

# ULOGA ANTIBIOTSKE PROFILAKSE U PREVENCIJI RANOG GUBITKA IMPLANTATA

---

**Krolo, Marta**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:957589>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-05-17**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine  
Repository](#)





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Marta Krolo

**ULOGA ANTIBIOTSKE PROFILAKSE U  
PREVENCIJI RANOG GUBITKA  
IMPLANTATA**

Poslijediplomski specijalistički rad

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren u: Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu.

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna medicina

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Tihomir Kuna, Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet

Lektor hrvatskog jezika: Vanja Nekich, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Michael Mile Nekich, stalni sudski tumač za engleski jezik

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 55 stranica

9 tablica

3 slika

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojem mentoru izv. prof. dr. sc. Tihomiru Kuni.

## **Sažetak**

### **ULOGA ANTIBIOTSKE PROFILAKSE U PREVENCIJI RANOG GUBITKA IMPLANTATA**

Liječenje gubitka zuba ugradnjom dentalnih implantata danas je postala dominantna stomatološka terapija za mnoge pacijente. Iako su stope uspjeha visoke, 95-97% kod zdravih pacijenata, kod pacijenata koji imaju propisanu terapiju i dalje postoje neuspjesi. Vjeruje se da antibiotska profilaksa prije ugradnje implantata smanjuju stopu neuspjeha. Da bi se dali dokazi koji podupiru pretpostavku da nema statistički značajne razlike između pacijenata koji su profilaktički pili antibiotike prije ugradnje implantata i onih koji nisu, a došlo je do ranog gubitka implantata, elektronsko pretraživanje MEDLINE, PUBMED i Cochrane baze podataka provedeno je do 01.02.2018. godine. Uključene su samo publikacije na engleskom jeziku te randomizirane kontrolne studije, prospektivne i retrospektivne studije na ljudima. Kriterij uključivanja bili su pacijenti kojima je bila indicirana dentalna implantološka terapija. Pacijenti koji su primali neku od sljedećih terapija ili bolovali od navedenih bolesti bilisu isključeni: imunosupresivna terapija, radioterapija u području glave i vrata, nekontroliran dijabetes, trudnoća, antibiotska terapija, rizik od infektivnog endokarditisa, povijest uzimanja bisfosfonata i kemoterapija. Rezultati istraživanja pokazali su različite vrste studija (randomizirana kontrolirana istraživanja, retrospektivne i prospektivne studije). Studije su procijenjene za metodološku kvalitetu analize, ograničenja i potencijalne pristranosti. Analiza je bila kvalitativna zbog varijacija u vrstama studija. U ovom radu nije utvrđena statistički značajna razlika u neuspjehu implantata kod pacijenata koji su primali antibiotsku profilaksu u usporedbi s onima koji nisu. Dobro provedena klinička randomizirana istraživanja potrebna su za ispitivanje učinka antibiotske profilakse u implantologiji. Kako su ispitivane studije bile toliko različite u njihovom dizajnu i rezultatima, nije bilo moguće izvesti meta-analizu. Sve su studije procijenjene pojedinačno i kvalitativno.

**Ključne riječi:** dentalna implantologija; rani gubitak implantata; antibiotska profilaksa

## Summary

### THE ROLE OF ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN PREVENTING THE LOSS OF DENTAL IMPLANTS

Dental implants are becoming increasingly prevalent among patients in restoring missing teeth. Although success rates are high at 95-97% in healthy patients, implantologists continue to experience some failure in patients undergoing prescribed treatment. Prophylactic antibiotics are believed to decrease the failure rate if given prior to inserting implants. To provide evidence in support of the hypothesis that there are no significant differences in early implant failure rates if prophylactic antibiotics are (not) given, an electronic search of MEDLINE, PUBMED and the Cochrane data bases was carried out for the period prior to 1 February 2018. Only publications in English were included. Only randomised control trials, prospective cohort studies and retrospective studies on humans were selected. The inclusion criteria included patients who needed dental implant therapy. The exclusion criteria included all patients undergoing certain treatments such as immunosuppressive therapy, chemotherapy, poorly controlled diabetes, pregnancy, antibiotic therapy, those at risk of infective endocarditis, or having a history of bisphosphonates or undergoing radiotherapy to the head and neck region. The search results identified various types of studies (randomized controlled trials, retrospective, and prospective studies). Studies were assessed for methodological quality of the analysis, limitations and potential bias. The analysis was qualitative due to variations in the types of studies. This review found no difference in implant failure between individuals who received implant therapy while taking prophylactic antibiotics compared to patients who received implant therapy while not undergoing prophylactic implant therapy. A well conducted clinical randomised study is necessary to test the effect of prophylactic antibiotics in implant therapy. Given that the studies examined were so varied in their design and outcomes, it was not possible to perform a meta-analysis. All studies have been assessed individually and qualitatively.

**Keywords:** dental implantology; early dental implant failure; prophylactic antibiotics

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. PREGLED LITERATURE .....	3
2.1 Povijest antibiotika .....	4
2.2 Klasifikacija antibiotika prema načinu djelovanja .....	4
2.3 Mehanizam djelovanja antibiotika.....	5
2.4 Zajednički antibiotici u stomatologiji.....	8
2.5 Mehanizam djelovanja amoksicilina .....	9
3. FIZIOLOGIJA USNE ŠUPLJINE.....	11
3.1 Dentalni implantat i biologija kosti .....	12
3.2 Cijeljenje rane.....	13
3.3 Normalna oralna bakterijska flora .....	16
3.4 Cijeljenje oko dentalnog implantata na razini kosti .....	16
3.5 Oseoindukcija, Oseokondukcija, Oseointegracija .....	17
3.6 Rano cijeljenje rane nakon ugradnje implantata (sa ili bez antibiotika).....	17
3.7 Uloga klorheksidina (CHX) tekućine za ispiranje.....	24
3.8 Smjernice kod primjene antibiotika.....	24
3.9 Gubitak implantata .....	25
4. MATERIJALI I POSTUPCI.....	33
4.1 Dizajn studija .....	34
4.2 Metode pretraživanja za identifikaciju studija.....	35
4.3 Odabir studije .....	35
5. RASPRAVA I REZULTATI.....	36
6. ZAKLJUČAK .....	44
7. LITERATURA .....	46
8. ŽIVOTOPIS .....	54

## **Popis skraćenica**

DNA-deoksiribonukleinska kiselina

RNA-ribonukleinska kiselina

E-Max- maksimalni odgovor

EC50 - efektivna koncentracija

RD50 - efektivna doza

ADME- apsorpcija, distribucija, metabolizam, ekskrecija

GFR-brzina glomerularne filtracije

GI-gastrointestinalni

F - frakcija

AUC-koncentracija lijeka u plazmi

Q-doza lijeka

Vd-distribucija lijeka u volumenu tijela

PDGF-faktor rasta iz trombocita

PAF - faktor aktivacije trombocita

IgA,IgG, IgM- imunoglobulini A, G i M

C3- komplement seruma

TGF - transformirajući faktor rasta

TNF- faktor tumorske nekroze

IL- interleukin

PCR - lančana reakcija polimerizacije

PICF- sulkusna tekućina oko implantata

NICE- National Institute for Health and Care Excellence



GCF-sulkusna tekućina

N-broj

CHX- klorheksidin

AHA- American Heart Association

IE- infektivni endokarditis

CBCT - cone beam kompjuterizirana tomografija

RCT - randomizirano kontrolirano istraživanje

preop - prije operacije

per os - peroralno

post op- poslije operacije

EIFR- Early Implant Failure Rate

i.m. - intramuskularno

i.v. - intravenozno

PI- plak indeks

GI- indeks gingive

MEDLINE- Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Embase - Biomedical research

MeSH - Medical Subject Headings

OHI- indeks oralne higijene

NIH- National Institutes of Health

## **1. UVOD**

Liječenje gubitka zuba ugradnjom dentalnih implantata danas je postala dominantna stomatološka terapija za mnoge pacijente. Pružaju je mnogi stomatolozi s različitim iskustvom u implantologiji. Dentalni implantati su endoosealni titanski vijci koji se ugrađuju u pripremljenu kost na unaprijed određenu dubinu; obično 8 do 13 mm. Trenutna stopa uspjeha u literaturi iznosi 95 do 97%, ali varira zbog razlika u kirurškim tehnikama, vještinama stomatologa, korištenim implantološkim sustavima, volumenu i kvaliteti kosti pacijenta, kao i općim zdravstvenim stanjem pacijenata. U literaturi se raspravljalo i proturječilo o upotrebi antibiotske profilakse u fazi ugradnje te hoće li to spriječiti/smanjiti neuspjeh implantološke terapije. Postoji zabrinutost zbog neopravdane uporabe antibiotske terapije koja, vjeruje se, dovodi ili bi mogla pridonijeti razvoju nove generacije rezistentnih bakterija, kao i zbog dodatnih financijskih gubitaka za zdravstveni sustav i povećanja troškova za pojedince koji plaćaju antibiotike putem privatnih recepata.

Svrha ovog rada je prikazati sprječava li propisivanje antibiotske profilakse za vrijeme ugradnje implantata rani gubitak implantata u kirurškoj fazi, koji je najprikladniji antibiotik i koja doza te vrijeme uzimanja antibiotika utječu na krajnji rezultat.

## **2. PREGLED LITERATURE**

## 2.1 Povijest antibiotika

Fleming je zaslužan za revolucionarno otkriće penicilina 1929. godine (1). Tijekom Drugog svjetskog rata, Chain i Florey razvili su penicilinske antibiotike na temelju ranijih djela Fleminga. Svi živi organizmi su podložni nastanku infekcije uzrokovane virusima, bakterijama, protozoama i gljivicama koje zajedničkim imenom nazivamo patogeni. Revolucionarno razdoblje bile su 1940-e kada se penicilin počeo koristiti u medicini. Ehrlich je prvi upotrijebio sintetski napravljen antibiotik, no njegov koncept je kasnije proširen na uključivanje antibiotika koji su proizvedeni od mikroorganizma (2). Otpornost na antibiotike se pojavila u četrdesetim godinama nakon razvoja antimikrobne terapije.

Otpornost na antibiotike može biti:

- prirođena,

ili

- stečena.

Postoje tri mehanizma kojima se otpornost na antibiotike može širiti:

- prijenosom rezistentnih bakterija među ljudima,
- transferom rezistentnih gena među bakterijama,
- transferom rezistentnih gena između genetičkih elemenata unutar bakterija.

Ovo ukazuje na važnost razumijevanja mehanizama nastanka rezistencije na antibiotike kako bi se omogućilo razumno korištenje lijekova.

## 2.2 Klasifikacija antibiotika prema načinu djelovanja

Antibiotici se mogu klasificirati na temelju njihovog učinka:

Baktericidni - koji induciraju staničnu smrt razgradnjom DNA, RNA, stanične stijenke ili spriječavanjem sinteze proteina,

Bakteriostatički - koji inhibiraju rast stanica.

Alexander Fleming tijekom svog rada u bolnici St. Marys u Londonu 1928.godine otkrio je penicilin i njegov učinak isključivo na *Staphylococcus*. Kasnije ga je Florey 1940. godine izmijenio i proizveo u velikim količinama u Oxfordu kako bi analizirao antibakterijske učinke

te je otkrio da je toksičan za domaćina i ima sposobnost ubijanja patogena kod zaraženih ljudi. Nakon 70 godina, broj različitih vrsta antibiotika je narastao deset puta (3).

Godine 1941. izuzetan rezultat upotrebe penicilina otkriven je kada je mala količina upotrijebljena u Dunnskoj školi patologije u Oxfordu u liječenju bolesnog policajca koji je imao sepsu smultiplim apscesima. Pacijentu je intravenozno davan penicilin svakih 3 sata. Sva mu je mokraća sakupljena, a izlučeni penicilin ponovno je upotrijebljen na istom pacijentu. Nakon 5 dana pokazao je znakove oporavka, ali je umro nakon mjesec dana kada su potrošene zalihe penicilina(4).

### **2.3 Mehanizam djelovanja antibiotika**

Paul Ehrlich je objasnio načelodjelovanja lijekova; da bi lijek mogao izazvati učinak, mora doći do kemijske reakcije između lijeka i tkiva, što znači da se „molekule lijeka“ moraju dovoljno približiti ciljanom tkivu (konstitutivne stanične molekule) kako bi došlo do kemijske interakcije da bi se funkcija konstitutivnih staničnih molekula promijenila (5). Poznato je da broj molekula u organizmu znatno nadmašuje molekule lijeka pa stoga, ako se lijek koji se koristi jednostavno raspoređuje nasumce, malo je vjerojatno da će interakcija imati učinak. Stoga, da lijek djeluje na ciljnu stanicu, neophodna je nejednolika raspodjela molekula lijeka. Drugim riječima, molekule lijeka moraju biti vezane za ciljane stanice da bi se postigli učinci. Dobar primjer toga je učinak adrenalina (epinefrina) na srce, gdje se adrenalin treba vezati na protein receptora u srcu ( $\beta$ -adrenoreceptori). Ovo vezanje dovodi do povećanja udarnog volumena i frekvencije. Ta vezna mjesta poznata su kao ciljevi lijeka, izgrađena su od molekula proteina, uz neke iznimke (npr. mnogi antimikrobni lijekovi izravno utječu na DNA, a ne na protein (6).

Nakon vezanja lijeka na ciljnu stanicu, učinak se može primijetiti na biološkoj razini, kao što je porast krvnog tlaka, kontrakcija mišića ili relaksacija. Ovaj učinak se može prikazati kao krivulja koncentracijskog učinka (7). To omogućuje da se zna maksimalni odgovor koji lijek može izazvati (E-Max) i koncentracijai ili doza potrebna za proizvodnju 50% maksimalnog odgovora (EC50 ili RD50). Koncentracija lijeka na staničnoj razini može se razlikovati od poznate koncentracije u plazmi. Razlika u koncentraciji nastaje kao posljedica enzimske razgradnje ili ulaska lijeka u stanice, budući da se lijek širi s površine prema mjestu djelovanja. To znači da koncentracija koja doseže do receptora može iznositi samo 1% koncentracije u plazmi (8).

Prilikom propisivanja bilo kojeg lijeka, bitno je razumjeti kako se lijek distribuira u organizmu i kako se apsorbira. Apsorpcija lijeka podijeljena je u četiri faze, poznate kao akronim ADME:

- Apsorpcija s mjesta primjene,
- Distribucija unutar tijela,
- Metabolizam,
- Ekskrecija (biotransformacija).

