

Utjecaj peroralnoga magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju kod operativnoga uklanjanja donjega trećega molara

Jerković, Daniel

Doctoral thesis / Disertacija

2021

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:127:025128>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 4.0 International](#)/[Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Daniel Jerković

**UTJECAJ PERORALNOGA MAGNEZIJA
NA ANESTEZIJU I POSTOPERATIVNU
ANALGEZIJU KOD OPERATIVNOGA
UKLANJANJA DONJEGA TREĆEGA
MOLARA**

DOKTORSKI RAD

Zagreb, 2021.



Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Daniel Jerković

**UTJECAJ PERORALNOGA MAGNEZIJA
NA ANESTEZIJU I POSTOPERATIVNU
ANALGEZIJU KOD OPERATIVNOGA
UKLANJANJA DONJEGA TREĆEGA
MOLARA**

DOKTORSKI RAD

Mentor:

Prof. dr. sc. Darko Macan

Zagreb, 2021.



University of Zagreb

School of dental medicine

Daniel Jerković

**EFFECTS OF ORALLY ADMINISTERED
MAGNESIUM ON ANESTHESIA AND
POSTOPERATIVE ANALGESIA AFTER
SURGICAL REMOVAL OF THE LOWER
THIRD MOLARS**

DOCTORAL DISSERTATION

Supervisor:

Professor Darko Macan, PhD, DMD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Kliničkom zavodu za oralnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava, Zagreb

Lektor hrvatskog jezika: Dijana Turić, profesorica hrvatskog jezika, književnosti i lingvistike

Lektor engleskog jezika: Mia Morović Golek, magistra anglistike i luzitanistike

Sastav Povjerenstva za ocjenu doktorskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, predsjednik
2. Prof. dr. sc. Mirjana Kujundžić Tiljak, član
3. Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, član
4. Izv. prof. dr. sc. Vesna Degoricija, član
5. Izv. prof. dr. sc. Jasminka Peršec, član

Sastav Povjerenstva za obranu doktorskog rada:

1. Izv. prof. dr. sc. Davor Brajdić, predsjednik
2. Prof. dr. sc. Mirjana Kujundžić Tiljak, član
3. Prof. dr. sc. Vanja Bašić Kes, član
4. Izv. prof. dr. sc. Vesna Degoricija, član
5. Izv. prof. dr. sc. Jasminka Peršec, član

Datum obrane rada: 17.03 2021

Rad sadrži: 104 stranice,
22 slika
12 tablica
1 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 doktorskog 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

Veliko hvala mom mentoru prof. dr. sc. Darku Macanu na ideji, pomoći, strpljenju, uloženom trudu i svim savjetima tijekom izrade ovog doktorskog rada. Također, hvala na svemu što je učinio za mene za vrijeme specijalizacije te nakon nje.

Hvala mojoj obitelji.

Ovaj rad posvećujem Riti, Maji, Ećiji, Darku i Kristianu. Bez vas ne bih bio to što jesam.

SAŽETAK

Utjecaj peroralnoga magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju kod operativnoga uklanjanja donjega trećega molara

