentru evaluarea vindecării post-extracționale atunci când s-au folosit tehnici de preservare alveolară realizate cu diferite biomateriale. Deoarece aceste materiale au fost deja testate și folosite în practica clinică și există multe date care le susțin biocompatibilitatea, am ales să perfecțăm un model canin deoarece: majoritatea studiilor de preservare alveolară s-au realizat pe câine; forma crestei alveolare este similară cu cea umană; procesul de vindecare a alveolei post-extracționale este același cu cel uman și a fost extensiv descris; rădăcinile dinților experimentali sunt relativ ușor de extras. Echipa noastră a studiat fenomenele calitative de vindecare precoce și modificările calitative și cantitative (dimensionale) asociate vindecării tardive ale crestelor alveolare atunci când au fost folosite diferite tehnici de preservare alveolară. Modelul animal prezentat și perfectat de echipa noastră a fost validat prin publicarea rezultatelor în reviste prestigioase.

Cuvinte cheie: os, preservare alveolară, vindecarea plăgii, animal

ABSTRACT

Preclinical tests required for the qualification of a biomaterial, designed for tissue-engineering approaches and regenerative medicine, for human trials are generally directed toward the evaluation of the device in animal models that approach the specific clinical application which the device is to be used. Depending on the knowledge in the field and previous data on product one can choose the appropriate model to screen the potential of the biomaterial. The protocols that are now accepted as standardized screening tests are those specific protocols which have been „validated“ through repeated use by different groups and for which consistent results were generated. Our team planned an ample preclinical research to evaluate the post-extraction healing when ridge preservation was performed using different biomaterials. Because these materials have been already tested and used in clinical practice and many data sustain their biocompatibility, we chose to perfect a canine model because: almost all preclinical studies on ridge preservation have been performed on the dog; the alveolar ridge has a similar shape to that of humans; the healing process of the extraction socket is obviously the

Adresă de corespondență:

Prof. Dr. Alexandra Roman, Disciplina Parodontologie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu“, Str. Victor Babeș nr. 8, 400012 Cluj-Napoca

E-mail: veve_alexandra@yahoo.com

same as humans and has already been extensively described; the roots of the experimental teeth can be easily removed. Our team studied the early healing qualitative phenomena and the late-healing qualitative and quantitative (dimensional) modifications of the ridges when different ridge preservation approaches were applied. The presented animal model that we perfected was validated by the publication of the results of our research in prestigious journals.

Keywords: bone, socket preservation, wound healing, animal

DEZVOLTAREA MODELELOR PRECLINICE ÎN STUDIUL REGENERĂRII DEFECTELOR ORALE. ASPECTE GENERALE

Reconstrucția defectelor din sfera orală necesită folosirea unor biomateriale care să se constituie în medii conductive pentru creșterea celulară și tisulară. Aceste materiale pot fi simple matrici conductive sau pot fi vehicule pentru eliberarea de celule sau factori bioactivi. O serie de autorități internaționale cum ar fi European Medicines Agency (EMA) și US Food and Drug Administration (FDA) solicită realizarea unei secvențe de evaluări preclinice a biomaterialelor noi înainte ca studiile clinice de utilizare a lor să poată fi inițiate. Studiul preclinic trebuie să fie adaptat scopului, adică sferei care se dorește a fi regenerată. Planificarea studiului preclinic pentru a testa un nou material pentru regenerarea țesuturilor orale necesită decizii referitoare la specia animală care să fie folosită, punctul final al studiului și durata acestuia. Punctele finale trebuie definite pentru a estima mărimea eșantionului, pentru a se obține puterea dorită, dar și pentru a estima durata studiului. (1) Testele preclinice necesare pentru calificarea unui biomaterial/matrici pentru a fi folosită în tehnici de inginerie tisulară în trialuri umane se îndreaptă către evaluarea biomaterialului pe modele animale care mimează cât mai precis aplicarea specifică pentru care este desemnat biomaterialul. De fapt, este nevoie de studierea materialului pe multiple modele animale (animale mici și mari) înainte de inițierea fazei I a trialurilor umane. Alegerea unui model animal depinde și de cunoștințele și datele aferente subiectului. Protocoloalele acceptate la ora actuală ca teste preclinice de screening standard sunt acele tehnici specifice care au fost „validate“ prin folosirea repetată de către diferitele grupuri de cercetători și a căror utilitate a fost demonstrată de rezultatele generate consistente recunoscute. (2)