Nakon primjene lijek mora proći staničnu barijeru (lipidna membrana), uglavnom pasivnim difuznim prijenosom i/ili posredovanim prijenosom (9). Brzina difuzije ovisi o topljivosti lijeka. Oralnom primjenom, apsorpcija je mala i postoji sve dok lijek ne uđe u tanko crijevo. Mehanizam apsorpcije ovisi o ionizaciji i topljivosti u masti. Općenito se slabe kiseline i baze brzo apsorbiraju, suprotno jakim bazama i kiselinama (jake baze  $pK_a$  od 10 ili više se slabo apsorbiraju kao i jake kiseline  $pK_a$  od 3 ili manje). To je zato što su potpuno ionizirane (10). Nakon što se lijek uzima oralno, apsorbira se preko gastrointestinalnog sustava gdje se odvija niz reakcija objašnjenih u odlomku ispod. Gotovo 75% lijeka primijenjenog per os apsorbira se u prvih 1 do 3 sata nakon primjene. Mnogi čimbenici utječu na taj postotak, neki su fiziološki čimbenici, a drugi su povezani s lijekom.

Uobičajeni čimbenici koji utječu na brzinu apsorpcije su (11):

- sadržaj crijeva
- gastro-intestinalna pokretljivost,
- splahnhični protok krvi (tj. krvotok GI organa),
- veličina i formulacija sadržaja GI trakta,
- fizikalno-kemijski čimbenici (interakcija lijekova).

Ovisno o koncentraciji lijeka ovi čimbenici imaju utjecaj na konačni učinak.

Ako pacijent kojemu će biti ugrađen implantat ima neku vrstu GI problema, primit će istu dozu antibiotika kao pacijent koji nema GI probleme. U tom slučaju, ako postoji poseban protokol za tu situaciju i nije proveden, lijek će biti pod utjecajem kiselosti GI sadržaja i stoga će biti promijenjen utjecaj lijeka na ciljnu stanicu.

Da bi lijek ušao u cirkulaciju, mora proći kroz crijevnu barijeru i kroz inaktivacijske enzime u tankom crijevnom zidu te jetri. To se zove prvi pasivni metabolizam.

Bioraspoloživost se koristi za označavanje frakcije (F) oralno primijenjene doze koja doseže sistemsku cirkulaciju kao intaktni lijek. Mjeri se i opisuje područje pod krivuljom (AUC), drugim riječima koncentracija lijeka u plazmi. Zbog toga se ne može govoriti isključivo o bioraspoloživosti određenog lijeka, samo o pripremi za određenog pacijenta u određenoj prilici. Na bioraspoloživost lijeka (koncentraciju lijeka u plazmi) utječu različiti čimbenici i razlikuju se od osobe do osobe (12). Prilikom propisivanja antibiotske profilakse starijem pacijentu u usporedbi s mladom osobom, treba razmotriti dozu i trajanje.

Bilo bi idealno kad bi ista doza lijeka uvijek imala isti odgovor, ali odgovor na lijekove može varirati od jednog pacijenta do drugog (mnogi faktori poput etničke pripadnosti, dobi, sistemske bolesti i trudnoće mogu utjecati na način na koji tijelo reagira na lijek (13)). Poradi farmakokinetičke i farmakodinamičke varijacije koje se javljaju zbog razlika u apsorpciji, distribuciji i metabolizmu lijeka. Zbog toga se doza lijeka treba prilagoditi pacijentu (14). Interindividualne varijacije obično su pod utjecajem gena koji utječu na farmakokinetičke promjene mijenjanjem ekspresije proteina uključenih u apsorpciju, distribuciju i metabolizam ili izlučivanje lijekova. Ovo je dovelo do novog polja u farmakologiji pod nazivom farmakogenetika.

Dob pacijenta i metabolizam lijeka:

Eliminacija lijeka je manje učinkovita kod starijih osoba u odnosu na mlađe osobe, što dovodi do produljenog te većeg učinka pa stoga treba promijeniti dozu. Distribucija masnog tkiva također može utjecati na distribuciju lijeka. Učinak dobi na izlučivanje putem bubrega treba uzeti u obzir pri propisivanju lijekova, odnosno GFR (brzina glomerularne filtracije); kod djece iznosi 20% volumena odraslih, smanjuje se za 25% u dobi od 50 godina, te do 50% u dobi od 75 godina. Učinak dobi pacijenta na metabolizam lijeka temeljito je proučente jenekoliko enzima potrebno za metabolizam lijeka. Jetreni mikrosomalni enzim polako se smanjuje s godinama i povećava se distribucija lijekova topljivih u mastima (15). Ova spoznaja je dovela do novog koncepta shvaćanja osjetljivosti na lijekove, gdje će isti lijek administriran različitim dobnim skupinama pokazati različite učinke, primjerice, stariji pacijenti su osjetljiviji na benzodiazepine od mladih i zahtijevaju manje doze od mladih.

Etnička pripadnost:

Neke rasne skupine različito reagiraju na lijekove; npr. Azijatima se etanol metabolizira različito nego Europljanima te Azijati pokazuju veću otpornost na propranolol od Europljana.

Sistemska bolest i trudnoća:



Ova stanja su također važni čimbenici prilikom propisivanja lijeka. Općenito, tijekom trudnoće izbjegavaju se antibiotici i ugradnja implantata. Sustavne bolesti mogu uzrokovati farmakokinetičke i farmadinaamičke promjene pogotovo ako bolest utječe na GI sustav na način da utječe na prokrvljenost želuca i apsorpciju lijekova. Drugi aspekti koje treba uzeti u obzir prilikom propisivanja bilo kojeg lijeka je interakcija, osobito kod starijih osoba koje su potrošači više lijekova te je incidencija interakcije istih 5-20% (16).

Bilo koji lijek koji se u bilo kojem trenutku primijenjen, ima učinak na organizam i/ili organizam će utjecati na lijek, što je dovelo do pojmova farmakodinamike i farmakokinetike (17).

- Farmakokinetika: ono što organizam čini lijeku, koji se mjeri koncentracijom lijeka u plazmi.
- Farmakodinamika: ono što lijek čini organizmu, mjereno djelovanjem lijeka na isti. Izračun koncentracije je neophodan kako bi lijek pokazao učinak i kako bi se znala reakcija organizma na koncentraciju lijeka. Koncentracija bilo kojeg lijeka u organizmu ovisi o:
  - brzini eliminacije (biotransformaciji),
  - dozi lijeka (Q),
  - distribuciji lijeka u volumenu (Vd).

## 2.4 Zajednički antibiotici u stomatologiji

Ovdje su navedeni najčešći antibiotici u stomatologiji, tablica 1. Antibakterijski lijekovi su mnogobrojni, ali će se ovaj rad odnositi samo na beta-laktamske antibiotike.

U skupinu  $\beta$ -laktamskih antibiotika ubrajamo:

- Penicilini, prvi izbor za mnoge infekcije, unutar kojih postoje:
  - Penicilin V ili fenoksimetilpenicilin,
  - Penicilin G ili benzilpenicilin, primjenjuje se intramuskularno (i.m.),
  - Penicilini otporni na  $\beta$ -laktamazu (npr. flukloksacilin), primjenjuje se peroralno i parenteralno. Na njega su mnogi *Staphylococci* rezistentni,

- Penicilini proširenog spektra djelovanja (npr. amoksisilin, tikarcilin), primjenjuju se oralno i nisu otporni na  $\beta$ -laktamazu,
- Kombinacija klavulanske kiseline i amoksicilina ili tikarcilina, djelotvorna protiv mnogih mikroorganizama koji proizvode  $\beta$ -laktamazu,
- Cefalosporini i cefamicini (isto djelovanje kao penicilini), drugi izbor za mnoge infekcije;
- Karbapenemi, poput imipenema, antibiotik širokog spektra,
- Monobaktami, poput aztreonama, koji je djelotvoran samo protiv Gram-negativnih aerobnih bakterija i otporan je na većinu  $\beta$ -laktamaza (18).

Američka udruga za srce (AHA) preporučuje amoksisilin i penicilin kao prvu liniju liječenja zbog njihove vrhunske apsorpcije i produljene razine seruma (19,20).

Tablica 1: Najčešći antibiotici u stomatologiji

<b>Baktericidi</b>	<b>Bakteriostatici</b>
penicilin v	Eritomicin
amoksisilin	tetraciklin
cefaleksin	Azitromicin
cefadroksil	Klindamicin
metronidazol	Doksiciklin

## 2.5 Mehanizam djelovanja amoksicilina

Amoksicilin, polusintetski penicilin, na osjetljive bakterije djeluje baktericidno. Baktericidni učinak ostvaruje inhibirajući sintezu bakterijske stanične stjenke. Iz probavnog se sustava amoksicilin apsorbira dobro, pa se primjenjuje oralno.

Nakon oralne primjene amoksicilin se brzo apsorbira putem gastrointestinalnog trakta i stabilan je u prisutnosti želučane kiseline. Vrhunac serumske koncentracije obično se postiže unutar 1 do 2 sata nakon peroralne primjene i općenito su 2 do 2,5 puta veće od onih dobivenih jednakom dozom oralnog ampicilina. Penicilini su široko rasprostranjeni u tjelesnim tekućinama, uključujući slinu, s izuzetkom cerebrospinalne tekućine, iako se mogu postići veće koncentracije lijeka u bolesnika s upaljenom moždanom ovojnicom.

Eliminacija se događa brzo putem bubrega. Poluživot se kreće od 0,7 do 1,4 sata u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Ovaj relativno kratki poluživot u plazmi potencijalni je problem za kliničku upotrebu. Biološki poluživot ili poluživot krajnje tvari je vrijeme koje je potrebno za tvar (na primjer metabolit, lijek, signalna molekula, radioaktivni nukleotid ili druga supstanca) da izgubi polovicu farmakološke, fiziološke ili radiološke aktivnosti (MeSH definicija).

Na temelju gore navedenog, ako se 2g amoksicilina daje kao jednokratna doza 1 sat prije operacije (uobičajeni protokol u implantologiji), ona će dosegnuti vrhunac koncentracije u serumu u trenutku implantacije u idealnom slučaju i bit će potpuno eliminiran iz tijela 1 do 2 sata od početka operacije. To dovodi do pitanja o tome kakav će učinak antibiotik pokazati nakon što se eliminira, pogotovo kada govorimo o neuspjehu nakon 8 tjedana (vrijeme kirurške faze) i kako dokazujemo je li ta vrsta neuspjeha nastala zbog činjenica da antibiotik nije dan ili, ako je dan, da se radilo o preniskoj dozi za tog određenog pacijenta.

Amoksicilin je indiciran za liječenje: akutne egzacerbacije kroničnog bronhitisa, akutnog bakterijskog sinusitisa, akutne upale srednjeg uha, akutnog streptokoknog tonzilitisa i faringitisa, izvanbolnički stečene upale pluća, akutnog cistitisa, akutnog pijelonefritisa, klamidijskih infekcija u trudnica koje ne mogu tolerirati eritromicin, gastritisa i peptičkog ulkusa uzrokovanog bakterijom *Helicobacter pylori* (u kombinaciji s metronidazolom i bizmut subsalicilatom), lajmske bolesti i tifusne i paratifusne groznice uzrokovane sa *S. typhi*. Indiciran je i u terapiji dentalnih apscesa ili celulitisa koji se širi (18).

### **3. FIZIOLOGIJA USNE ŠUPLJINE**

### 3.1 Dentalni implantat i biologija kosti

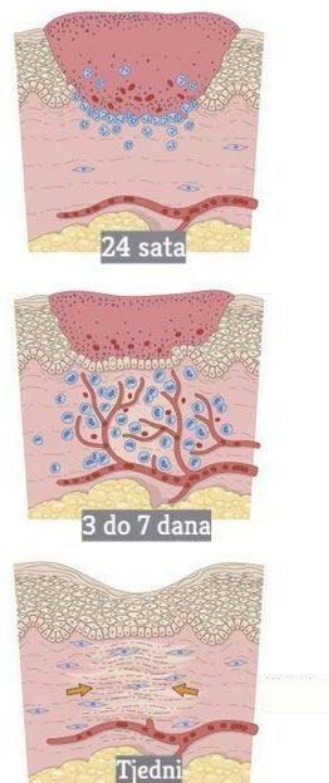
Nakon vađenja ili gubitka zuba zbog traume ostaje prazna alveola i ostatna kost.

Cijeljenje kosti nakon ekstrakcije tipičan je primjer primarnog, te sekundarnog cijeljenja, slika 1.

Cijeljenje se događa sljedećim redoslijedom:

- ispunjavanje alveole ugruškom;
- ako stvaranje ugruška nije ometeno, stanična infiltracija dovodi do formiranja visoko vaskulariziranog granulacijskog tkiva;
- formiranje osteoida 7 do 14 dana nakon ekstrakcije ili traume;
- ispunjavanje alveole mineraliziranim tkivom 30 dana nakon ekstrakcije ili traume;
- kontinuirano preoblikovanje i sazrijevanje.

Istraživanja su pokazala da se 50% gubitka kosti događa u buko-lingvalnim dimenzijama u prva 3-4 mjeseca cijeljenja.



Slika 1: Sekundarno cijeljenje rane nakon: 24h,3-7 dana, nekoliko tjedana. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (21).

### 3.2 Cijeljenje rane

Nakon ugradnje dentalnih implantata ili ekstrakcije zuba, stvorena je „kirurška rana“ i vrlo je važno razumjeti fiziološke događaje tijekom faze cijeljenja. Razumijevanje ove faze važno je u analiziranju i predviđanju neuspjeha, kao i smjernica kirurgu za korake koje treba poduzeti kako bi se poboljšalo cijeljenje. Znanje anatomije i fiziologije kosti/mekog tkiva omogućit će kirurgu da odabere najbolju kiruršku tehniku pri sanaciji rane. U usnoj šupljini rane možemo podijeliti na incizijske ili ekscizijske. Incizijski tip rane primjenjuje se u implantologiji i obično brže cijeli od ekscizijske rane gdje su rubovi rane međusobno aproksimirani i odvojeni malim krvnim ugruškom. Niz događaja odvija se u rani za vrijeme zacjeljivanja na staničnoj i vaskularnoj razini, uključujući regenerativne procese (22). Mnogi čimbenici mogu utjecati na trajanje i kvalitetu cijeljenja, uključujući stanje pacijenta, lokalne, sistemske i kirurške čimbenike.