Postoperativna kontrola boli predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih imperativa svake kirurške struke pa tako i oralne kirurgije. Kirurško uklanjanje donjih trećih molara uz provodnu anesteziju donjega alveolarnoga živca, spada u najčešće operativne zahvate u oralnoj kirurgiji, zbog čega su kontrola boli, ali i drugih očekivanih postoperativnih komplikacija u vidu trizmusa i otekline od izuzetne važnosti. U ovoj prospektivno, randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji o utjecaju peroralnoga magnezija na anesteziju, postoperativnu analgeziju te druge očekivane komplikacije nakon operativnoga uklanjanja donjega trećeg molara sudjelovalo je 80 punoljetnih zdravih osoba s oba impaktirana donja umnjaka. Ispitanici su ovisno o obliku konzumacije lijeka (u obliku tableta ili pastila) bili podijeljeni u dvije skupine po 40 osoba. S obzirom na to da su svi ispitanici imali oba impaktirana donja umnjaka, svaki je ispitanik jednom nakon operacije konzumirao magnezij, a jednom placebo u obliku tablete ili pastile ovisno kojoj je skupini pripadao. Vrijeme potrebno za nastup bloka i trajanje anestezije mjereno je u minutama, dok je postoperativna bol mjerena uz pomoć VAS-a u vremenskim intervalima 2, 4, 6, 12, 24 i 72 sata nakon operacije. Također je mjereno vrijeme uzimanja prvoga analgetika, ukupna količina uzetih analgetika te stupanj otekline i ograničenoga otvaranja usta (trizmus) u prva tri postoperativna dana. Dobiveni podatci su analizirani Spearmanovom korelacijskom analizom, Wilcoxon signed-rank testom, Mann-Whitney U testom te višestrukom regresijskom analizom. Uočena je statistički značajno manja postoperativna bol za sva ispitivana vremena nakon operacije u skupini magnezij tableta u odnosu na placebo tablete ($P < 0,001$, za sva ispitana vremena), osim za 4 sata ($P = 0,017$), dok je u skupini koja je konzumirala pastile uočeno značajno smanjenje boli 12, 24, 48 i 72 sata nakon operacije ($P = 0,029$; $P = 0,003$; $P = 0,006$; $P = 0,002$, slijedom). Količina uzetih analgetika bila je značajno manja na dan operativnog zahvata ($P < 0,001$), prvi postoperativni dan ($P < 0,001$) i treći postoperativni dan ($P = 0,044$) uz konzumaciju magnezij tableta, u usporedbi kad su pacijenti konzumirali placebo tableta. Nije bilo razlike za početak djelovanja, a ni za trajanje anestezije unutar skupine koja je konzumirala placebo i magnezij bilo u obliku tableta ili pastila, ali ni između skupine ispitanika koji su konzumirali magnezij u obliku tableta i pastila, $P=0,950$ za početak djelovanja anestezije, $P=0,054$ za vrijeme trajanja anestezije. Korištenje magnezija imalo je statistički značajan pozitivan učinak na mogućnost otvaranja usta u skupini ispitanika koji su koristili magnezij bilo u obliku tableta ili pastila u svim ispitivanim

vremenima ($P < 0,001$). Nakon konzumacija magnezija u obliku tableta otekline je bila manja prvoga ($P = 0,050$) i trećega dana ($P = 0,006$) nakon operacije. Rezultati istraživanja su dokazali pozitivan učinak magnezija na smanjenje postoperativne boli, trizmusa i otekline nakon operativnoga uklanjanja donjih trećih molara.

Ključne riječi: magnezij citrat, alveotomija umnjaka, postoperativna bol, trizmus, postoperativna otekline, analgezija, oralna kirurgija.

ABSTRACT

Effects of orally administered magnesium on anesthesia and postoperative analgesia after surgical removal of the lower third molars

Introduction In oral surgery, like in other surgical professions, management of postoperative complications are one of the provider's main health concerns. The most common surgical procedure in oral surgery is the removal of the lower third molar, along with block anesthesia of the inferior alveolar nerve. This procedure involves mucoperiosteal flap elevation, tooth separation, bone removal, and flap suturing that can lead to the most commonly expected postoperative complications in the form of pain, trismus and swelling, which are most commonly expressed up to three days postoperatively, with regression of symptoms from the first to the third postoperative day. Managing of those complications in the postoperative period is an extremely important factor in facilitating a patient's recovery in terms of life and oral functions.

This study evaluated the effect of oral magnesium, which is one of the main multifunctional intracellular cation that participates as a cofactor in more than 300 enzymatic processes, on anesthesia, postoperative analgesia, and other concomitant postoperative complications such as trismus and swelling after surgical removal of the lower third molar.