Modele animale folosite în cercetarea din domeniul parodontologiei regeneratoare

Modelul șobolan este un model de screening acceptat pentru evaluarea unei molecule specifice

presupuse a avea rol în regenerarea parodontală, datorită unui bun raport eficiență/cost, dar și ușurinței de manipulare. Mărimea standard a defectului este însă relativ mică, făcând vizualizarea dificilă, fiind astfel nevoie de microscop chirurgical pentru crearea defectului. Modelele animale mai mari (minipig, canin sau primat) sunt următoarea opțiune. Cinetica vindecării plăgilor și anatomia dentară au multe similarități cu cele umane. (1,3) Primatele non-umane sunt o opțiune extrem de binevenită având în vedere trăsăturile anatomice și biologice foarte apropiate cu cele umane; dificultățile economice și cele de manipulare nu sunt de neglijat și de aceea acest model animal nu este utilizat în mod curent. (1)

Acest articol se adresează unui aspect cu relevanță clinică marcată legat de aplicarea tehnicilor de regenerare osoasă ghidată folosind biomateriale pentru controlul vindecării alveolelor post-extracționale și augmentarea formării osoase.

În continuare, articolul trece succint în revistă stadiul actual al cunoașterii legat de acest subiect, iar apoi prezintă perfectarea de către echipa noastră a unui model animal pentru studiul propus.

Resorbția osoasă post-extracțională și prezervarea alveolară. Stadiul actual al cunoașterii

La ora actuală, una din problemele unanim recunoscute de literatura de specialitate este alterarea dimensională a crestei alveolare după extracția dinților. Resorbția crestei osoase alveolare post-extracțional este un fenomen inevitabil și extrem de bine documentat și duce la scăderea dimensiunilor crestale, cu modificări mai marcate ale compartimentului osos vestibular decât a celui oral (4). Alterările dimensionale ale crestei osoase se produc concomitent cu procesul de vindecare care se derulează după extracția dintelui, dar remodelarea osoasă se continuă și după neo-sinteza osoasă intra-alveolară. (5) Resorbția osoasă orizontală este mai mare decât cea verticală. Astfel, este descrisă o reducere a dimensiunii crestale orizontale cu 29-63% din dimensiunea inițială, la 6 luni postextracțional (6); alți autori au remarcat o reducere a dimensiunii

vestibulo-orale crestale cu 50%, la un an după extracție. (5) Resorbția verticală este de aproximativ 11-22% din dimensiunea verticală inițială. (6) Aceste modificări dimensionale în zona anterioară periclitizează rezultatele estetice ale tratamentelor de reabilitare ale edentației: terapia implantară, reabilitarea protetică convențională sau pe implanturi, tratamentul ortodontic. (7) În zona posterioară, resorbția osoasă postextracțională poate afecta terapia implantară datorită proximității sinusului maxilar, necesitând intervenții chirurgicale preimplantare suplimentare. Mai mult, resorbția osoasă progresivă post-extracțională determină ca asocierea simultană a tehnicilor de implantare și augmentare osoasă să fie mai puțin previzibilă, atât în termeni estetici, cât și funcționali. Implantarea imediată post-extracțională nu previne pierderea volumului osos, fiind descrisă o resorbție mai marcată a osului vestibular față de cel oral. (7) Astfel, este nevoie de aplicarea clinică a altor procedee care să prevină reducerea dimensiunilor osoase după extracție și să asigure derularea ulterioară a unor tratamente de reabilitare mai previzibile.