Intraoralna incizija dovodi do prekida kontinuiteta sluznice kao i mikrovaskularnosti tkiva, što znači da dolazi do prekida krvne opskrbe u kirurškom polju (23). Nakon incizije, incidirano područje pokušava postići hemostazu prekinutih krvnih žila vazokonstrikcijom i inicijacijom koagulacijske kaskade što dovodi do faze zgrušavanja, a karakterizirana je otpuštanjem sljedećih elemenata:

- plazma proteini kao što su albumin, fibrinogen, globulin, fibronektin i plazminogen,
- krvne stanice (eritrociti, trombociti, leukociti).

Tkiva u kirurškom polju podložna su vazodilataciji i oslobađanju humoralnog medijatora kao što su čimbenici rasta izvedeni iz trombocita (PDGF) i drugi čimbenici koji poboljšavaju cijeljenje rane. Oni se nakupljaju kako bi uklonili oštećene stanice što dovodi do povećane permeabilnosti i nakupljanja trombocita te posljedično stvaranja fibrinskog ugruška (24). Očito je da je fibrinski ugrušak neophodan za brzo primarno cijeljenje, jer stvara barijeru između usne šupljine i ozlijeđenog mukoperiostealnog tkiva. Ako se fibrinski ugrušak ošteti- kao posljedica, može nastati infekcija što se često može vidjeti kod pacijenata koji nisu poštovali postoperativne upute u smislu ispiranja, pušenja i čišćenja rana, osobito u prvih 24 sata. U većini slučajeva kao posljedicu susrećemo suhu alveolu. Cijeljenje se može produžiti i kompromitirati ako se ne formira fibrinski ugrušak nego koagulum (25). Koagulum se sastoji od prekomjerne količine seruma, krvnih stanica, tkivnog debrisa i nepravilnih, isprekidanih te široko razmaknutih fibrinskih niti. Ovaj koagulum inhibira cijeljenje rane jer djeluje kao prepreka

spriječavajući ulaz upalnim i reparativnim stanicama u ranu, a obično ga susrećemo kod nepravilno približenih rubova rane. Kao posljedica dolazi do sekundarnog cijeljenja rane i stvaranja ožiljkastog tkiva (26), a ako se formira između režnja i kortikalne kosti, naziva se hematoma (24). Ako se koagulum ne resorbira neće doći do cijeljenja (27). Terapija izbora za liječenje hematoma (ako nije inficiran) je drenaža. Ako je došlo do stvaranja koaguluma njegova prisutnost ometa cijeljenje rane te otvara put infekciji, što znači da u ovom slučaju neuspjeh ne možemo pripisati antibiotskoj terapiji nego sekundarnoj infekciji koja se javlja kao posljedica kompromitiranog cijeljenja rane.

U prva 2 do 3 dana nakon operacije neutrofilni su dominantne upalne stanice, a ubrzo ih brojčano nadmašuju mikrofagi (28). Pokretanjem faze upale u području kirurške rane dolazi do niza događaja na staničnoj, vaskularnoj i humoralnoj razini.

Većina ljudi je doživjela upalu u nekoj fazi života i upoznata je snjezinim osnovnim znakovima (crvenilo, oteklina, toplina, bol i gubitak funkcije). Tijelo odgovor postiže kroz urođene i stečene imunološke odgovore. Djeluju sinergijski kako bi se okupili raznovrsni medijatori upale i izazvali upalni odgovor. Ako se taj proces produlji, dolazi do upalne bolesti pa je stoga terapija lijekovima potrebna za nadzor upale (29). Stanice uključene u upalni proces mogu biti:

- normalno prisutne u tkivima (kao što su vaskularne endotelne stanice, mastociti, dendritičke stanice, tkivni mikrofagi),
- aktivno pokretne stanice (npr. leukociti) koje se nalaze u cirkulaciji.

Leukociti su prve stanice koje ulaze u oštećeno tkivo. U tkivo ih privlače kemotoksini, koji će na kraju eliminirati mikroorganizme stvaranjem toksičnih kisikovih spojeva. Ako je taj proces pretjeran, dovest će do oštećenja stanica domaćina. Kad neutrofilni ispune svoju ulogu prolaze kroz apoptozu i makrofagi ih uklanjaju.

Mastociti djeluju kao sentinelne stanice, proizvodeći druge medijatore upale poput heparina, leukotriena, prostaglandina, faktora aktivacije trombocita (PAF) i nekih interleukina. Ostale stanice također sudjeluju u obrambenom mehanizmu (npr. monociti, makrofagi, dendritičke stanice, bazofili, vaskularne endotelne stanice, prirodne stanice ubojice i dr.).

Urođeni imunološki odgovor je prva linija obrane. Epitel mukoze konstantno izlučuje antibakterijske proteine kao što je defensin, kako bi se povezao s imunoglobulinom A (Ig A) kao preventivnom obrambenom mjerom. Tijelo ima vrlo sofisticiranu mrežu specifičnih

proteina i receptora koji mogu razlikovati normalne stanice domaćina i molekule povezane s patogenima (30).

Vaskularne promjene susrećemo u upalnoj fazi. Kada receptori prepoznaju stanicu (strano tijelo), proizvode se protuupalni polipeptidi (citokini). Citokini uključuju faktor tumorske nekroze (TNF)- $\alpha$ , i interleukine (IL) -1. razini, što dovodi do povećane propusnosti i adhezije molekula na *intimi* krvnih žila. Ostali medijatori se luče nakon aktivacije citokina (prostaglandini i histamini). Oni utječu na endotelne stanice na vaskularnoj razini. Posljedično tome, leukociti se priljubljuju uz endotelne stanice koje su migrirale iz krvnih žila, a privlače ih kemotaksini mikroorganizama (29). Na taj način se uklanja nekrotično tkivo mikroorganizama. Upalni proces može biti ometen nekim čimbenicima, npr. ubrizgavanjem kortikosteroida u područje rane. Možemo zaključiti da što su povoljniji uvjeti za upalni proces, to će cijeljenje biti brže. Kada su rubovi rane loše približeni, dolazi do produljenog i kompromitiranog cijeljenja rane (31).

Epitelne promjene počinju nekoliko sati nakon kirurškog zahvata stvarajući epitelni most. Nakon stvaranja epitelnog premoštenja dolazi do daljnje diferencijacije stanica koja dovodi do stvaranja novog slojevitog skvamoznog epitela ispod kojeg se može formirati vezivno tkivo (31).

Ova barijera će spriječiti gubitak tkivnih tekućina (hranjivih tvari) i spriječiti ulaz oralnih iritansa (32).

Faza proliferacije karakterizira je intenzivnom migracijom fibroblasta u ranu koji su odgovorni za budući maturirani kolagen. Ovo je najsloženija faza, a počinje nakon formiranja epitelnog premoštenja. Fibroblasti su glavne stanice za stvaranje kolagena i smatraju se matičnim stanicama u ovoj fazi. Oni se mobiliziraju pomoću makrofaga što dovodi do stvaranja kolagena na kraju (33). Kako se nastavlja mobilizacija fibroblasta makrofagima i sinteza kolagena, omjer makrofaga prema fibroblastima se smanjuje sve dok fibroblasti ne postanu dominantne stanice. Konačan visoko vaskularizirani, zreli i dobro orijentirani kolagen naziva se granulacijsko tkivo. U ovoj fazi ugrušak je potpuno organiziran i zamijenjen granulacijskim vezivnim tkivom (25).

U ovoj fazi, broj fibroblasta se smanjuje jer kolagen zauzima prostor. Smanjuje se i broj vaskularnih kanala kako sazrijeva kolagen. Ovo se smatra deklaracijom faze sazrijevanja i pregradnje (34). Maturacija uključuje de-polimerizaciju kolagena, i polimerizaciju koja dovodi



do promjene u strukturi kolagena, što posljedično dovodi do čvršćih i duljih vlakana (35). Iz gore navedenih faza cijeljenja i upalnih faza možemo vidjeti da je proces cijeljenja vrlo složen i organiziran. Budući da je implantat biokompatibilan i tijelo reagira na kiruršku traumu, a ne na samu površinu implantata (zbog svoje kompatibilnosti), postavlja se pitanje imali uvedena antibiotiska profilaksa ima učinak, odnosno može li negativno utjecati ili poboljšati cijeljenje.

### **3.3 Normalna oralna bakterijska flora**

Postoji više od 700 bakterijskih vrsta identificiranih u usnoj šupljini, od kojih oko 50% se ne može kultivirati (36). Neke od tih bakterija su odgovorne za karijes i bolesti parodonta. U randomiziranom kontroliranom kliničkom pokusu Aas i sur. (2005) kako bi se identificirala normalna bakterijska flora i usporedila koje bakterije postoje samo u zdravih ispitanika ili samo u nezdravih ispitanika, zaključak je da postoji specifična bakterijska flora u usnoj šupljini zdravih ispitanika, koja se razlikuje od bakterijske flore nezdravih ispitanika (odnosi se na bolesti usne šupljine, ne sistemske). Neke su vrste specifične za mjesto (jedno ili više), dok su druge specifične za određenu vrstu. Problem s ovom studijom bio je da je veličina uzorka bila premala ( $n = 5$ ). Poznato je da oralne bolesti nisu uzrokovane samo jednim patogenom, a te bolesti (bolesti parodonta, periimplantitis i karijes) su najvjerojatnije povezane s akumulacijom bakterija i nakupljanjem plaka na tvrdim i mekim tkivima (37). Suzuki i sur. (2005) su proveli studiju „Kvantitativna analiza multiorganskih filmova pomoću TaqMan Real-Time PCR-a“. Ova metoda je važna za poznavanje mikrobiološkog sastava usne šupljine za prevenciju, dijagnozu i liječenje oralnih bolesti. Test PCR TaqMan Real Time PCR je kvantitativna DNA analiza koja ima prednost pružanja karakteristika sadašnjih bakterijskih patogena, što pruža detalje o potencijalnom riziku od infektivnih patogena ali i o tretmanu, uz odgovarajući odabir profilaktičkih antibiotika ako je potrebno (38).

### **3.4 Cijeljenje oko dentalnog implantata na razini kosti**

Najvažnije je razumjeti što se događa na razini kosti nakon ugradnje implantata. Razumijevanje fizioloških promjena oko implantata u alveoli je vrlo važno i omogućit će implantologu da razumije ako i kako treba dati antibiotik i koji je cilj i korist propisivanja antibiotika.

Titanski implantati postali su alternativa za zamjenu zuba koji nedostaju. U početku su korišteni glatki implantati koji pokazuju nižu stopu uspjeha od implantata hrapave površine koji su kasnije razvijeni pomoću pjeskarenja i kiselinskog jetkanja (39). Razvoj implantata hrapave

površine doveo je do brže oseointegracije, stvaranja kosti oko implantata i posljedično kraćeg vremena oseointegracije. Time je omogućena protetska opskrba implantata nakon 6 tjedana od ugradnje što je povećalo stopu uspjeha na 97 - 99%. Također su uvedene druge tehnologije koje omogućuju brže stvaranje kosti oko implantata promjenom kemijskih reakcija oko implantata. Uvedena je hidrofilna površina titana koja brže privlači krvne stanice na površinu implantata, kao i odgovorne koštane stanice (40).

### **3.5 Oseoindukcija, Oseokondukcija, Oseointegracija**

Autori mogu koristiti ove tri terminologije u različitim značenjima, stoga su ovdje najčešće definicije.

Oseoindukcija: stimulacija diferenciranih stanica da se razvijaju u staničnu liniju koja stvara kost.

Oseokondukcija: rast kosti na površini.

Oseointegracija: izraz koji prvi put opisuje i koristi Branemark i suradnici, što znači izravan kontakt između kosti i biomaterijala (implantata). U cijeljenju kosti, nediferencirane stanice (osteociti, osteoblasti, osteoklasti) i susjedna tkiva igraju važnu ulogu. Osim toga, čimbenici rasta bitni su za cijeljenje kosti uz pravilnu opskrbu krvlju (41).

### **3.6 Rano cijeljenje rane nakon ugradnje implantata (sa ili bez antibiotika)**

Danas je sve više dokaza o neprikladnom korištenju antibiotika u stomatologiji, posebice među implantolozima, što može pridonijeti novom problemu antimikrobne otpornosti. Rasprava između implantologa nastavlja se oko opravdanosti antibiotske profilakse i svrhe njihova korištenja. Ireland i sur. (2012) je proveo *online* Smart-Survey upitnik koristeći bazu stomatologa koji se bave ugradnjom implantata, kako bi provjerili svoje znanje o korištenju antibiotika u implantologiji. Stodevet stomatologa (n = 109) popunilo je upitnik. Sedamdesetdva (n = 72) rutinski propisuju antibiotike za sve postupke, s velikom razlikom u antibiotskim režimima, u smislu tipa lijeka, vremena i doze, tablica 2-5. Ova studija ističe da neki stomatolozi koriste osim amoksicilina i druge antibiotike čak i za pacijente koji nisu alergični na penicilin, a to postavlja pitanje, budući da većina studija i većina dostupnih dokaza u literaturi uključuju amoksicilin pa stoga za primjenu drugih antibiotika možda nedostaju znanstveni dokazi, a to bi moglo ili imati nikakvu koristi za pacijente ili dovesti do nove generacije bakterijske otpornosti. Većina odgovora, oko 84%, navodi da su antibiotici dani kako bi spriječili infekciju na mjestu operacije ili smanjili bakterijemiju, ali po NICE smjernicama

to nije opravdano. Iako se prije smatralo da bi profilaksa antibiotikom spriječila bakterijemiju, dokazi nisu pokazali nikakvu korist od ove antibiotske profilakse. Iako je veličina uzorka bila mala i stopa odgovora niska, ova studija istaknula je nedostatak dokaza kojima stomatolozi raspolažu i njihov nedostatak znanja o tome zašto su dani antibiotici. Na tablici 6. razlozi za propisivanje antibiotske profilakse kod postavljanja dentalnih implantata bili su da ih 30% propisuje na temelju znanstvenih dokaza, 47% je slijedilo preporuke svog poslijediplomskog centra, a većina od 84% smatra da bi spriječila infekciju na mjestu ugradnje implantata.

Tablica 2: Antibiotik koji se rutinski koristi preoperativno za pacijente koji nisu alergični na penicilin (n=109) (42).