This analgesic effect, and effect of magnesium on anesthesia could be explained by two main mechanisms. The first is by antagonizing peripheral and central N-methyl-D aspartate (NMDA) receptors, while the second mechanism involves the reduction of catecholamine release. The NMDA receptor is an amino acid receptor which result in opening of a cation-free ion channel. This cause the entry of Na^+ ions and a smaller amount of Ca^{2+} into the cell, while at the same time the potassium ions leave the cell. Magnesium blocks the entry of calcium ions into the cell and incompetently antagonizes NMDA receptor channels what plays a significant role in the prevention and treatment of severe postoperative pain. The effect of magnesium on trismus and muscle could be explained by reducing the presynaptic release of acetylcholine, and by reducing the effects of acetylcholine on postsynaptic receptors by which magnesium increases the excitatory threshold of axons, resulting in a potential effect on muscle relaxation, or a decrease in muscle contraction. Besides that, magnesium has also an antiinflammatory effect.

To the best of our knowledge, this is the first study to assess the effects of magnesium on the postoperative incidence of the above complications

Materials and methods: Eighty healthy adults with two impacted lower molars were included in this prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study which was performed at the University Hospital Dubrava and approved by Ethics Committee of the School of Dental Medicine and University Hospital Dubrava, Zagreb, Croatia. The patients were divided into two groups of 40, according to the type of oral magnesium they were given - tablet or lozenge. All patients had both lower molars impacted, and each consumed oral magnesium after one molar surgery and placebo after the other surgery. In this way, each participant belonged to both the test and the control group. The participants allocation in tablet or lozenge group, allocation of magnesium or placebo group and selection of which of the two third molars would be surgically removed as first was determined by random selection. All the procedures were performed by the same surgeon, the same assistant, and with the same instruments, surgical approach and technique. After the surgical removal of a mandibular molar, all participants were given the same written and oral instructions for postoperative care. Each patient was monitored and controlled by an oral surgeon until the third postoperative day. The time it took for the nerve block to take effect and the duration of the anesthesia were measured in minutes, while postoperative pain was measured with VAS using time intervals of 2, 4, 6, 12, 24, and 72 hours after surgery. The hour when the first analgesic was taken, the total amount of analgesics taken, and the degree of swelling and limited mouth opening (trismus) in the first three postoperative days were also measured. The collected data were analyzed using Spearman correlation analysis, Wilcoxon signed-rank test, Mann-Whitney U test and multiple regression analysis.

Results: Statistically significantly lower postoperative pain was observed for all examined times after surgery in the group that took magnesium tablets compared to placebo tablets ($P < 0.001$, for all examined times), except for 4 hours ($P = 0.017$). Meanwhile, the group that consumed lozenges observed a significant reduction in pain 12, 24, 48 and 72 hours after surgery ($P = 0.029$; $P = 0.003$; $P = 0.006$; $P = 0.002$, respectively). The amount of analgesics taken was significantly lower on the day of surgery ($P < 0.001$), the first postoperative day ($P < 0.001$) and the third postoperative day ($P = 0.044$) with magnesium tablet consumption, compared to when patients took placebo tablets. There was no difference in the onset of action or duration of anesthesia between the placebo and magnesium groups, but neither between the magnesium tablets and magnesium lozenge groups, $P = 0.950$ for the onset of anesthesia and $P = 0.054$ for duration of anesthesia.

The use of magnesium had a statistically significant positive effect on the ability to open the mouth in both groups at all times, regardless of whether they took tablets or lozenges ($P <$

0.001). There was also a statistically significant difference in postoperative mouth opening after consuming two different forms of magnesium: tablets / lozenges. Subjects who used magnesium in the form of lozenges had a lower degree of trismus, and a greater possibility of opening the mouth of those who took magnesium tablets at all times ($P < 0.001$)

After consuming magnesium in tablet form, the swelling was less on the first ($P = 0.050$) and third day ($P = 0.006$) after surgery.

Conclusion: The results of this study prove a positive effect of preoperative and postoperative peroral magnesium citrat administration on the reduction of postoperative pain, trismus and swelling after surgical removal of the lower third molars. Further studies—especially time and dose-ranging studies with larger study populations—are needed to make use of peroral magnesium in everyday practice and reduce the use of classic analgesics.