Un alt aspect semnalat de literatură cu impact clinic major este că există dovezi puternice că preservarea alveolară, care folosește imediat post-extracțional incorporarea intraalveolară a diferitelor biomateriale sau acoperirea alveolelor cu membrane, reduce semnificativ resorbția crestei alveolare, menținând o bună parte din dimensiunile osoase inițiale. (6,8) Aceste tehnici de regenerare osoasă ghidată nu previn complet resorbția osoasă postextracțională. (9,10) Dovezile actuale susțin beneficiul tehnicilor de preservare alveolară făcând terapia protetică și implantară mai previzibile. (11) De asemenea, preservarea folosind grefe osoase sau membrane înaintea tratamentului ortodontic evită formarea invaginațiilor gingivale. (12) Cu toate aceste aspecte pozitive semnalate de literatură, *o problemă care se ridică la ora actuală este lipsa unui ghid clar care să recomande folosirea clinică a unui anumit biomaterial.* (11) Materialele folosite pentru tehnicile de preservare alveolară sunt aceleași recomandate pentru regenerarea osoasă ghidată sau regenerarea tisulară ghidată: alogrefe (alogrefă de os liofilizat și demineralizat DFDBA), xenogrefe (os bovin deproteinizat), sticle bioactive, sulfat de calciu, hidroxiapatită, membrane de teflon, collagen, sau acid polilactic/poliglicolic, matrice dermică acelulară sau combinații. (7) Nu au fost observate diferențe semnificative legate de conservarea dimensiunilor osului alveolar atunci când pentru preservare s-au folosit beta-tricalciu fosfat sau membrane de collagen. (13) Folosirea

membranelor poate crește cantitatea de os nou format la nivelul alveolelor prezervate. (7) Diferitele tehnici de preservare alveolară au fost asociate cu niveluri diferite de formare osoasă și de menținere a particulelor reziduale de substitute osoase. Datele legate de stabilitatea pe termen lung a creștelor alveolare și de supraviețuire implantară în aceste zone sunt limitate.

Neexistând informații care să susțină superioritatea unor tehnici de preservare alveolară față de altele este deci nevoie de noi experimente standardizate care să studieze comparativ efectele diferitelor biomateriale între ele sau în comparație cu vindecarea naturală. (7) În acest context al cunoștințelor legate de folosirea postextracțională a unor biomateriale pentru reducerea resorbției creștelor alveolare, echipa noastră și-a propus derularea unui set amplu de cercetări preclinice originale, care să evalueze vindecarea post-extracțională după preservarea cu o nouă matrice tridimensională de collagen, singură sau asociată cu alte materiale. Compararea eficienței s-a făcut cu alte biomateriale sau combinații ale acestora. Deoarece toate biomateriale utilizate sunt deja comercializate și există o serie de dovezi care le susțin biocompatibilitatea, scopul cercetării preclinice a fost dezvoltarea unui model animal care să evalueze modificările post-extracționale cantitative asociate diferitelor tehnici de preservare alveolară, precum și calitatea vindecării plăgii post-extracționale. Este vorba despre primul model canin realizat în facultatea noastră, care a fost validat prin acceptarea publicării rezultatelor în reviste prestigioase. (14,15)

În continuare sunt redată etapele care au condus la realizarea modelului animal și motivele care le-au susținut.

Argumente în favoarea modelului canin

Acest studiu s-a realizat după punerea pe piață a biomaterialelor prevăzute a fi utilizate, inclusiv a matricii 3D de collagen și și-a propus evaluarea diferitelor combinații de biomateriale în preservarea alveolară, precum și compararea cu datele din literatură. Trebuie menționat că matricea 3D de collagen a fost lansată pe piață neavând ca indicație preservarea alveolară. În același timp, o serie de studii derulate de echipe prestigioase au furnizat rezultate pozitive legate de biocompatibilitatea matricii 3D de collagen și eficiența ei ca substitut de țesut autolog pentru de creșterea gingiei keratinizate sau acoperirile retracțiilor gingivale. (16-19)

Echipa noastră și-a propus punerea la punct a unui model canin deoarece majoritatea studiilor animale de preservare alveolară au fost realizate pe

un astfel de model. Speciile folosite de alte echipe au fost: Beagle (20-23), ogar (24) și metis (25). În puține situații s-a utilizat modelul minipig și șobolan (26).