Antibiotik	Postotak (n)
Amoksisicilin	77,1 (64)
Klindamicin	2,6 (3)
Augmentin	2,6 (3)
Metronidazol	0,9 (1)
Primcilin	0,9 (1)
Dalacin C	0,9 (1)
Niti jedan	14,7 (16)

Tablica 3: Režim propisivanja antibiotika postoperativno za pacijente koji nisu alergični na penicilin (n=102) (42).

Antibiotik	Postotak (n)
------------	--------------

Amoksicilin 500 mg 3 x dan, 7 dana	9,8 (10)
Amoksicilin 500 mg 3xdan, 5 dana	18,6 (19)
Amoksicilin 250 mg 3xdan, 7 dana	16,7 (17)
Amoksicilin 250 mg 3xdan, 5 dana	10,8 (11)
Ostalo	21,6 (22)
Ništa	22,5 (23)

Tablica 4: Režim propisivanja antibiotika post operativno za pacijente kojisu alergični na penicilin (n=104) (42).

Antibiotik	Postotak (n)
------------	--------------

Klindamicin 600 mg, 1 sat prije	43,3 (45)
Metronidazol 400 mg, 3 x dan, 7 dana	12,5 (13)
Metronidazol 200 mg 3 x dan, 7 dana	6,7 (7)
Klindamicin 300 mg 3 x dan, 1 sat prije	4,8 (5)
Eritromicin 500 mg, 1 sat prije	4,8 (5)
Ostalo	12,5 (13)
Ništa	15,4 (16)

Tablica 5: Režim propisivanja antibiotika nakon operativnog za pacijente koji su alergični na penicilin (n=100) (42).

Antibiotik	Postotak (n)
Metronidazol 200 mg 3 x dan, 7 dana	10,0 (10)
Metronidazol 400 mg 3 x dan, 5 dana	10,0 (10)
Eritromicin 250 mg 4x dan, 5 dana	9,0 (9)
Metronidazol 200 mg 3 x dan, 5 dana	5,0 (5)

Eritromicin 250 mg 4 x dan, 7 dana	5,0 (5)
Ostalo	48,0 (48)
Ništa	13,0 (13)

Tablica 6. Razlozi za propisivanje antibiotika u implantologiji(42).

Znanstveni dokazi za propisivanje antibiotika	30,28%
Rečeno mi je tako na poslijediplomskom studiju	47,71%
Pratim objavljene smjernice	16,51%
Pratim upute proizvođača	3,67%
Redukcija razine bakterija povezane sa operacijom	51,38%
Prevenција infekcija na mjestu ugradnje implantata	84,40%

Rezultati upućuju na različite režime i doze, bez ikakvih valjanih dokaza koji potkrepljuju njihovu uporabu u implantologiji. Neki stomatolozi prema ovoj studiji propisuju antibiotike bez logičkog razmišljanja ne uzimajući u obzir njihov mehanizam djelovanja. Vrlo je važno znati što se događa na razini tkiva kada se daju antibiotici i da li postoji bilo kakva razlika kada se daju antibiotici ili ne. Cijeljenje dentalnih implantata u usnoj šupljini obuhvaća cijeljenje tvrdog i mekog tkiva, a implantat može utjecati na taj isti mehanizam. Sulkusna tekućina (Gingival Crevicular Fluid - GCF) je složena mješavina tvari dobivenih iz tkivnog seruma i slična je sadržaju tekućine koja okružuje sulkus implantata (Peri-Implant Crevicular Fluid - PICF) (43). To upućuje na njihovu važnost u obrani od bakterija i razvoja infekcije, sve dok imunitet

domaćina nije pogođen i oralna higijena je zadovoljavajuća.

Pilot studiju koju su proveli Khoury i sur. (2008) te je istraživala rano cijeljenje rana nakon postavljanja dentalnih implantata sa i bez antibiotske profilakse na dvadeset ispitanika  $n = 20$  (11 muškaraca i 9 žena) u dobi od 22 do 72 godine, uz isključenje pacijenata koji su bili alergični na amoksisilin i one sa sistemskim bolestima. Ispitanici nisu imali parodontne bolesti i trebali su jedan implantat. Osmam bolesnika ( $n = 8$ ) primilo je antibiotike (2g jedan sat prije operacije i 500mg tri puta dnevno tijekom jednog tjedna), a dvanaest bolesnika ( $n = 12$ ) bili su kontrolna skupina. Svi su koristili 0,12% klorheksidin tekućinu za ispiranje usta te su šavovi uklonjeni nakon tjedan dana. Klinički indeks cijeljenja oslanjao se na indeks plaka (PI) i indeks gingive (GI). Sulkusna tekućina (GCF) iz kirurškog mjesta dobivena je iz obje skupine prije operacije i poslije operacije. Sulkusna tekućina oko implantata (PICF) prikupljena je iz obje skupine tjedan dana nakon operacije. Periferna krv i uzorci GCF analizirani su za mjerenje razine antibiotika. Analiza je pokazala da su razine amoksicilina u trajanju od 1 do 4 sata nakon početne doze bile ispod granice detekcije u GCF u kirurškom mjestu, dok je u krvnom serumu bila od  $5.1 \pm 2 \mu\text{g} / \text{ml}$ . Raspon serumskog amoksicilina je između  $2,3 \mu\text{g} / \text{ml}$  i  $8,2 \mu\text{g} / \text{ml}$  s medijanom od  $5,5 \mu\text{g} / \text{ml}$ , Tablica 7. Postoperativni PI i GI bili su neznatno povećani bez značajnih razlika u razinama GCF i PICF između imenovanja. Došlo je do laganog povećanja u IL-1 $\beta$  i IL-8 u PICF-u. IL-1 $\beta$  i -8 su važni upalni markeri i prisutni su u GCF i PICF. IL-1 $\beta$  kontrolira izvanstanični matriks tijekom upalnih i faza cijeljenja, IL-8 ima različiti učinak na funkciju neutrofila, uključujući indukciju adhezije na endotelne stanice, transmigraciju, kemotaksiju i egzocitozu (44,45).

Tablica 7: Klinički parametri, GCF/PICF volumen, i GCF/PICF koncentracija citokina tijekom ranog cijeljenja rane. Rezultati su P vrijednosti za unutra i između grupa za usporedbu (44).

	Kontrolna grupa	Antibiotska grupa
GCF 1 tjedan Post op	PICF	GCF 1 tjedan Post op

---

GI	0.83 (0.16-1.33)	1 (0.66- 1.66)	0.83 (0.3- 1.33)	0.73 (0.6- 1)
PI	0.83 (0.66- 1.4)	1.2 (0.83 -1.5)	0.83 (0.6- 1.33)	0.83 (0.4 do 1.33)
GCF/PICF volumen( $\mu$ l)	6.1 (5-7.5)	5.3 (3-8.3)	7.4 (4.7-11)	7.4(3.2-9)
Drugastrip $\mu$ l/20	0.56 (0.33-0.72)	0.47 (0.25-0.68)	0.62 (0.48-1)	0.55 (0.25-1)
GCF/PICF IL-1 $\beta$ (pg/ml)	297 (41-667)	428 (149-1,767)	278 (87-681)	446 (213-882)
GCF/PICF IL-8 (pg/ml)	2,368 (1,624-5,024)	4,674 (1,952-15,668)	1,079 (248-2,960)	3,400 (695-9,040)

Legenda skraćenica: GCF/PICF, GI, PI, IL, post op, P

Zaključak dovodi do dvojbe o prednostima profilakse amoksicilina, budući da su antibiotici imali samo skroman učinak na kliničke indekse (PI i GI) i nisu imali značajan utjecaj na biomarkere. Ovo istraživanje vrijedi ponavljati u randomiziranom slijepom istraživanju na većem uzorku kako bi se dobio jači znanstveni dokaz. S druge strane, oralna flora i GCF imaju bakterije koje oslobađaju beta-laktamazu i kao što je poznato da je amoksicilin beta-laktamski antibiotik osjetljiv na beta-laktamazu koji uništava beta-laktamski prsten, što rezultira deaktiviranjem lijeka (46).

### 3.7 Uloga klorheksidina (CHX) tekućine za ispiranje

Uobičajena je praksameđu implantolozima da traže pacijenta prije ugradnje implantata da ispiru



usta 1 minutu s 0,12% klorheksidinskom (CHX) vodicom za ispiranje. Bilo je zabrinutosti zbog dugotrajne uporabe CHX-a postoperativno, jer može obojiti zube, mijenjati osjećaj okusa, a u nekim slučajevima su prijavljene alergijske reakcije (47). Ovaj dio će pogledati prednosti dobivene ovim postupkom na zacjeljivanju rana i potencijalni uspjeh / neuspjeh implantata. Zabilježeno je da CHX može smanjiti akumulaciju plaka za 60% i pojavu mukozitisa za 50-80%, te da je učinkovitija od Listerine tekućine za ispiranje usta (48). Tijekom faze osteotomije obično se prikupljaju ostatci koštane mase koji se koriste kao dobar izvor autogenog koštanog presatka. Ovaj otpad obično je kontaminiran oralnim bakterijama, a postoji uvjerenje da će ispiranje prije kirurškog zahvata sa CHX smanjiti koncentraciju oralnih bakterija. Young i sur. (2002) analizirali su mikrobiološko opterećenje koštanih ostataka prikupljenih iz skupine pacijenata koji su podvrgnuti ugradnji implantata. Prva skupina je CHX ispirala prije operacije, a druga skupina je imala sterilnu vodu kao sredstvo za ispiranje prije operacije. Rezultati su pokazali da je identificirano 39 vrsta bakterija, uključujući niz vrsta povezanih s oralnom bolesti u sterilnoj vodenoj skupini. CHX skupina je donijela znatno manje organizama ( $P < 0,001$ ). U oba uzorka vladali su Gram-pozitivni *cocci* (49).

### 3.8 Smjernice kod primjene antibiotika

U stomatologiji se tipovi bolesnika koji se liječe mogu razlikovati od zdravih do kompromitiranih pacijenata. Postoje smjernice za pacijente na antikoagulantnoj terapiji kod dentalnih ekstrakcija i smjernice koje diktiraju ono što je najbolje za pacijente kada postoje druge komorbidnosti koje mogu utjecati na liječenje. Ovdje se poziva na situaciju gdje su potrebni antibiotici kako bi spriječili sekundarne infekcije bilo u usnoj šupljini ili udaljenom organu. Najčešće smjernice korištene u Velikoj Britaniji su one od strane Nacionalnog instituta za zdravlje i izvrsnost njege (NICE), a u SAD-u od strane Američke udruge za bolesti srca (AHA).

NICE i AHA postavili su svoje smjernice s obzirom na antimikrobnu profilaksu u stomatologiji kako bi se spriječio infektivni endokarditis (IE). Rutinsko propisivanje antibiotika za sprječavanje IE revidirano je 2007. godine u SAD-u i 2008. u Velikoj Britaniji zbog nedostatka dokaza o sprječavanju IE. U SAD-u postoje neki posebni slučajevi u kojima se mogu propisati antibiotici, ali u Velikoj Britaniji najnovije smjernice preporučuju ne propisivanje antibiotika. Novi dokazi pokazali su da:

- kumulativna izloženost bakterijama tijekom 1 godine od rutinskih aktivnosti je milijun puta viša nego kod stomatološkog tretmana;

- broj pacijenata koji imaju koristi od uzimanja antibiotika kako bi se spriječio IE je premali u usporedbi s bolesnicima koji nisu izloženi antibioticima;
- rizik od anafilaktičke alergijske reakcije je daleko veći od koristi od sprečavanje IE;
- ostale alternative poput poboljšanja oralne higijene su učinkovitije od terapije antibioticima (50).

Postoje snažni dokazi koji pokazuju da broj IE slučajeva pre- i post-NICE preporuka nije pokazao nikakvu razliku (51).

Postojale su različite smjernice od 1997. do 2013.godine s obzirom na antibiotsku profilaksu za pacijente s umjetnim kukom i koljenom. Znanstvenici su zaključili da se antibiotska profilaksa ne preporučuje u sprječavanju periprotetske infekcije zbog odsutnosti snažnih dokaza u korist antibiotske profilakse (50).

Do danas, studije u literaturi imaju različite dokaze i zaključke, a neki su kontradiktorni u smislu upotrebe antibiotske profilakse u implantologiji. Laskin i sur. (2000) i Lockhart i sur. (2004) zaključili su da upotreba antibiotika smanjuje infekcije, dok drugi poput Mazzochi i sur. (2007), Schwartz i Larson (2007) i Morris i sur. (2004) zaključili su da primjena antibiotika nema učinka (52-56). Osim toga, drugi sustavni pregledi literature preporučuju uporabu antibiotika, tvrdeći da postoji korist kako bi se spriječio gubitak implantata, što će biti obrađeno u poglavlju rasprave.

### **3.9 Gubitak implantata**

Potražnja za dentalnim implantatima povećana je od njihovog nastanka za koji je zaslužan Brånemark i zbog njihove visoke stope uspjeha, a porastao je i broj implantologa. Do danas se ovo područje još ne smatra specijalizacijom, što znači da svatko tko se osjeća samostalno u postavljanju implantata i može potvrditi da ima certifikat, može ugraditi dentalne implantate. Ovo povećanje potražnje dovelo je do neuspjeha zbog nedostatka znanja i lošeg planiranja liječenja.

Danas su preživljavanje/uspjeh/neuspjeh implantata ponekad zbunjujući pojmovi, jer ono što znači preživjeti može biti neuspješni implantat, a do danas postoje različiti kriteriji i klasifikacije, tablica 8-9 o gubitku implantata (57-59).

Tablica 8: Kriteriji za uspjeh implantata (57).

National Institutes of Health (NIH)- prijedlog, Schritman i Shulman, 1979	Prijedlog Albrektsson, Zarb, Worhington i Eriksson, 1986
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pomičnost manja od 1 mm u bilo kojem smjeru.</li> <li>2. Radiološki pregledanoali bez definiranog kriterija uspješnosti.</li> <li>3. Gubitak kosti ne veći od trećine vertikalne visine implantata.</li> <li>4. Upala gingivekoja je podložna liječenju. Odsutnost simptoma i infekcije, odsutnost oštećenjasusjednog zuba, odsutnost parastezije, hipoestezije i anestezijompovrede mandibularnog živca, maksilarnog sinusa, dna nosne šupljine.</li> <li>5. Da bi se smatralo uspješnim, dentalni implantat mora pružiti funkcionalnost 5 godina u 75% slučajeva.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Pri kliničkom pregledu svaki individualni protetski nezbrinut implantat da je čvrst.</li> <li>2. Radiološki nema vidljivosti peri-implantradiolucenosti</li> <li>3. Vertikalni gubitak kosti manji od 0,2 mm praćeno u prvoj godini ugradnje.</li> <li>4. Opisano odsutnošću učestalih i/ili ireverzibilnih znakova i simptoma kao što su bol, infekcije, neuropatije, parestezije i povreda mandibularnog živca.</li> <li>5. Uspješan rang od 85% na kraju 5 godina perioda praćenja i 80% nakon 10 godina da bude minimum kriterij za uspješnost.</li> </ol>

Tablica 9: Skala za dentalne implantate (59).