Keywords: magnesium citrate, third molar removal, alveotomy, postoperative pain, postoperative swelling, trismus, analgesia, oral surgery.

1. UVOD	1
1.1. Bol- definicija i podjela	4
1.1.1. Neurofiziologija i neuroanatomija boli	5
1.1.2. Procjena i mjerenje boli jednodimenzionalnim ljestvicama	7
1.1.3. Liječenje akutne boli	11
1.1.3.1. Preemptivna i preventivna analgezija.....	12
1.1.3.2. Multimodalna analgezija	12
1.1.3.3. Nesteroidini protuupalni lijekovi (NSAIL)	13
1.1.3.4. Opioidi.....	14
1.1.3.5. Alfa 2 agonisti	15
1.1.3.6. Lokalni anestetici.....	16
1.2. Čimbenici utjecaja na najčešće očekivane postoperativne komplikacije nakon uklanjanja donjih umnjaka	20
1.2.1. Oralna higijena i pušenje	20
1.2.2. Index tjelesne mase (BMI)	20
1.2.3. Trajanje operativnog zahvata	21
1.2.4. Vrsta operativnog zahvata i kirurška trauma	21
1.2.5. Dizajn reznja	22
1.2.6. Tehnike zatvaranje rane	22
1.2.7. Iskustvo kirurga	23
1.2.8. Dob	24
1.2.9. Spol	24
1.3. Magnezij	26
1.3.1. Fiziološka svojstva i klinički učinci magnezija	30
1.3.1.1. Magnezij i bol.....	30
1.3.1.2. Dosadašnja istraživanja utjecaja magnezija na bol.....	31
2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA	35
3. ISPITANICI I POSTUPCI	37
3.1. Ispitanici	38
3.2. Kirurški postupak	40
3.3. Statistička analiza	43
4. REZULTATI	45
5. RASPRAVA	67

6. ZAKLJUČCI.....	77
7. LITERATURA.....	79
8. ŽIVOTOPIS	100
PRILOG 1.	

POPIS KRATICA

ASA	Američko društvo anesteziologa; (<i>eng. American Society of Anesthesiologists</i>)
Ca	Kalcij
Ca²⁺	Kalcijev ion
cAMP	cAMP ciklički adenzin mono fosfat; (<i>eng. cyclic adenosine monophosphate</i>)
cAMP	Ciklički adenzin monofosfat
CGRP	Kalcitonin gen peptid; (<i>eng. calcitonin gene related peptide</i>)
COX	Ciklooksigenaza
CRP	C-reaktivni protein
EFSA	Europska agencija za sigurnost hrane; (<i>eng. European Food Safety Authority</i>)
RDA	Preporučena dnevna količina; (<i>eng. Recommended dietary allowance</i>)
FDA	Agencija za hranu i lijekove; (<i>eng. Food and Drug Administration</i>)
β	Regresijski koeficijent
g	Gram
g/dL	Gram po decilitru
GABA	gama aminobutrična kiselina; (<i>eng. γ-Aminobutyric acid</i>)
glu	Glutamat
gly	Glycin
HVAS	Horizontalna verbalna ocjenska ljestvica boli; (<i>eng. Horizontal visual analogue scale</i>)
i.v.	Intravenski
IASP	Međunarodno udruženje za proučavanje boli; (<i>eng. International Association for the Study of Pain</i>)
IL	Interleukin
IL-6	Interleukin 6
K	Kalij

m/s	Metara u sekundi
Max.	Maksmum
Mg.	Magnezij
mg	Miligram
MgCl₂	Magnezijev klorid
MgSo₄	Magnezijev sulfat
min	Minuta
Min.	Minimum
mmol/L	Milimol po litri
Na	Natrij
NF-κB	nuklearni faktor- κ B
NMDA	N-metil-D-aspartat
NR	Nuklearni receptor
NRS	Numerička ocjenska ljestvica boli; (<i>eng. Numerical rating scale</i>)
NSAIL	Nesteroidni protuupalni lijekovi
OPR	Opioidni receptori
P	Statistička značajnost
pH	Mjera za alkalitet (lužnatost)/aciditet (kiselost) neke tvari/otopine
r	Spermanov koficijent linearne korelacije
SD	Standardna devijacija
SE	Standardna pogreška
SP	Supstanca P
St.	Stoljeće
TNF-α	Čimbenik tumorske nekroze α