Majoritatea speciilor au 42 de dinți permanenți, care încep să apară pe arcadă la 3-4 luni și sunt complet erupți la 6 luni. Câinele are 20 de dinți maxilari și 22 de mandibulari, după cum urmează: incisivi (maxilar și mandibular – câte 6), canini (maxilar și mandibular – câte 2), premolari (maxilar și mandibular – câte 8) și molari (maxilar – 4 și mandibular – 6). (26)

Modelul canin este preferat pentru cercetări de acest tip deoarece, la câine, ca și om, procesul alveolar se dezvoltă în timpul erupției dinților. În plus, modelul canin se consideră avantajos și pentru că: creasta alveolară are aceeași formă cu cea umană; procesul de vindecare a alveolei este asemănător cu cel uman și a fost exhaustiv descris; unele specii cum ar fi Beagle pot fi menținute sub un regim de control al plăcii; rădăcinile dinților experimentali (premolari și molari) pot fi ușor extrase, fără risc de fractură a pereților osoși. (26)

Literatura menționează și o serie de dezavantaje ale modelului canin, cum ar fi diferențele de mărime a plăgii și a vitezei de vindecare. Astfel, mărimea alveolei premlarilor la câine este mai mică decât la om, iar procesul de remodelare a alveolei este de 3-4 ori mai rapid decât la om. Acest ultim aspect poate fi privit și ca un avantaj deoarece permite derularea mai rapidă a experimentului. În derularea experimentului mai trebuie ținut seama că există variații mari de talie între speciile canine, ceea ce induce diferențe în timpul de vindecare a plăgii. (26)

PROGRAMAREA ACTIVITĂȚILOR STUDIULUI

Odată proiectul de cercetare aprobat de Comisia de Etică a universității, este nevoie de organizarea temporară a activităților, în luni. Pentru un studiu care urmărește vindecarea precoce a alveolelor postextracționale (o lună), cronograma poate să arate conform Tabelului 1. Studiile care apreciază

vindecarea tardivă a alveolelor au nevoie de 5-6 luni de vindecare, astfel încât întregul experiment are o durată cu 4-5 luni mai mare, adică aproximativ de 21 de luni.

DESIGNUL STUDIULUI

Pentru acest tip de studii, mandibula este cea mai utilizată, iar premolarul 3 și 4 sunt dinții preferați pentru experiment (22,23,27), deși și premolarul 2 și molarul prim sunt frecvent utilizați (24,28); dinții maxilari pot fi o opțiune posibilă (27). De obicei, locurile experimentale rezultă din extracția rădăcinilor distale ale dinților vizați. De multe ori aceste studii necesită situsuri control, cum ar fi zonele pristine, adică rădăcinile meziale ale dinților experimentali (20), ceea ce permite compararea cu o creastă complet prezervată (care conservă dimensiunea inițială). Compararea se poate face și cu o alveolă postextracțională vindecată natural, dar acesta permite doar o evaluare relativă a procedurii de preservare. Dacă studiul își propune descrierea procesului de vindecare asociat unui anumit biomaterial nu este nevoie de compararea cu locusuri pristine, dar este nevoie de evaluări la diferite intervale de timp. (27)

Astfel, variațiile protocoalelor diferitelor studii sunt derivate din scopurile acestora și delivrabilele majore și minore care sunt fixate inițial. Diferențe dintre studii rezultă din diferențele dintre: situsurile care se compară și unitățile cu care se realizează compararea, protocolul chirurgical, timpul de vindecare, modalitatea de prelucrare histologică. Toate studiile de preservare alveolară au în comun următoarele: extracția dinților/rădăcinilor, aplicarea procedurii experimentale (tehnica de preservare alveolară prevăzută), așteptarea vindecării, prelevarea biopsiei și analiza. Fiecare experiment este susținut de ideea alterării procesului natural de vindecare a alveolelor astfel încât să se preserve cât mai mult din volumul creștal.