Skala kvalitete implantata	Klinički uvjeti
Grupa	

I. Uspjeh	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nema boli ni osjeta pri funkciji</li> <li>b) 0 pomičnost</li> <li>c) &lt;2 mm radiološki gubitak kosti od inicijalne operacije</li> <li>d) Bez eksudacije</li> </ul>
II. Zadovoljavajuće preživljavanje	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Nema boli pri funkciji</li> <li>b) 0 pomičnost</li> <li>c) 2-4 mm radiološki gubitak kosti</li> <li>d) Bez eksudacije</li> </ul>
III. Ugroženi opstanak	<ul style="list-style-type: none"> <li>a) Može biti osjetljivosti pri funkciji</li> <li>b) Bez pomičnosti</li> <li>c) Radiološki gubitak kosti &gt;4mm(manje od 1/2 tijela implantata)</li> <li>d) Dubina sondiranja &gt;7 mm</li> <li>e) Možebitna eksudacija</li> </ul>
IV. Neuspjeh (klinički ili apsolutni neuspjeh)	<p>Nešto od navedenog:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Bol pri funkciji</li> <li>b) Pomičnost</li> <li>c) Radiološki gubitak kosti &gt;1/2 duljine implantata</li> <li>d) Nekontrahirana eksudacija</li> <li>e) Gubitak implantata</li> </ul>

Neuspjeh zubnog implantata može biti rani i kasni. U ovom radu bavimo se ranim gubitkom implantata te ćemo se suočiti s razlozima takvog ranog neuspjeha.

Ovdje su navedeni glavni uzroci gubitka implantata:

- odsutnost oseointegracije,
- neuspjeh zbog položaja implantata,
- defekti mekog tkiva

Da bismo razumjeli zašto dentalni implantati ne oseointegriraju, ključno je znati što se događa nakon ugradnje implantata u kost, jer će bilo kakav poremećaj dovesti do niza komplikacija.

Lindhe i sur. (2003) spominju da postavljanje implantata u kost dovodi do mehaničke traume koja rezultira ozljedom kostiju i mukoznog tkiva. Prva faza procesa ozdravljenja naziva se „faza modeliranja“. Nakon ugradnje implantata započinje proces ozdravljenja koji dovodi do oseointegracije (ankiloze) i uspostavljanja barijere mekog tkiva na implantatu. U kortikalnoj kosti, inicijalno sklerotična avaskularna kost se resorbira prije nego što se na površini implantata formira nova kost. S druge strane, u spužavoj regiji počinje se oblikovati nova kost. Krvni ugrušak između implantata i mjesta osteotomije počinje zreti i zamijenjen je granulacijskim tkivom bogatim leukocitima. Leukociti će oblikovati srž buduće kosti koja će postati vaskularna i proliferirati u novo formirano granulacijski tkivo. Jedan tjedan nakon ugradnje implantata makrofagi i nediferencirane mezenhimalne stanice će proizvesti i otpustiti čimbenike rasta koji dovode do formiranja vezivnog tkiva (oseointegracija implantata). Druga faza je „faza pregradnje“, gdje se stvara lamelarna kost i koštana srž pomoću osteoklasta. U potpunosti formirana kost može nastajati do 4 mjeseca (to može varirati između pacijenata na temelju zdravstvenog stanja) (60).

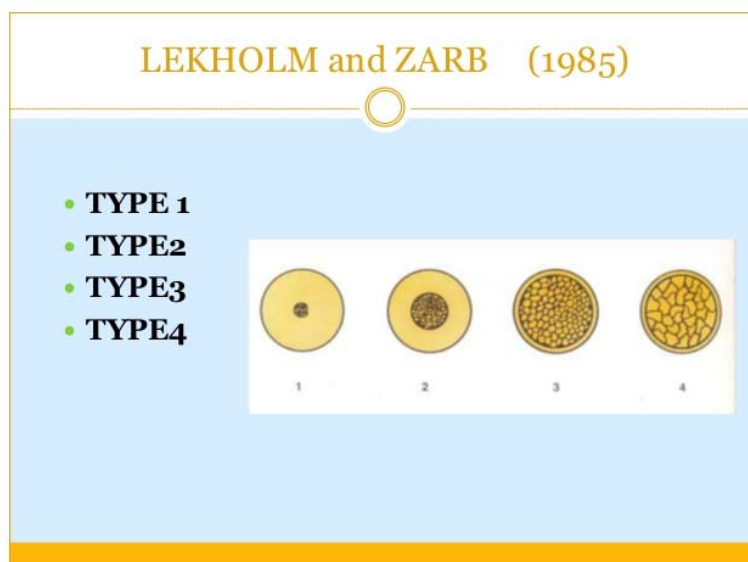
Alberktson i sur. (1981) predstavili su niz faktora koji utječu na oseointegraciju implantata uključujući sljedeće:

- 1 - biokompatibilnost implantata,
- 2 - dizajn implantata,
- 3- površina implantata,
- 4- područje i kvaliteta kirurškog mjesta,
- 5- kirurška tehnika,
- 6- opterećenje (61).

Porter i Fraunhofer (2005) i Nitzan i sur. (2005) izvijestili su da implantat ne oseintegrira zbog lokalnih ili sistemskih čimbenika vezanih za pacijenta (62,63). Određeni uvjeti kao što su nekontrolirani dijabetes ili osteoporoza koji utječu na kvalitetu kosti mogu dovesti do ranijeg gubitka implantata (64). Najvjerojatniji lokalni uzroci neuspjeha integracije uključuju lošu kiruršku tehniku i/ili pregrijavanje kosti tijekom faze osteotomije, što dovodi do nekroze kosti. Drugi uzroci mogu biti kontaminacija površine implantata tijekom postavljanja implantata ili postavljanje implantata u akutno inficirano područje s lošom kontrolom infekcije ili kirurškim protokolom.

Gubitak integracije u ranoj fazi pripisuje se kvaliteti i volumenu kosti koja ima utjecaj na

primarnu stabilnost implantata. Lekholm i Zarb (1985) izradili su klasifikaciju kvalitete kosti, pri čemu je kod tipa 1 i 2 lakše postići primarnu stabilnost, a tip 3 i 4 zahtijevaju modifikaciju na mjestu osteotomije, slika 2 (65-66).



Slika 2: Klasifikacija kvalitete kosti prema Lekholmu i Zarbu (1985). Preuzeto s dopuštenjem izdavača (65).

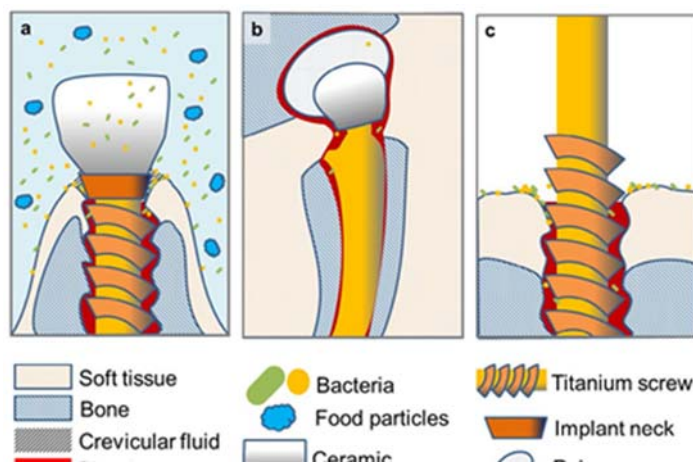
Loše pozicioniranje dentalnog implantata je čest uzrok ranog neuspjeha. Danas se implantati postavljaju pomoću kirurške vodilice i CBCT-a za pravilno planiranje položaja. Tradicionalno, implantati su kirurški postavljeni gdje god je bila dostupna kost bez obzira na položaj implantata. To je dovelo do slabe estetike koja se smatra neuspjehom nekih kliničara u nekim slučajevima do nejednake raspodjele okluzalnog opterećenja i eventualnog loma implantata i/ili restauracije. Temeljito planiranje liječenja i procjena bezubog grebena pomoću suvremenih radioloških metoda, mapiranja grebena i izrada kirurških vodilica omogućili su prevladavanje ove vrste neuspjeha.

Nakon ugradnje implantata, pravilno zatvaranje rane je najvažniji dio jer će to djelovati kao prepreka za sprečavanje ulaska patogenih mikroorganizama u ranu, ali i utjecati na konačnu estetiku. Tijekom faze planiranja bitno je upoznati pacijentov gingivalni biotip. Tanki biotip je vrlo krhak i podložan je dehiscenciji rane. To zahtijeva posebnu njegu i rukovanje, a u nekim slučajevima potrebna je mekotkivna transplantacija (67).

Implantati se često koriste za obnovu anatomije, i nakon što su ugrađeni, rizik od infekcije je povišen. Paradoksalno, to nije slučaj kod dentalnih implantata kada je ugrađen u kronično zaraženu alveolu (zabilježen je neuspjeh 0,0 - 1,1%) u usporedbi sa zglobovom artroplastikom smještenom u gotovosterilnom okruženju (zabilježeni neuspjeh 0,1-1,3%) i 23% neuspjeha kod transkutane fiksacije pinovima (68). To znači da dentalni implantati uspijevaju tamo gdje drugi ne uspiju, i to postavlja pitanje kako se to događa. Postoje opći čimbenici koji mogu dovesti do neuspjeha:

- komorbiditeti i ukupno zdravstveno stanje,
- postojanje traume,
- sterilnost rane,
- post-kirurška njega,
- materijali koji se koriste,
- kirurško mjesto.

Infekcija oko implantata je najčešći uzrok neuspjeha i svi gore navedeni čimbenici mogu individualno ili kolektivno pridonijeti infekciji oko mjesta implantata. Shaik i sur. (2014), Dale i sur. (2012) i Makela i sur. (2014) studirali su neuspjeh u komparativnim studijama između stomatoloških i ortopedskih stopa neuspjeha implantata zbog infekcije i sterilnosti tih kirurških mjesta, i utvrdili da kompletna sterilnost nije značajna za stopu neuspjeha. Implantati mogu biti još jedan čimbenik za usporedbu i analizu u paradoksu neuspjeha implantata (69 - 71). Glavna metalna komponenta je titan, s nekim razlikama u površinskim karakteristikama (slika 3) uglavnom u hidrofobnosti i hrapavosti materijala. Dostupni dokazi podupiru ideju da će tretiranje površine implantata hidroksiapatitom i hrapavost površine implantata poboljšati oseointegraciju (72).



Slika 3: Shema ključnih sličnosti i razlika u tri različita scenarija implantata:

- (a) dentalni implantati
- (b) artroplastika kuka i
- (c) vanjski fiksatori.

Preuzeto s dopuštenjem izdavača (73).

S druge strane, tekućine na mjestu implantata su jednake oko implantata s obzirom na tri tipa implantata u ovoj studiji. Krvni serum oko svih implantoloških biomaterijala je isti, bogat nizovima proteina i imunoglobulina, s jedinom razlikom u usnoj šupljini gdje je implantat u slanoj okolini pomiješan sa sulkusnom tekućinom koja sadrži antimikrobne peptide (u slini) i susrećemo konstantan promet mikroorganizama kroz održavanje zdravog oralnog mikrobioma. Kvalitativno je sadržaj sulkusne tekućine sličan onom krvnog seruma (74). Sulkusna tekućina sadrži eksudat tkiva, proteine plazme, antimikrobne peptide, imune stanice, imunoglobuline i citokine. Kvantitativno je krvni serum dva do četiri puta veći u razinama sadržaja IgG, IgA, IgM i komplementima seruma C3 nego u sulkusnoj tekućini. Ova kvalitativna sličnost i niska kvantitativna razlika ne objašnjavaju paradoks neuspjeha. Petti i sur. (2001) (75) su analizirali sadržaj bakterija sline, koji ima 10<sup>9</sup> bakterija po ml, što znači da će implantat biti koloniziran nakon 30 minuta izlaganja s 10<sup>5</sup> patogenih bakterija /cm<sup>2</sup> (76). To znači da salivarna i oralna tekućina ne mogu bitismatrane preventivnim uzrokom za nisku stopu neuspjeha. Bakterijski sojevi implantata u ortopedskim i dentalnim implantatima gotovo su isti u smislu uzročnih bakterija koje dovode do neuspjeha. Većina implantata kontaminirana je nakon ugradnje. Sastav bakterijskog opterećenja jako ovisi o mjestu implantacije (77). Oralna mikroflora složena je u bakterijskom sastavu (78). U infekcijama ortopedskih implantata, među uzročnim bakterijama je *Staphylococcus Aureus* (79), koji je dostupan u slini u koncentraciji 10<sup>2</sup>-10<sup>4</sup> jedinica po mL i smatra se glavnim uzročnikom infekcije (80) iako je stopa neuspjeha dentalnog implantata još uvijek vrlo niska. Wade (2013) je utvrdio da je jedina razlika između ortopedskih i dentalnih implantata da su dentalni implantati okruženi komensalnim i oportunističkim patogenima, dok su ortopedski implantati smješteni i okruženi „sterilnim“ tkivom koja sadrži nisku količinu bakterija (81). Postoje dokazi da postoji aktivnost u usnoj šupljini u kojoj su



druge bakterije poput *Streptococcus Gordonii* i *Lactobacillus* sposobne proizvesti vodikov peroksid koji inhibira rast drugih bakterija i drugi dokazi da drugi komensali proizvode bakteriocidne tvari koje ubijaju mnoge druge patogene (82,83). Ipak, ovaj obrambeni mehanizam ne može se zaustaviti pojavu karijesa i parodontne bolesti koja povećava dilemu paradoksa. Čini se da je zacjeljivanje mekog tkiva u usnoj šupljini brže od epidermisa (84). Ova brzina cijeljenja u usnoj šupljini može se pripisati činjenici da slina drži ranu vlažnom i sadrži epidermalne faktore rasta (TGF)  $\beta$  i  $\alpha$ , pored čimbenika rasta fibroblasta i drugih koji dovode do pojave potpuno formiranog kolagenog fibrina u najviše tri dana, što obično traje do tri tjedna na koži (85). Čini se da postoji potreba za detaljnijim strukturiranim studijama za rješavanje tog paradoksa.