TRPM	Prolazno receptor potencijalnih melastatinskih; (<i>engl. Transient receptor potential melastatin</i>)
VAS	Vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli; (<i>eng. Visual analogue scale</i>)
VRS	Verbalna ocjenska ljestvica boli; (<i>eng. Verbal rating scale</i>)
VVAS	Vertikalna verbalna ocjenska ljestvica boli; (<i>eng. Vertical visual analogue scale</i>)

1. UVOD

Kirurško uklanjanje zuba ili alveotomija, predstavlja ciljano odstranjivanje kosti, dijela koštane stijenke alveole koja inkludira zub i tako onemogućuje njegovo vađenje (1, 2). To je jedan od najčešćih zahvata u oralnoj kirurgiji (3, 4), a najčešći impaktirani, odnosno retinirani zubi koji se kirurški uklanjaju su upravo donji treći molari. Prevalencija impakcije donjeg trećeg molara je između 16,7 % do 68,6 % (5-12) s većom incidencijom u žena u odnosu na muškarace (5, 12). Najčešće se dijagnosticira mezioangularna impakcija donjeg trećeg molara (48,3 %) i to u tridesetim godinama života, što se povezuje s nedostatkom mjesta u zubnom nizu i njegovom kasnom eruptiranju (5, 13). Od ostalih čimbenika koji su uzrok impakcije donjih trećih molara su njegov angularni položaj, tvrdoća prednjeg ruba uzlaznog kraka te disharmonija između veličine zuba i veličine čeljusti što je evolucijski uzrokovano jer broj i veličina zuba ostaju isti, dok se veličina donje čeljusti zbog prehrambenih evolucijskih čimbenika smanjuje (14). U današnje je vrijeme prema tvrdnjama nekih autora znatno smanjena incidencija impaktiranih umnjaka u donjoj čeljusti zbog sve učestalije ekstrakcije donjih drugih premolara u svrhu preortodonske terapije što uzrokuje povećanje prostora u lateralnom segmentu mandibule te njihovu neometanu erupciju (15, 16).

Sam kirurški zahvat alveotomije uključuje odizanje mukoperiostalnog režnja pune debljine, uklanjanje kosti, uklanjanje i separaciju zuba te reponiranje i šivanje režnja što može uzrokovati najčešće očekivane postoperativne komplikacije u vidu boli, trizmusa i otekline (17, 18). Navedene postoperativne komplikacije su usko povezane s angulacijom, položajem i dubinom impakcije zuba u kosti, oblikom i brojem korijenova, količinom uklonjene kosti, separacijom zuba, dizajnom, oblikom i manipulacijom mukoperiostalnog režnja, korištenjem tkivnih retraktora, zdravstvenim stanjem pacijenta, trajanjem kirurškog zahvata te iskustvom operatera (2, 19-21). Ove se komplikacije obično pojavljuju do trećeg postoperativnog dana, s tendencijom regresije simptoma od prvog do trećeg postoperativnog dana (22, 23). Iako je liječenje i prevencija svih komplikacija, a naročito boli, od iznimne važnosti za oporavak u smislu životnih i oralnih funkcija (24), brojne su studije potvrdile da bol, uključujući dentalne boli nisu adekvatno prevenirane niti liječene (25-27).