Cercetările noastre au fost planificate ca studii *split-mouth*, în care s-au comparat două metode de

TABELUL 1. Cronograma studiului de evaluare a vindecării precoce asociată prezervării alveolare cu matrice 3D de collagen (după Araujo et al. 2011) (26)

Denumire activitate	Perioadă (din ziua zero, în luni)					
	1-3	4	5	6-9	10-12	13-16
Selecția animalelor și pregătirea studiului	x					
Extracția și preservarea alveolară		x				
Perioada de vindecare a alveolei			x			
Prelevarea biopsiei și procesarea histologică				x		
Analiza datelor					x	
Pregătirea manuscrisului						x

prezervare alveolară sau o metodă de prezervare cu vindecarea naturală. În ambele cadrane mandibulare, rădăcinile distale ale premolarilor doi și patru au servit ca situsuri experimentale. Modalitatea de tratament pentru fiecare situs experimental a fost stabilită randomizat. Studiile de vindecare precoce au urmărit răspunsul local la unele biomateriale folosite pentru prezervarea alveolară (inclusiv noua matrice 3D de colagen) și au avut alocată o perioadă de vindecare de o lună. Primul studiu care a evaluat comparativ răspunsul local și modificările dimensionale alveolare a urmărit o perioadă de vindecare de 5 luni. Deoarece, după analiza histologică a eșantioanelor, s-a observat că baza alveolei a fost dificil de reperat histologic, ea fiind observabilă doar pe anumite secțiuni, cel de-al doilea studiu de acest tip realizat de echipa noastră a avut alocată o perioadă de vindecare de 3 luni.

CALCULUL MĂRIMII EȘANTIONULUI ȘI PREGĂTIREA ACESTUIA

De obicei, 5-7 câini sunt suficienți pentru un astfel de experiment. (26) Câinii se includ în studiu după evaluarea stării generale de sănătate, vârstă și greutate, iar aprecierea este făcută de un medic veterinar cu experiență. Animalele trebuie să aibă aproximativ 1 an, deoarece extracțiile se pot realiza de obicei fără complicații, și aproximativ 10-20 kg. O atenție deosebită se acordă includerii în studiu a animalelor cu caracteristici apropiate (vârstă și greutate). Experimentele noastre au folosit animale de 12-20 de luni și de 10-13 kg. Regiunile dinților experimentali trebuie curățate profesional cu o săptămână înaintea intervenției.

TEHNICA CHIRURGICALĂ

Intervențiile chirurgicale s-au realizat în încăperi cu destinație adecvată și dotate corespunzător. Anestezia generală a animalului s-a realizat cu o asociere de ketamină și izofluran. (15) Tehnica de extracție trebuie precis respectată pentru a evita fractura rădăcinilor și pereților osoși, precum și contaminarea plăgii, iar intervenția de prezervare urmează și ea un protocol riguros, prezentat în continuare.

Primul timp intervențional constă în secționarea celor două treimi coronare ale coroanei clinice a dinților de studiu, cu expunerea consecutivă a camerei pulpare. Se realizează pulpectomia vitală, obturarea radiculară și obturarea deschiderii camerei pulpare cu ciment glass-ionomer. Apoi se trece la ridicarea lamboului vestibular și oral, în grosime totală și apoi parțială pentru mobilizarea

completă. Premolarii de studiu se secționează vestibulo-oral, ceea ce permite separarea rădăcinilor și extracția rădăcinii distale. Pentru cele patru alveole rezultate se aplică tehnica de prezervare prevăzută și lamboul se suturează astfel încât să asigure o închidere primară a plăgii chirurgicale.

Grijile prostoperatorii includ: observarea clinică zilnică a animalului, antibioticoprofilaxia timp de 7 zile, controlul post-operator al durerii, administrarea unei diete moi pe parcursul perioadei de observație, aplicarea unui regim de control al plăcii de două ori pe săptămână, pe parcursul perioadei studiului. (14,15,26)

După perioada alocată vindecării, se prelevează probele histologice din zona de experiment (zona de os care cuprinde întreg corpul mandibular aferent alveolelor vindecate) și se prelucrează conform tehnicii histologice avute în vedere.