#### **4. MATERIJALI I POSTUPCI**

Cilj istraživanja bio je identificirati što je moguće više studija, koja će zadovoljiti kriterije uključivanja od različitih vrsta studija, a posebice one s velikim brojem uzoraka.

#### 4.1 Dizajn studija

Kriteriji za razmatranje studija za ovaj pregled:

Tip studija:

- RCT istraživanja (randomizirano kontrolirano istraživanje) i ne-RCT kohortna istraživanja (npr. retrospektivna, prospektivna, istraživanje parova, presječna studija, longitudinalno istraživanje).

Tipovi sudionika:

- uključene su samo studije na ljudima.

Tema:

- antibiotska profilaksa (različiti režimi nasuprot placebo efekta ako ih ima).

Kriteriji:

- kriteriji uključivanja: samo studije koje se bave primjenom antibiotske profilakse u implantologiji, bez obzira na dozu, vrijeme (preoperativno ili postoperativno) i trajanje i/ili tip antibiotika koji se koriste (kontrolirani ili placebo).

Kriteriji za isključivanje: bilo koji pacijent koji je pod bilo kojim liječenjem kao što je imunoterapija, radioterapija, nekontroliran dijabetes, trudnoća, pod antibiotskom terapijom, s rizikom od infektivnog endokarditisa ili povijesti terapije bisfosfonatima ili kemoterapije, ako je ugradnja implantata bila kombinirana skorištenjem grafta ili gdje broj sudionika nije bio poznat.

## **4.2 Metode pretraživanja za identifikaciju studija**

Početno pretraživanje izvršeno je u Medlineu i ponovno pokrenuto u Embaseu:

OVID Medline 1946. – 01.02.2018.

Embase 1980. – 01.02.2018.

Duplikati su uklonjeni nakon spajanja Medline i Embase pretraživanja. Rezultati pretraživanja bili su ograničeni samo na članke engleskog jezika i studije na ljudima.

Uključene su sljedeće studije (7 RCT, 3 retrospektivna istraživanja, 1 prospektivno istraživanje) te su bilo kakvi duplikati i nesrodne studije uklonjeni.

## **4.3 Odabir studije**

Naslovi i sažeci iz svih izvješća identificiranih elektroničkim online pretraživanjem i ručnim pretraživanjem pregledana su od strane autora i mentora.

## **5. RASPRAVA I REZULTATI**

Studije o ovoj temi bile su ograničene na randomizirana kontrolna ispitivanja, retrospektivne i prospektivne studije. Analiza je bila kvalitativna zbog varijacija u tipovima istraživanja, a meta-analiza nije bila moguća.

Kriterij pretraživanja utvrdio je 194 članka, od čega je na temelju naslova, sažetaka i cjelovitog teksta identificirano 11 studija koje su ispunile kriterije za uključivanje. Iz svih istraživanja ukupno je identificirano 26 interencijskih skupina (54,86-95). Studije su obuhvaćale različite planove (režime) terapije antibioticima, kao i različite vrste antibiotika.

Svaka studija je opisana na temelju vrste studija koja je napravljena.

Tan i sur. (2014) opisali su RTC studiju na 329 pacijenata i ugradnja svakome pacijentu po jedan implantat. Profilaktički je davan Amoksicilin, te od ostalih intervencija navodi se 0.2% CHX ispiranje usta 1 minutu pre op.

Podjeljeni su u 4 grupe, navodi se da Grupa A ima 81 pacijenta te su dobivali 2 g Amoksicilina per os, 1 sat pre op. Stopa ranog gubitka implantata (EIFR) pokazuje da nema značajne razlike u odnosu na druge skupine u smislu boli, otekline, parametra zatvaranja režnja, 1% supuracije te 100 % stabilnost implantata nakon 8 tjedana. Grupa B ima 82 pacijenta te su dobivali 2 g Amoksicilina odmah post op te pokazuje iste rezultate kao i grupa A samo bez upale.

Grupa C ima 86 pacijenta, davan je Amoksicilin 2 g per os, 1 sat preop te 500 mg per os post op 3xdan u trajanju od 3 dana. Također je EIFR pokazala da nema značajnih razlika u odnosu na druge skupine u smislu boli, parametra zatvaranja režnja, ali pokazuje najveći udio otekline i to 27%, 1 % supuracije i 100 % stabilnost implantata nakon 8 tjedana.

Grupa D ima 80 pacijenata te je bila placebo grupa, davan je Amoksicilin 2g per os 1 sat preop placebo te je jedina razlika u odnosu na ostale skupine bila kod 5 % pacijenata gdje susrećemo odgođeno cijeljenje režnja nakon 4 tjedna, ali i najmanje otekline. Supuracije nije bilo ali je 1 implantat izgubljen u 8 tjedana, 98,7% stabilnost implantata nakon 8 tjedana te EIFR 1,25%.

Zaključak studije govori da za pojedinačnu ugradnju implantata, profilaktički antibiotici prije ili poslije kirušskog zahvata ne poboljšavaju rezultate niti preveniraju kiruške komplikacije. EIFR u svim grupama iznosi 0,3 %. Broj prijavljenih uspjeha i neuspjeha je unutar normalnog raspona onoga što je opisano u literaturi (86).

Caiazza i sur. (2011) opisali su RTC studiju na 100 pacijenata te ugradnju 148 implantata. Profilaktički je davan Amoksicilin, te od ostalih intervencija navodi se indeks oralne higijene(OHI) pre op, 0.2% CHX ispiranje usta 1 minutu pre op i post op 2x dan kroz 15 dana, protuupalni Nimesulid 100 mg, 2xdan kroz 3 dana. Podijeljeni u 4 grupe, Grupa A dobivala je 2 g Amoksicilina 1 sat pre op, ugradnja 35 implantata te je EIFR 0%. Grupa B dobivala je 2 g pre op i 1 g post op, 2xdan kroz 7 dana, ugradnja 36 implantata te je EIFR isto 0%.

Grupa C dobivala je 1 g Amoksicilina post op, 2xdan kroz 7 dana, ugradnja 48 implantata, EIFR 0%.

Grupa D bez primjene antibiotske profilakse, ugradnja 29 implantata, EIFR 6,86%.

Zaključak navodi da nije bilo statistički značajnih razlika u 4 skupine studija, vjerojatno zbog ograničenog broja uzoraka. Smatra se korisnim da stomatolog usvoji jednokratnu preoperativnu antibiotsku dozu kao minimalno efektivni režim. Ukupna stabilnost nakon 8 tjedana je 98,64%. EIFR u svim skupinama iznosi 1,35%. Broj prijavljenih uspjeha i neuspjeha je unutar normalnog raspone onoga što je opisano u literaturi (87).

Karakay i sur. (2011) opisali su RTC studiju na 240 pacijenata i ugradnju 766 implantata. Navodi se primjena antibiotika te 0,2% ispiranja usta 2xdan, 1 tjedan pre op i 1 tjedan post op, 400 mg Ibuprofena 3xdan ili 500 g Paracetamola 4xdan post op. Podijeljeni su u 3 grupe, Grupa A sastoji se od 73 pacijenta i 210 implantata, dobivala je 2g Amoksicilina 1 sat pre op, EIFR iznosi 16,4%.

Grupa B sastoji se od 79 pacijenata i 266 implantata, dobivala je 2 g Amoksicilina preo p i 500 mg post op kroz 5 dana, EIFR iznosi 13,9%.

Grupa C sastoji se od 88 pacijenata i 290 implantata, dobivala je 625 mg Amoksicilina sa klavulanskom kiselinom post op kroz 5 dana, EIFR iznosi 14,8%.

Zaključak studije pokazuje da možda nije neophodno osigurati postoperativne antibiotike kod pacijenata koji ugrađuju implantate, međutim, ovi nalazi moraju biti potvrđeni velikom multi-centričnom studijom. Svi pacijenti su dobili preo p i post op CHX tijekom 2 tjedna. Ukupna stabilnost u 8 tjedana bila je 85%, EIFR među skupinama 15%. Nije bilo statistički značajnih razlika za bilo koju od mjera ishoda između tri skupine ali je uspjeh bio ispod onoga što se

obično očekuje u implantologiji, u rasponu od 83,6% do 86,1%, iako su ordinirani različiti režimi antibiotika (88).

Esposito i sur. (2010) opisali su RTC studiju na 506 pacijenata i ugradnju 972 implantata. Podijeljene u dvije grupe, obe su imale primjenu CHX ispiranje usta 1 minutu preo p i post op 2x dan kroz 1 tjedan. Grupa A imala je 252 pacijenta i 489 implantata s primjenom 2g Amoksicilina per os, 1 sat preop i rezultat EIFR 1,4%. Grupa B bila je placebo grupa 1 sat preo p 2 g na 254 pacijenata i 483 implantata, te je EIFR 2,69%.

Zaključak studije pokazao je da nema zabilježene statistički značajne razlike, iako su trendovi jasno favorizirali antibiotsku skupinu. Imedijatna ugradnja implantata je imala veću šansu za nauspjeh. Ukupna stabilnost u 8 tjedana iznosi 95,9%. EIFR u placebo skupini 2,69%, a u antibiotskoj skupini 1,4%, te ukupno 4,09%. Učestalost uspješnosti i neuspjeha je unutar normalnog raspona onoga što je opisano u literaturi (90).

Anitua i sur. (2009) opisali su RTC studiju na 105 pacijenata i 105 implantata. Grupa A imala je antibiotsku profilaksu 2g Amoksicilina 1 sat preo p te ugradnju 52 implantata te rani gubitak 2 implantata i EIFR 3,7%. Grupa B bila je placebo skupina te ugradnjom 53 implantata, gubitkom 2 i EIFR 3,7%. Obe grupe imale su primjenu CHX ispiranje usta 1 minutu preo p, 4 mg Dexametazon i.v. ili i.m. post op (jedna doza), nakon čega slijedi 1.dan 3x1mg, 2.dan 2x1mg, 3.dan 1x1mg i 4.dan 1x0.5mg.

Zaključak studije pokazuje da antibiotska profilaksa neće biti potrebna kod stavljanja pojedinačnih implantata kod pacijenata s tipovima kosti II. i III. Ukupna stabilnost u 8 tjedan je 92,5%, EIFR u placebo skupini iznosi 3,7%, a u antibiotskoj 3,8%, ukupno među svim skupinama 3,8%. Nije zabilježena statistički značajna razlika u primjeni antibiotika. Stope uspjeha i neuspjeha pokazale su nikakvu razliku da bi se jedna grupa koristila drugom (91).

Esposito i sur. (2008) opisali su RTC studiju na 316 pacijenata i 696 implantata. Grupa A imala je 341 pacijenta i 158 implantata i dobivali su 2 g Amoksicilina 1 sat pre op te je imala rani gubitak 2 implantata i EIFR 0,5%. Grupa B bila je placebo grupa na 158 pacijenta i 355 implantata, te rani gubitak na 9 implantata i EIFR 2,5%. Obe skupine dobivale su 0,2% CHX ispiranje 1 minutu i post op ispiranje 2x dan kroz 1 tjedan. Ukupna stabilnost u 8 tjedana je 97%. Zaključak opisane studije pokazuje da nisu zabilježene statistički značajne razlike. Četiri puta više pacijenata u placebo grupi je imalo je gubitak implantata nego pacijenata koji su bili u antibiotskoj skupini, i to zahtjela daljnje istraživanje. EIFR među obe skupine iznosi 1,5%.



Učestalost uspješnosti i neuspjeha je unutar normalnog raspona onoga što je opisano u literaturi (92).

AbuTa i sur. (2008) opisali su RTC studiju na 80 pacijenata i 247 implantata. Grupa A na 40 pacijenata i 128 implantata imala je primjenu 2g Amoksicilina 1 sat preo p i 2 g post op kroz 2 dana, Grupa B 40 pacijenata i 119 implantata bila je bez primjene antibiotika. Svi pacijenti ispirali su 0,2% CHX 1 min preop i post op 1 min 2x dan kroz 1 tjedan. Ukupna stabilnost u 8 tjedana bila je 94 %. EIFR u antibiotskoj skupini iznosila je 0%, a bez primjene 4% te gubitak 5 implantata. EIFR među obe skupine iznosi 6%.

Zaključak studije govori da antibiotici ne daju značajne prednosti u pogledu postoperativnih infekcija u slučaju odgovarajuće asepsa. Također ne smanjuje peroprалnu mikrobnu kontaminaciju. S druge strane, smanjuju postoperativnu nelagodu. Učestalost uspješnosti i neuspjeha je unutar normalnog raspona onoga što je opisano u literaturi (93).

Mazzocchi i sur. (2007) opisali su retrospektivnu studiju na 437 pacijenata i 736 implantata. Bez primjene antibiotske profilakse ali uz primjenu protuupalnog Nimesulida 100mg post op, zabilježen je rani gubitak na 20 implantata i EIFR iznosi 3%. Ukupna stabilnost u 8 tjedana 96,2%. Zaključak pokazuje da korištenje antibiotika za rutinsku ugradnju nije korisno kao što se nekoć vjerovalo (54).

Hosseini i sur. (2005) opisali su retrospektivnu studiju na 868 pacijenata i ugradnju 3021 implantata. Grupa A imala je ugradnju od 2236 te je primala 2 g per os Penicilin V 1 sat preo p i 2 g per os post op 2x dan kroz 1 tjedan , i rani gubitak 59 implantata, EIFR je iznosio 2,6%. Grupa B imala je ugradnju od 785 te je primala 2 g per os Penicilin V 1 sat preo p i 2 g per os, rani gubitak 8 implantata, EIFR iznosi 1%. Ukupna stabilnost iznosi 97,8%.

Zaključak ove studije pokazuje kako je jedna doza učinkovita kao i dugoročna doza. Preporučuje se 1 doza profilaktičkog antibiotika kod ugradnje implantata. Visoka razina uspjeha kao što je opisano u literaturi i duljina izloženosti antibioticima pokazuje razliku.