Većina oralno kirurških zahvata se obavlja u lokalnoj anesteziji uz pomoć lokalnih anestetika koji djeluju na način da blokiraju ulaz natrijevih iona kroz natrijeve kanale i sprječavaju povećanu permeabilnost membrane živca za natrij koji je potreban za stvaranje akcijskog potencijala (28). Jedna od najčešćih lokoregionalnih anestezija u oralnoj kirurgiji je mandibularna anestezija kojom se postiže blok donjeg alveolarnoga živca. Kvaliteta anestezije ovisi o svojstvima primijenjenog lokalnog anestetika i to klinički gledajući o njegovoj potentnosti, vremenu potrebnom za nastup anestezije i o trajanju same anestezije. Iako su

svojstva današnjih anestetika i analgetika iznimno dobra, i dalje postoji težnja za usavršavanjem istih, sa posebnim naglaskom na kontrolu postoperativne boli. Iz tih se razloga provode i provedena su mnoga istraživanja uk kojima su se brojni suplementi kao npr: ibuprofen, tramadol, epinefrin, deksametazon, deksmedetomidina, magnezij i mnogi drugi dodavali direktno anestetiku ili koristili odvojeno, bilo lokalno ili sistemski (29, 30).

Magnezij je jedan od glavnih multifunkcionalnih unutarstaničnih kationa koji sudjeluje kao kofaktor u više od 300 enzimskih procesa koji uključuju transport fosfata. Primarno je pohranjen u kostima i mišićima, dok se manje od 1% nalazi u cirkulaciji (31). U zapadnjačkom načinu prehrane njegov dnevni unos je u prosjeku dovoljan da bi se spriječila deficijencija, ali još uvijek premala da bi se održala normalna razina u serumu od 0.7–1 mmol/L (32). Iz tih se razloga magnezij preporučuje koristiti kao dodatak prehrani i to u dnevnoj dozi od 310-400 mg (33). Magnezij se može primijeniti u različitim oblicima, a u obliku citrata je pokazao najbolju apsorpciju i najbrže povećanje koncentracije u serumu i to po nekim istraživanjima između dva do četiri sata od konzumiranja (34, 35). S obzirom da se može prepisati bez recepta i da u takvom obliku uzrokuje najmanje nuspojava i to najčešće u vidu blagih gastrointestinalnih poremećaja, preporučuje ga se koristiti u peroralnom obliku (36).

Zbog svog analgetskog učinaka i učinaka magnezija na anesteziju koji se temelji na dva osnovna mehanizma (37-39), blokiranju ulaza iona kalcija u stanicu i nekompetativnom antagoniziranju N–metil–D–aspartat (NMDA) receptora te reduciranju otpuštanja katekolamina, magnezij je reduciranjem doze anestetika, produžujući trajanje anestezije i smanjivajući postoperativnu upotrebu analgetika, uspješno korišten kao adjuvantni analgetik (37, 38, 40, 41).

Međutim, još uvijek ne postoje jasni podaci o uspješnosti, načinu primjene, doziranju, učestalosti i vremenu primjene s obzirom na operativni zahvat te trajanju liječenja magnezijem kod postoperativne boli, koji bi omogućili i dali preporuku za njegovu rutinsku i sigurnu klinički primjenu. U oralnoj kirurgiji prema dostupnoj literaturi, nema radova koji su proučavali utjecaj magnezija kod alveotomije donjih trećih molara.

1.1. Bol- definicija i podjela

Bol prema definiciji IASP-a (International Association for Study of Pain) definiramo kao neugodno osjetilno i emocionalno iskustvo udruženo sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva. Predstavlja iskustvo, odnosno upozoravajući fiziološki simptom kako bi se organizam zaštitio od potencijalnih patofizioloških mehanizama koji bi mogli oštetiti organe ili organizam u cijelosti. To je prirodni najraniji znak morbiditeta i najčešći simptom neke bolesti. S obzirom na to da je bol subjektivna te da nema točnih objektivnih mjerila kako bi se odredio njezin intenzitet, te da ovisi o osobinama pojedinca (odgoju, okolini iz koje potječe, vjeri, socijalnom i ekonomskom statusu, trenutnim okolnostima, itd.), cilj je svakog kliničara da bol i intenzitet boli pokuša objektivizirati, otkriti uzroke, putove prijenosa i najbolje modalitete liječenja. Iako bol značajno utječe na kvalitetu života te ima reperkusije na društvene, poslovne, radne i gospodarske prilike pojedinca, svjedoci smo da bol, uključujući i dentalnu, nije adekvatno prevenirana u onim slučajevima kad je očekujemo, niti je liječena u situacijama kad nastane (25, 42, 43).