PARAMETRII FINALI DE APRECIERE A REZULTATELOR ȘI ANALIZA HISTOLOGICĂ

În funcție de scopul studiului și de parametrii fixați pentru aprecierea rezultatelor, se alege modalitatea de evaluare și analiză histologică a procedurii de prezervare alveolară. Tehnica care folosește secțiunile decalcificate incluse în parafină s-a folosit în studiile noastre pentru descrierea calitativă a fenomenelor tisulare derulate în timpul vindecării precoce a alveolelor post-extracționale asociate diferitelor biomateriale utilizate, inclusiv a tipului celular (morfometrie), volumul ocupat de celule, reacția tisulară. Prelucrarea de rutină implică decalcifierea probelor histologice cu acid azotic sau EDTA. (14,26)

Când scopul experimentului este evaluarea efectului tehnicii de prezervare alveolară asupra modificărilor dimensionale ale osului și țesutului moale crestal, după extracție este nevoie de prepararea unor secțiuni nedecalcificate care nu alterează în niciun fel dimensiunea secțiunilor. Această tehnică de analiză a secțiunilor nedecalcificate permite evaluarea histometrică (măsurători cantitative de dimensiuni și volum): înălțimea și grosimea pereților osoși alveolari și crestali, volumul procesului alveolar, volumul țesutului moale care acoperă creasta. Imaginile sunt captate cu un microscop echipat cu un sistem de captare a imaginilor și un program care permite analiza histometrică. (15) Pe scurt, procedul de prelucrare a probelor histologice nedecalcificate implică includerea probei de țesut, după recoltare și fixare în formol, într-o rășină metacrilică (Technovit 9100 NEU, Heraeus Kulzer),

urmând un protocol multietapizat (29); aceasta asigură menținerea volumului tisular și nedeformabilitatea probei. Probele se secționează în direcție vestibulo-orală, din zona centrală a alveolei spre periferie, rezultând secțiuni de 300 μm grosime. Aceste secțiuni se fixează cu un ciment acrilic (Technovit 7210 VLC) de lamele de sticlă silanizate și apoi sunt subțiate până la grosimi de aproximativ 40 μm. Secțiunile se colorează cu Paragon pentru evaluarea formării osoase și a țesutului moale. (15)

Protocolul nostru de măsurare efectivă cantitativă a țesutului osos a modificat o tehnică deja validată (24): pe secțiuni au fost trasate limite verticale și orizontale ale osului, care au permis măsurătorile histometrice verticale și orizontale la nivelul unei singure construcții. În plus, metoda propusă diferă de tehnica lui Rothamel et al. (2007) (24) prin aceea că liniile tangente de limitare propuse de ei au fost înlocuite de linii verticale și orizontale, ceea ce reduce eroarea trasării și crește acuratețea măsurătorilor. Deoarece limita apicală a fostei alveole nu a fost întotdeauna vizibilă, s-a luat ca reper vertical apical, cel mai apical punct al crestei osoase și nu cel al alveolei post-extracționale și s-a trasat o tangentă orizontală prin acest punct; aceasta a permis măsurarea înălțimii peretelui osos vestibular și oral și a diferenței dintre ele. Linia verticală trasată prin mijlocul alveolei a permis trasarea unor linii orizontale care au permis măsurarea lățimii osului crestal la diferite distanțe față de marginea osoasă (1, 3 și 5 mm apical de marginea osului crestal). (15)

Legat de protocolul de apreciere cantitativă a țesutului moale, studiul nostru a limitat zona de

interes la nivelul suprafeței superioare care acoperă fosta alveolă și a folosit trasarea unor tangente vestibulare și orale la suprafața țesutului moale. A fost calculată aria țesutului moale acoperitor al crestei alveolare ca fiind zona cuprinsă între cele două tangente trasate. (15)

CONCLUZII

Folosind modelul canin perfectat de echipa noastră, studiul asupra vindecării precoce a observat o depunere osoasă crescută atunci când alveolele au fost prezervate cu o xenogrefă osoasă plus matricea 3D de collagen în comparație cu preservarea, care a folosit asocierea de membrană de collagen plus matricea 3D de collagen.