Gynther i sur. (1998) opisali su retrospektivnu studiju na 279 pacijenata i 1454 implantata. Grupa A imala je 147 pacijenata od čega 50 pušača te ugradnja od 790 implantata. Davan je Pnicilin V 2 g per os 1 sat preo p i 1 g per os 3x dan kroz 10 dana, rani gubitak implantaat dogodio se kod 53 implantata, EIFR iznosi 6%.

Grupa B imala je 132 pacijenta i 644 imlantata te je bila bez primjene antibiotske profilakse, rani gubitak 34 implantata, EIFR iznosi 5%. Svi pacijenti primali su pre op 5 ml povidon-jodid

(73 mg/ml) za ispiranje usta. Ukupna stabilnost kod 1-5 godina je 95%. Zaključak pokazuje da nije bilo značajnih razlika u odnmosu na rane i kasne postoperativne infekcije ili uspjeh implantološke terapije. Prijavljeni uspjeh nije ništa manje nego što je objavljeno u literaturi, bez obzira na davanje antibiotika ili ne (94).

Binahmed i sur. (2005) opisali su prospektivnu studiju na 215 pacijenata i 747 implantata. Grupa A 125 pacijenata i 445 implantata dobivala je pojedinačnu dozu preo p, različitim antibioticima ovisno da li je bilo alergije, ranog gubitka nije bilo. Grupa B na 90 pacijenata i 302 implantata dobila he različite antibiotike post op kroz jedan tjedan , te je imala gubitak 1 implantata i EIFR 0,3%.

Svi pacijenti dobili su preop i post op 0,2%CHX ispirati usta u trajanju od 1 tjedna.Ukupna stabilnost pri 8 tjedana bila je 99,8%.

Zaključak pokazuje da dugotrajna profilaktička upotreba antibiotika u implantologiji nije imala nikakvu korist ili prednost u odnosu na jednu dozu preoperativnog antibiotskog režima ili dugotrajnog antibiotika (95).

Razvoj biokompatibilnog dentalnog implantata od strane Brånmarka bio je revolucionaran pothvat i omogućio opskrbu bezubog alveolarnog grebena. Visoka stopa uspjeha postala je jedan od glavnih motiva za pacijente da se kao mogućnost liječenja odluče za dentalni implantat.

Istraživači pokušavaju povećati stopu uspjeha usvajanjem i razvijanjem novih tehnika. Površina implantata je izmijenjena, hrapava i jetkana kiselinama radi poboljšanja oseointegracije u odnosu na implantat glatke površine. Drugi su pokušali poboljšati stabilnost implantata i izbjeći neuspjehe primjenom profilaktičke antibiotske terapije, u vrijeme ugradnje implantata, a u nekim slučajevima i prije i nakon u trajanju od tjedan dana. Posljednjih godina bilo je mnogo rasprava o tome smanjuje liantibiotska profilaksazapravo neuspjehe dentalnih implantata (54-56, 86-87, 92). S druge strane, postoji stajalište koje podupire upotrebu antibiotske profilakse (52-53, 95). Ahmad i sur. (2012) (76) u studiji pregleda literature zaključili su da nema koristi od upotrebe antibiotika. Još jedna zabrinutost, osim dodatnih troškova za pacijente i zdravstveni sustav jest da istraživači vjeruju da nepotrebno propisivanje i upotreba antibiotske profilakse može dovesti do nove generacije rezistentnih bakterija.

Najnoviji znanstveni dokazi iz Cochrane knjižnice (Esposito i sur., 2013) doveli su do zaključka da se neuspjeh kod ugradnje implantata može spriječiti kod jednog od 25 bolesnika, a znanstveni dokazi sugeriraju da su, općenito, antibiotici korisni za smanjenje neuspjeha dentalnih implantata u normalnim uvjetima. Još jedna meta-analiza koju je proveo Ata-Ali (2013.) bila je u prilog propisivanju antibiotika.

Postoje neke konfuzije o svrsi profilakse, odnosno hoće li spriječiti infekciju koja može dovesti do neuspjeha ili poboljšati oseointegraciju na razini kosti. Stoga je vezu između antibiotika i njegovog djelovanja potrebno razumijeti i shvatiti mehanizam djelovanja, kao i imati opravdanje za napisan recept.

Paul Ehrlich je objasnio da lijek može izazvati djelovanje, kemijsku reakciju između lijeka i organizma, što znači da se „molekule lijeka“ moraju približiti ciljanom tkivu. Poznato je da broj molekula u organizmu znatno nadmašuje molekule lijeka, pa ako se lijek koji se upotrebljava samorasporuđuje nasumice, malo je vjerojatno da dođe do interakcije ili pozitivnog učinka. To se odnosi na razne režime kao što su 1 mg ili 2 mg jednokratne doze prije operacije.

Nema kliničke analize koja je proučavala koncentraciju antibiotika u tkivu usvimispitivanjima provedenim na profilaktičkim antibioticima.

Primjerice, vrhunac koncentracije amoksicilina u serumu se obično postižu unutar 1 do 2 sata nakon oralne primjene; uklanjanje amoksicilina događa se brzo, putem bubrega. Poluživot se kreće od 0,7 do 1,4 sata u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. U pilot studiji koju su proveli Khoury i sur. (2008) (44) postoperativni uzorci periferne krvi i GCF uzorci analizirani su za mjerenje koncentracije antibiotika. Zanimljivo, analiza je pokazala da su razine amoksicilina u trajanju od 1 do 4 sata nakon početne doze bile ispod granice detekcije u GCF u kirurškom mjestu. Zaključak dovodi do dvojbe o prednostima profilakse amoksicilina, budući da su antibiotici imali samo skroman učinak na kliničke indekse (PI i GI) i nisu imali značajan utjecaj na biomarkere. S druge strane, oralna flora i GCF imaju bakterije koje oslobađaju beta-laktamazu i, kako je poznato, amoksicilin je beta-laktamski antibiotik osjetljiv na beta-laktamazu koja uništava beta-laktamski prsten, što dovodi do deaktivacije lijeka (46).

Za one koji propisuju antibiotsku profilaksu kako bi spriječili bakteriemiju i infekciju, NICE preporuke su u suprotnosti s ovim tijekom akcije, preporučujući 2008. godine da

„kumulativna izloženost bakterijama tijekom jedne godine od rutinske aktivnosti je milijun puta veća nego kada je izložena stomatološkom tretmanu“. Promatranjem upalnog procesa nakon ugradnje dentalnog implantata, možemo zaključiti da sustav imuniteta domaćina ima sposobnost da se nosi s ovom kirurškom traumom, a može biti i nema potrebe za vanjskim intervencijama osim ako pacijent ne pati od kroničnih bolesti ili aktivne bolesti imunološkog sustava.

Postupak cijeljenja može biti odgođen i ugrožen ako je ugrušak izgubljen, i formira se koagulum (25). Ovaj koagulum inhibira zacjeljivanje rana, jer djeluje kao prepreka, sprječava upalne i reparatorne stanice da uđu u mjesto rane, a obično je povezan s neadekvatnom aproksimacijom rubova rane, što može dovesti do sekundarnog cijeljenja (26). Ako se stvara između režnja i kortikalne kosti, to se naziva hematoma (24). Može se zaključiti da neuspjeh ne proizlazi iz jednog razloga, primjerice, ako se antibiotici ne daju preoperativno, onda to uzrokuje neuspjeh implantata. Rani gubitak implantata je višezročan i ne može se povezati samo s antibioticima. Najvjerojatniji lokalni uzroci koji dovode do neuspjeha su loša kirurška tehnika i/ili pregrijavanje kostitijekom faze osteotomije koja dovodi do nekroze kosti. Drugi uzroci mogu biti onečišćenje površine implantata tijekom postavljanja ili postavljanja implantata u akutno inficiranu ranu uz slabu kontrolu infekcije ili kirurški protokol. One se lako mogu nadvladati slijedeći kirurške protokole kako ih preporučuje proizvođač. Osiguravanje asepsa i dobra kontrola infekcije vitalni su za promicanje dobrog liječenja, uz operacijske vještine operatera, zdravstveno stanje domaćina i dobro planiranje zahvata.

Usna šupljina ima brži i bolji mehanizam cijeljenja od kirurških rana na koži ili kod ugradnje zglobnih proteza koje se izvode u gotovosterilnim uvjetima. Zanimljivo je da imaju veću stopu neuspjeha od zubnih implantata, zbog infekcije. Postoje dokazi da postoji aktivnost u usnoj šupljini gdje su druge bakterije poput *Streptococcus Gordonii* i *Lactobacillus* sposobne proizvesti vodikov peroksid koji inhibira rast drugih anaerobnih bakterija. Do danas ovaj obrambeni mehanizam ne može zaustaviti pojavu karijesa ili parodontne bolesti.

## 6. ZAKLJUČAK

Ova analiza nije pronašla nikakve razlike u gubitku implantata između pojedinaca koji su ugradili implantat sa antibiotskom profilakom, u usporedbi s pacijentima koji su ugradili implantat bez antibiotske profilakse.

Dobro provedena klinička randomizirana istraživanja potrebna su za testiranje učinka antibiotske profilakse u implantologiji. S mogućim uključivanjem farmakološkog laboratorija za odlučivanje o učinkovitoj razini doze i koncentracije u serumu.

Budući da su ispitivane studije bile tako raznovrsne u njihovom dizajnu i rezultatima, nije bilo moguće izvesti meta-analizu. Sve su studije procijenjene pojedinačno i kvalitativno.

Jedan od dijagnostičkih alata za utvrđivanje patogenosti usne šupljine je tehnika koja koristi Nao Suzuki i sur. (2005) (38). Proveli su studiju „Kvantitativna analiza višestrukih organskih bioloških filmova uz pomoć TaqMan Real-Time PCR-a“. Ova metoda može odrediti mikrobiološki sastav usne šupljine za prevenciju, dijagnozu i liječenje bolesti usne šupljine.

Zbog farmakokinetike i farmakodinamike varijacije koje se javljaju zbog razlika u apsorpciji, distribuciji i metabolizmu, doza lijeka treba biti prilagođena individualnom bolesniku (14), budući da je zabilježeno da postoje varijacije u dozama bez znanstvenog objašnjenja iza toga.

Kombinacijaklavulanske kiseline samoksicilinom ili ticarcilinom može imati koristi; ova kombinacija je djelotvorna protiv mnogih organizama koji proizvode  $\beta$ -laktamazu.

Potrebno je izraditi studije koje analiziraju druge antibiotike.

## **7. LITERATURA**

1. Fleming A. On antibacterial action of culture of penicillium, with special reference to their use in isolation of B.influenza. *Br J Exp Pathol.* 1929;10:226-36.
2. Barrett CT, Barrett JF. Antibacterials:are the new entries enough to deal with the emerging resistance problem? *Curr Opin Biotechnol.* 2003;14:621-6.
3. Bax R, Mullan N, Verhoef J. The millennium bugs-the need for and development of new antibacterials. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;16:51-9.
4. Coates AR, Halls G, HuY. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol.* 2011;163(1):184-94.
5. Kenakin T. Pharmacologic analysis of drug-receptor interaction: a short history. *Trends Pharmacol Sci.* 1997;19:515-6.
6. Bond RA, Ijzerman AP. Recent developments in constitutive receptor activity and inverse agonism, and their potential for GPCR drug discovery. *Trends Pharmacol Sci.* 2006;27(2):92-6.
7. Bond RA, Leff P, Johnson TD i sur. Physiological effects of inverse agonists in transgenic mice with myocardial overexpression of the beta2-adrenoceptor. *Nature.* 1995;374(6519):272-6.
8. Alexander SPH, Benson HE, Faccenda E, i sur. *Concise Guide to Pharmacology.* *Br J Pharmacol.* 2013;170:1449-896.
9. Huttunen KM, Raunio H, Rautio J. Pro drugs-from serendipity to rational design. *Pharmacol Rev.* 2011;63(3):750-71.
10. Schanker LS, Shore PA, Brodie BB, Hogben CAM. Absorption of the drugs from the stomach. *J Pharmacol.* 1957;120:528.
11. Moghimi SM, Hunter AC, Andresen TL. Factors controlling nanoparticle pharmacokinetics: an integrated analysis and perspective. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:481-503.
12. De Gorter MK, Xia CQ, Yang JJ, Kim RB. Drug Transporters in Drug Efficacy and Toxicity. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2012;52:249-73.
13. Atkinson AJ, Abernethy DR, Daniels CE i sur. *Principles of clinical pharmacology* 2nd ed. San Diago: Academic Press; 2006.
14. Shah RR, Shah DR. Personalized medicine: is it a pharmacogenetic mirage? *Br J Clin Pharmacol.* 2012;74(4):698–721.
15. Cooper RS, Kaufman JS, Ward R. Race and Genomics. *N Engl JMed.* 2003;348:1166-70.
16. Wood AJ. Racial differences in the response to drugs—pointers to genetic differences.



Nengl J Med.2001;344(18):1394-6.

17. Atkinson AJ, Daniels CE, Dedrick RL i sur. Principles of clinical pharmacology. London: Academic Press; 2001.
18. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 2. izdanje. Zagreb: Moderna vremena; 2000.
19. Nabeel A, Najeeb S. Effects of Antibiotics on Dental Implants: A Review. J Clin Med Res [Internet] . 2012 Jan [cited 2018 April 12] 12;4(1): [about 1-6.] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3279494/>
20. Surapaneni H, Yalamanchil PS, Basha H i sur. Antibiotics in dental implants: A review of literature. J Pharm Bioallied Sci [Internet]. 2016 Oct [cited 2018 April 14]; 8(Suppl 1): [about 28-31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5074034/>
21. <http://www.pocketdentistry.com>
22. Melcher AH. Healing of wounds in the periodontium. In: Melcher AH, Bowen WH,eds. Biology of the periodontium. London: Academic Press. 1969;499-529.
23. Robbins SL, Kumar V. Inflammation and repair. In :Robbins SL, Kumar V, eds. Basic pathology. 4thed. Philadelphia:WBSaunders. 1987:28-61.
24. Harrison JW, Gutmann AL.(eds.). Surgical wound healing. Surgical endodontics. Boston: Blackwell Scientific Publications. 1991;300-37.
25. Krawczyk WS. Wound healing in the oral cavity. In: Shaw JH, Sweeney EA, Cappuccino CC, etal.eds. Text book of oral biology. Philadelphia: WB Saunders. 1978;937-54.
26. Ruben MP, Smukler H, Schulman SM, Kon S, Bloom AA. Healing of periodontal surgical wounds. In: Goldman HM, Cohen DW, eds. Periodontal therapy. 5thed. St.Louis: CV Mosby. 1980;640-754.
27. Hiatt WH, Stallard RE, Butler ED, Badget B. Repair following mucoperiosteal surgery with full gingival retention. J Periodontol. 1968;39:11-6.
28. Singer A, Clark R. Cutaneous wound healing. N Eng l JMed.1999;341:738-46.
29. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. Nature Reviews immunology.2001;1:135-45.
30. Parkin J, Cohen B. An overview of the immune system. Lancet. 2001;357:1777-89.
31. Ordman LN, Gillman T. Studies of the healing of cutaneous wounds. PartII. The healing of epidermal, appendageal, and dermal injuries inflicted by suture material in the skin of pigs. Arch Surg. 1966;93:883-910.
32. Hunt TK, Knighton DR, Thakral KK, Goodson WH, Andrews WS. Studies on inflammation and wound healing: angiogenesis and collagen synthesis stimulated in vivo by

resident and activated wound macrophages. *Surgery*. 1984;96:48-54.