Bol se može klasificirati ovisno o trajanju, mehanizmu nastanka, intenzitetu, uzroku i izvorištu. S obzirom na trajanje, bol se dijeli na akutnu, kroničnu i subakutnu. Literaturno gledano, akutna bol je ona koju karakterizira trajanje kraće od 30 dana od pojave prvih simptoma, za razliku od kronične koja traje duže od 6 mjeseci. Bol, čije je trajanje između akutne i kronične naziva se subakutna, a ona koja se javlja u bolnim epizodama nakon određenog perioda bez boli, klasificira se kao rekurentna akutna bol (44). Akutna bol ima zaštitnu ulogu organizma od štetnog podražaja (kemijskog, mehaničkog, temperaturnog), izazvanog ozljedom, kirurškim postupkom ili akutnom bolesti. Ona je dobro lokalizirana te neuralnom senzitivacijom ili remodeliranjem može prijeći u subakutnu ili kroničnu (43). Kronična bol ne predstavlja zaštitnu ulogu kao akutna, dugotrajna je i iscrpljujuća, perzistira nakon završenog procesa cijeljenja te je rezultat trajnog patofiziološkog poremećaja kojeg prati niz psihoemotivnih reakcija s čistim reperkusijama u kvaliteti bolesnikova života (43, 45). S obzirom na navedeno, kronična bol nažalost i danas predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih problema zapadnog svijeta što je i potvrđeno od strane Europskog udruženja za istraživanje boli 2001. godine (46).

Prema mehanizmu nastanka, bol dijelimo na organsku i psihogenu, dok se prema patofiziološkom uzroku organska bol dijeli na viscelarnu, somatsku i neuropatsku. Viscelarna bol je ona koju prepoznaju viscelarni nociceptori vezani uz autonomni živčani sustav ozljedom unutarnjih organa. Po karakteru je difuzna, tupa i slabo lokalizirana u obliku nelagode i grčeva,

a može biti i iradirajuća. Obično nastaje kao posljedica aktivacije visceroreceptora uslijed grčenja ili rastezanja glatkih mišića stijenke šupljih organa i ovojnica parenhimatoznih organa. Somatska je, za razliku od viscelarne boli, dobro lokalizirana i konstantna, a po karakteru snažno štipajuća ili gnječuća. Posljedica je aktivacije perifernih nociceptora slobodnih završetaka A-d mijeliniziranih i nemijeliniziranih C-vlakana u oštećenom tkivu, najčešće kože, mišića i zglobova, obično kao reakcija na mehaničke, kemijske ili toplinske podražaje (44). Neuropatska bol nastaje kao posljedica oštećenja ili poremećaja središnjeg ili perifernog živčanog sustava. Karakterizirana je biokemijskim i neurofiziološkim promjenama živčanog tkiva što rezultira promjenama koje interferiraju sa mehanizmom nastanka, prijenosa i obilježja boli. Bol je po karakteru kontinuirana, rijetko paroksizmalna, jaka, paleća i često opisivana kao simptom zahvaćenih neuromotornih struktura, poput udara struje uz gubitak osjeta (senzorni deficit) (47). Psihogena bol je ona za koju se ne može utvrditi organski uzrok ili patološka podloga. Danas se klasificira kao bol u jednoj ili nekoliko anatomskih regija na koje se pacijent fokusira u svrhu objašnjavanja poremećaja, a koja prema ozbiljnosti i karakteru ne pobuđuje liječnikovo zanimanje. Ona danas predstavlja veliki zdravstveni i društveni problem (48). Bol se prema postanku dijeli na spontanu, koja nastaje bez provokacije i obično je vezana za stanje kronične boli. Karakterizirana je sindromom denervacije, gdje je osjetilni put između središnjeg živčanog sustava i periferije narušen (fantomska bol, anaesthesia dolorosa, avulzije brahijalnog pleksusa i slično), dok je inducirana ili povocirana bol potaknuta određenim perifernim podražajem (49).