Modelul canin prezentat a fost aplicat și pentru studiul vindecării tardive a modificărilor calitative și cantitative post-extracționale, folosind pentru preservarea alveolară combinația membrană de collagen plus matricea 3D de collagen sau doar o membrană de collagen. Studiul a sugerat că asocierea membrană de collagen plus matricea 3D de collagen ar putea reprezenta o opțiune clinică interesantă de preservare a alveolelor post-extracționale, mai ales atunci când se dorește o augmentare a dimensiunii țesutului moale acoperitor al crestei.

Mulțumiri

Acest articol a fost publicat prin Fondul Social European, Programul Operațional Dezvoltarea Resurselor Umane 2007-2013, contract nr. POSDRU/159/1.5/S/138776.

BIBLIOGRAFIE

1. **Giannobile W.V., Kaigler D., Nevins M.** Preclinical model development for the reconstruction of oral, periodontal, and craniofacial defects. cpt 1. In: Giannobile W.V., Nevins M. (eds) Osteology guidelines for oral and maxillofacial regeneration. Preclinical models for translational models. *Quintessence Publishing*, 2011.
2. **Spector M., Al-Hezaimi K., Nevins M.L.** Screening models for tissue engineering. cpt. 5. In: Giannobile W.V., Nevins M. (eds) Osteology guidelines for oral and maxillofacial regeneration. Preclinical models for translational models. *Quintessence Publishing*, 2011.
3. **Wikesjö U.M., Selvig K.A., Zimmerman G., Nilvéus R.** Periodontal repair in dogs: healing in experimentally created chronic periodontal defects. *J Periodontol* 1991; 62(4):258-63.
4. **Pietrovskii J., Starinsky R., Arensburg B., Kaffe I.** Morphologic characteristics of bony edentulous jaws. *J Prosthodont* 2007; 16(2):141-7.
5. **Schropp L., Wenzel A., Kostopoulos L., Karring T.** Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2003; 23(4):313-23.
6. **Tan W.L., Wong T.L., Wong M.C., Lang N.P.** A systematic review of post-extraction alveolar hard and soft tissue dimensional changes in humans. *Clin Oral Implants Res* 2012; 23(Suppl 5):1-21.
7. **Darby I., Chen S.T., Buser D.** Ridge preservation techniques for implant therapy. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2009; 24(suppl):260-271.
8. **Jung R.E., Philipp A., Annen B.M., Signorelli L., Thoma D.S., Hammerle C.H.F., Attin T., Schmidlin P.** Radiographic evaluation of different techniques for ridge preservation after tooth extraction: a randomized controlled clinical trial. *J Clin Periodontol* 2013;40:90-98.
9. **Ten Heggeler J.M.A.G., Slot D.E., Van det Weijden G.A.** Effect of socket preservation therapies following tooth extraction in non-molar regions in humans: a systematic review. *Clinical Oral Impl Res* 2011; 22(8):779-88.
10. **Thalmair T., Fickl S., Schneider D., Hinze M., Wachtel H.** Dimensional alterations of extraction sites after different alveolar ridge preservation techniques – a volumetric study. *J Clin Periodontol* 2013; doi: 10.1111/jcpe.12111