33. Boucek RJ. Factors affecting wound healing. *Otolaryngol Clin North Am*. 1984;17:243-64.
34. Kline L, Weiss PH. Induced Connective Tissue Metabolism In Vivo: Reutilization Of Pre-Existing Collagen. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1966;56:277-84.
35. Sciubba JJ, Waterhouse JP, Meyer J. A fine structural comparison of the healing of incisional wounds of mucosa and skin. *J Oral Pathol*. 1978;7:214-27.
36. Paster BJ, Boches SK, Galvin JL, Ericson RE, Lau CN, Levanos VA, Sahasrabudhe A, Dewhirst FE. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol*. 2001;183:3770-83.
37. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dawhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiol*. 2005;43(11):5721-32.
38. Suzuki N, Yoshida A, Nakano Y. Quantitative Analysis of Multi-Species Oral Biofilms by TaqManReal-TimePCR. *Clin Med Res*. 2005;3(3):176-85.
39. Cochran DL. A comparison of endosseous dental implant surfaces. *J Periodontol*. 1999;70:1523-39.
40. Ferguson SJ, Brogini N, Weiland M, deWild M, Rupp F, Geis-Gerstorfer J, Cochran DL et al. Biomechanical evaluation of the inter facial strength of a chemically modified SLA titanium surface. *J Biomed Materials Res: Part A* (submitted for publication). 2005
41. Albertson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *Eur Spine J*. 2001;10(Suppl 2):S96-S101.
42. Ireland RS, Palmer NO, Lindenmeyer A, Mills N. An investigation of antibiotic prophylaxis in implant practice in the UK. *Brit Dent J*. 2012;213:E14.
43. Mombelli A, Marxer M, Gaberthüel T, Grunder U, Lang NP. The microbiota of osseointegrated implants in patients with a history of periodontal disease. *J Clin Periodontol*. 1995;22:124-30.
44. Khoury SB, Thomas L, Walters JD, Sheridan JD, Leblebicioglu B. Early Wound Healing Following One-Stage Dental Implant Placement With and Without Antibiotic Prophylaxis: A Pilot Study. *J Periodontol*. 2008;79(10):1904-12.
45. Graves DT, Nooh N, Gillen T et al. IL-1 plays a critical role in oral, but not dermal, wound healing. *J Immunol*. 2001;167:5316-20.
46. Tenenbaum H, Jehl F, Gallion C, Dahan M. Amoxicillin and clavulanic acid concentrations in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol*. 1997;24:804-7.
47. Pham NH, Weiner JM, Reisner GS, Baldo BA. Anaphylaxis to chlorhexidine. Casereport. Implication of immunoglobulin E antibodies and identification of an allergenic

determinant. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:1001-7.

48. Briner WW, Grossman E, Buckner RY, Rebitski GK, Sox TE, Setser RE, i sur. Effect of chlorhexidine gluconate mouth rinse on plaque bacteria. *J Periodontal Res Suppl*. 1986;16,44-52.
49. Young MP, Koracbi M, Carter DH, Worthiogton HV, McCord JE, Drucker DB. The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery. *Clin Oral Imp*. 2001;3:20-19.
50. Merlos A, Vinuesa T, Jane'-Salas E, Lo'pez-Lo'pez J, Vinas M. Antimicrobial prophylaxis in dentistry. *J Glob Antimicrob Resist*. 2014;2:232-8.
51. Thornhill MH, Dayer MJ, Forde JM, Corey GR, Chu VH, Couper DJ, i sur. Impact of the NICE guideline recommending cessation of antibiotic prophylaxis for prevention of infective endocarditis: before and after study. *B MJ*. 2011;342:2392.
52. Laskin DM, Dent CD, Morris HF, Ochi S, Olson JW. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Ann Periodontol*. 2000;5:166-74.
53. Lockhart PB, Brennan MT, Kent ML, Norton HJ, Weinrib DA. Impact of amoxicillin prophylaxis on the incidence, nature, and duration of bacteremia in children after intubation and dental procedures. *Circulation*. 2004;15(109):2878-84.
54. Mazzocchi A, Passi L, Moretti R. Retrospective analysis of 736 implants inserted without antibiotic therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:2321-3.
55. Schwartz AB, Larson EL. Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant replacement: a review of the literature. *J Dent*. 2007;35:881-8.
56. Morris HF, Ochi S, Plezia R, Gilbert H, Dent CD, Pikulski J. i sur. AICRG. Part III: The influence of antibiotic use on the survival of a new implant design. *J Oral Implantol*. 2004;30:144-51.
57. Albrektsson T, Zarb G, Worthington P, Eriksson AR. The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1986;1(1):11-25.
58. Schnitman PA, Shulman LB. Recommendations of the consensus development conference on dental implants. *J Am Dent Assoc*. 1979;98:373-7.
59. Misch CE, Perel ML, Wang HL, Sammartino G, Galindo-Moreno P, Trisi P, i sur. Implant success, survival, and failure: the International Congress of Oral Implantologists (ICOI) Pisa Consensus Conference. *Implant Dentistry*. 2008;7(1):5-15.
60. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4th

edition. Oxford: Blackwell Munksgaard. 2003; p.810-11.

61. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implant. Requirements for ensuring long-lasting, direct bone anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155-70.
62. Porter JA, von Fraunhofer JA. Success or failure of dental implants? A literature review with treatment considerations. *Gen Dent.* 2005;53:423-32.
63. Nitzan D, Mamlider A, Levin L, i sur. Impact of smoking on marginal bone loss. *Int J Maxillofac Implants.* 2005;20:605-9.
64. Slagter KW, Raghoobar GM, Vissink A. (2008). Osteoporosis and edentulous jaws. *International Journal of Prosthodontics.* 2008;21:19-26.
65. <https://www.slideshare.net/murtazakaderi/available-bone>
66. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T, editors. *Tissue-integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence, 1985;199-209.
67. Chee WW. Provisional restorations in soft tissue management around dental implants. *Periodontol.* 2001;27:139-47.
68. Yue C, Zhao B, Ren Y i sur. The implant infection paradox: why do some succeed when others fail? Opinion and discussion paper. *ECM J.* 2015;29:303-13.
69. Shaik M, Raju TS, Rao NK, Reddy CK. Effectiveness of 2.0mm standard and 2.0mm locking miniplates in management of mandibular fractures: a clinical comparative study. *J Maxillofac Oral Surg.* 2014;13:47-52.
70. Dale H, Fenstad AM, Hallan G, Havelin LI, Furnes O, Overgaard Si sur. Increasing risk of prosthetic joint infection after total hip arthroplasty: 2,778 revisions due to infection after 432,168 primary THAs in the Nordic Arthroplasty Register Association (NARA). *Acta Orthop.* 2012;83:449-58.
71. Makela KT, Matilainen M, Pulkkinen P, Fenstad A, Havelin L, Engesaeter L, i sur. Failure rate of cemented and uncemented total hip replacements: register study of combined Nordic data base of four nations. *BMJ.* 2014;348:7592.
72. Hailer NP, Lazarinis S, Mäkelä KT, Eskelinen A, Fenstad AM, Hallan G, i sur. Hydroxy apatite coating does not improve uncemented stem survival after total hip arthroplasty. *Acta Orthopaed.* 2015;86:1-8.
73. Yue C, Zhao B, Ren Y. The implant infection paradox: Why do some succeed when others fail? Opinion and discussion paper. *Eur Cell Mater [Internet].* 2015 Jun [cited 2018 April 20];29:[about 303-10]. Available from: <https://www.researchgate.net/figure/Schematics->

of-key-similarities-and-differences-in-the-three-different-implant-scenarios\_fig1\_277870712

74. Pisano E, Cabras T, Montaldo C, Piras V, Inzitari R, Olmi C, i sur. Peptides of human gingival crevicular fluid determined by HPLC-ESIMS. *Eur J Oral Sci.* 2005;113:462-468.
75. Petti S, Tarsitani G, D'Arca AS. A randomized clinical trial of the effect of yoghurt on the human salivary microflora. *Arch Oral Biol.* 2001;46:705-12.
76. Al-Ahmad A, Wiedmann-Al-Ahmad M, Fackler A, Follo M, Hellwig E, Bächle M, i sur. In vivo study of the initial bacterial adhesion on different implant materials. *Arch Oral Biol.* 2013;58:1139-47.
77. Benito N, Franco M, Coll P, Gálvez ML, Jordán M, López-Contreras J i sur. Etiology of surgical site infections after primary total joint arthroplasties. *J Orthop.* 2014;32:633-7.
78. Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner ACR, Yu WH i sur. The human oral microbiome. *J Bacteriol.* 2010;192:5002-17.
79. Peel TN, Cheng AC, Buisson KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: a recurrent antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2386-91.
80. Ohara-Nemoto Y, Haraga H, Kimura S, Nemoto TK. Occurrence of staphylococci in the oral cavities of healthy adults and nasal oral trafficking of the bacteria. *J Med Microbiol.* 2008;57:95-9.
81. Wade WG. The oral microbiome in health and disease. *Pharmacol.* 2013;69:137-43.
82. Kreth J, Merritt J, Qi F. Bacterial and host interactions of oral streptococci. *DNA Cell Biol.* 2009;28:397-403.
83. Santagati M, Scillato M, Patane F, Aiello C, Stefani S. Bacteriocin-producing oral streptococci and inhibition of respiratory pathogens. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2012;65:23-31.
84. McKeown ST, Barnes JJ, Hyland PL, Lundy FT, Fray MJ, Irwin CR. Matrix metalloproteinase – 3 differences in oral and skin fibroblasts. *J Dent.* 2007;35:457-62.
85. Zelles T, Purushotham K, Macauley S, Oxford G, Humphreys-Beher M. Concise review: saliva and growth factors: the fountain of youth resides in us all. *J Dent.* 1995;23:1826-32.
86. Tan WC, Ong M, Han J, Mattheos N, Pjetursson BE, Tsai AY-M, i sur. Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy—a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25:185–93.
87. Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnami. A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery. *J Oral Implantol.* 2011;6:94.

88. Karaky AEA, Sawair FA, Al-Karadsheh OA, Eimar HA, Algarugly SA, Baqain ZH. Antibiotic prophylaxis and early dental implant failure: aquasy-random controlled clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2011;4(1):31-8.
89. Hossein K, Dahlin C, Bengt A. Influence of different prophylactic antibiotic regimens on implant survival rate: A retrospective clinical study. *Clinical Implant Dentistry and Related Research*. 2005;7(1).
90. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Checchi L, Ferri P, Landriani S, i sur. Effectiveness of prophylactic controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2010;3(2):135-43.
91. Anitua E, Aguirre JJ, Gorosabel A, Barrio P, Errazquin JM, Román P i sur. A multicentre placebo-controlled randomised clinical trial of antibiotic prophylaxis for placement of single dental implants. *Eur J Oral Implantol*. 2009;2(4):283–92.
92. Esposito M, Cannizzaro G, Bozzoli P, Consolo U, Felice P, Ferri V i sur. Efficacy of prophylactic antibiotics for dental implants: a multicentre placebo-controlled randomised clinical trial. *Eur J Oral Implantol*. 2008;1(1):23–31.
93. Abu-Ta'a M, Quirynen M, Teughels W, van Steenberghe D. Asepsis during periodontal surgery involving oral implants and the usefulness of peri-operative antibiotics: a prospective, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol*. 2008;35(1):58-63.
94. Gynter GW, Kondell PE, Moberg LE, Heimdahl A. Dental implant installation without antibiotic prophylaxis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1998;85:509-11.
95. Binahmed A, Stoykewych A, Peterson I. Single Preoperative Dose Versus Long-term Prophylactic Antibiotic Regimens in Dental Implant Surgery. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2005;20:115–7.
96. Angele MK, Knoferl MW, Ayala A, i sur. Trauma hemorrhage delays wound healing potentially by increasing pro-inflammatory cytokines at the wound site. *Surgery*. 1999;126(2):279–85.

## 8. ŽIVOTOPIS

Marta Krolo, rođena 12. rujna 1986. godine u Zagrebu, gdje je pohađala i završila gimnaziju Benedikta Kotruljevića. Stomatološki fakultet u Zagrebu upisuje akademske godine 2005/2006. Diplomirala je akademske godine 2012/2013. Pripravnički staž završila je u Splitu u ordinaciji dentalne medicine Ivica Jakšić te položila stručni ispit u siječnju 2014. Postaje voditelj znanstvenog odbora „British Academy of Implant & Restorative Dentistry” te urednik “Smile Dental Journal” 2014. godine. Iste godine završila je jednogodišnji tečaj “Evidence Based and Clinical Implant Dentistry” u Leeds (UK). Završila je jednogodišnji tečaj 2015. te dobila „Professional Diploma of Cosmetic and Restorative dentistry“ u Dohi (Katar). Od 2015. do 2018. radi u privatnoj Poliklinici za stomatologiju i estetiku lica Ars Salutaris. Od lipnja 2017. postaje vijećnik Hrvatske komore dentalne medicine. U listopadu 2018. počinje raditi u Domu zdravlja Zapad u Zagrebu.

Objavljeni radovi:

1. Kovacevic A, Krolo M. Non carious cervical lesions: From etiology to therapy. SmileDentJ2015;10(1).
2. Krolo M. Diastema - appealing or not? SmileDentJ2013(10); 8(3),