11. Vignoletti F., Matesanz P., Figuero E., Martin C., Sanz M., Surgical protocols for ridge preservation after tooth extraction. A systematic review. *Clin Oral Impl Res* 2012;23 (Suppl. 5):22-38.
12. Reichert C., Wenghöfer M., Götz W., Jäger A. Pilot study on orthodontic space closure after guided bone regeneration. *J Orofac Orthop* 2011;72(1):45-50.
13. Brkovic B.M., Prasad H.S., Rohrer M.D., Konandreas G., Agrogiannis G., Antunovic D., Sándor G.K., Beta-tricalcium phosphate/type I collagen cones with or without a barrier membrane in human extraction socket healing: clinical, histologic, histomorphometric, and immunohistochemical evaluation. *Clin Oral Investig* 2012;16(2):581-90.
14. Cioban C., Zăgănescu R., Roman A., Muste A., Beteg F., Câmpian R.S., Boşca B. Early healing after ridge preservation with a new collagen matrix in dog extraction sockets: preliminary observations. *Rom J Morphol Embryol* 2013;54(1):125-30.
15. Roman A., Cioban C., Stratul S.I., Schwarz F., Muste A., Petrutiu S.A., Zăgănescu R., Mihatovic I. Ridge preservation using a new 3D collagen matrix: a preclinical study. *Clin Oral Investig* 2014 Nov 25. [Epub ahead of print]
16. Thoma D.S., Hämmerle C.H., Cochran D.L., Jones A.A., Görlach C., Uebersax L., Mathes S., Graf-Hausner U., Jung R.E. Soft tissue volume augmentation by the use of collagen-based matrices in the dog mandible – a histological analysis. *J Clin Periodontol* 2011; 38:1063-70.
17. Jung R.E., Hürzeler M.B., Thoma D.S., Khraisat A., Hämmerle C.H. Local tolerance and efficiency of two prototype collagen matrices to increase the width of keratinized tissue. *J Clin Periodontol* 2011; 38(2):173-9.
18. Vignoletti F., Nuñez J., Discepoli N., De Sanctis F., Caffesse R., Muñoz F., Lopez M., Sanz M. Clinical and histological healing of a new collagen matrix in combination with the coronally advanced flap for the treatment of Miller class-I recession defects: an experimental study in the minipig. *J Clin Periodontol* 2011; 38:847-55.
19. McGuire M.K., Scheyer E.T. Xenogeneic collagen matrix with coronally advanced flap compared to connective tissue with coronally advanced flap for the treatment of dehiscence-type recession defects. *J Periodontol* 2010; 81:1108-17.
20. Araújo M., Linder E., Wennström J., Lindhe J. The influence of Bio-Oss Collagen on healing of an extraction socket: an experimental study in the dog. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2008; 28(2):123-3.
21. Araújo M.G., Lindhe J. Ridge preservation with the use of Bio-Oss collagen: A 6-month study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2009; 20:433-40.
22. Araujo M.G., Lindhe J. Dimensional ridge alterations following tooth extraction. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol* 2005; 32:212-218.
23. Fickl S., Schneider D., Zuhr O., Hinze M., Ender A., Jung R.E., Hürzeler M.B. Dimensional changes of the ridge contour after socket preservation and buccal overbuilding: an animal study. *J Clin Periodontol* 2009; 36(5):442-8.
24. Rothamel D., Schwarz F., Herten M., Engelhardt E., Donath K., Kuehn P., Becker J. Dimensional ridge alterations following socket preservation using a nanocrystalline hydroxyapatite paste: a histomorphometrical study in dogs. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2008; 37:741-7.
25. Shi B., Zhou Y., Wang Y.N., Cheng X.R. Alveolar ridge preservation prior to implant placement with surgical-grade calcium sulfate and platelet-rich plasma: a pilot study in a canine model. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2007; 22(4):656-65.
26. Araujo M.G., Silva C.O., Mesti J.C. Ridge preservation, cpt 9 In: Giannobile W.V., Nevins M. eds. Osteology guidelines for oral and maxillofacial regeneration. Preclinical models for translational models. Quintessence Publishing, 2011.
27. Araújo M.G., Liljenberg B., Lindhe J. Dynamics of Bio-Oss Collagen incorporation in fresh extraction wounds: an experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res* 2010; 21(1):55-64.
28. Araújo M.G., Wennström J.L., Lindhe J. Modeling of the buccal and lingual bone walls of fresh extraction sites following implant installation. *Clin Oral Implants Res* 2006;17(6):606-14.
29. Donath K. A method for the study of undecalcified bones and teeth with attached soft tissue. The Säge-Schliff (sawing and grinding) technique). *J Oral Pathol* 1982; 11:318-326.