1.1.1. Neurofiziologija i neuroanatomija boli

Osjet boli, odnosno nocicepcija je posljedica mehaničkog, kemijskog ili toplinskog podražaja slobodnih živčanih završetaka A-delta mijeliniziranih i C nemijeliniziranih vlakana koji se nazivaju nociceptori i nisu ništa drugo nego proteini koji čine prvu liniju komunikacije s okolinom. Prvi put su opisani od strane Charlesa Sherringtona te su jedan od ključnih čimbenika za očuvanje integriteta organizma informirajući ga o potencijalnim ili stvarnim oštećenjima tkiva. Dok su C vlakna (2 m/s) karakterizirana za tupu, odgođenu bol, uzrokovanu toplinskim, kemijskim ili mehaničkim podražajima, mehanički podražaj A-delta vlakna (20 m/s) uzrokuje obično dobro lokaliziranu, ostru bol, koja nastaje brzo i jačeg je intenziteta. Bitno je napomenuti da prag podražljivosti nociceptora obuhvaća široku amplitudu te uključuje i one podražaje koji ne mogu oštetiti tkivo. Nocicepcija predstavlja svjesnost doživljaja boli, kao posljedica

prijenosa informacije od perifernih nociceptora do struktura u središnjem živčanom sustavu kore mozga, koja se na osnovi neuroanatomije i neurofiziologije dijeli u četiri faze: transdukciju, transmisiju, modulaciju i percepciju (46).

Transdukcija ili podražaj se događa na mjestu ozljede, kao posljedica podražaja osjetnih stanica za bol (nociceptora) i odnosi se na sposobnost nociceptora da bolne podražaje pretvore u živčanu električnu aktivnost. Oni mogu biti podraženi kemijskim, mehaničkim, toplinskim ili drugim alogenim tvarima, kemijskih medijatorima (kalij, serotonin, bradikinin, histamin, prostaglandini, tvar P i leukotrieni) koji se oslobađaju u njihovoj blizini i snižavaju prag podražljivosti. Transmisija ili prevođenje predstavlja drugi stadij u neurofiziologiji nocicepcije, a karakterizirana je provođenjem živčanog impulsa A-delta tankim mijeliniziranim i C- debelim nemijeliniziranim nitima do drugoga, transdukcijskog neurona u kralježničnoj moždini. Nakon toga se prijenos podražaja nastavlja ascendentnim putovima (spinohipotalamički, spinoretikularni, spinotalamički) prema subkortikalnim centrima, talamusu i neuronima trećeg reda sve do kortikalnih centara. Prijenos impulsa ne bi bio moguć bez prijenosnika, neurotransmitera (aspartati supstancija P glutamati i drugih) koji osim samog prijenosa bitno određuju i brzinu kojom se impuls prenosi. Tijela osjetnih neurona koja inerviraju glavu i tijelo nalaze se u trigeminalnim i spinalnim ganglijima, a njihova eferentna vlakna se nalaze u sklopu karanijalnih živaca i to V, VII, IX, X te u spinalnim žvcima. Modulacija ili obrada je dio bolnog puta u leđnoj moždini koja predstavlja obradu i transformaciju informacija o boli na periferiji. Pomoću modulacije impulsa (podražaja) s periferije, za što je najznačajniji stražnji rog kralježničke moždine i viši centri gdje se odvija centralna senzitivizacija i descendentna inhibicija, bolni podražaj može biti oslabljen ili pojačan. Najznačajniji ekscitatorni neurotransmiteri koji pojačavaju podražajni bolni impuls su aminokiseline aspartat, glutamat, neurotransmiteri peptida i supstancija P povezanih s CGRP kalcitoninskim genom (calcitonin gene-related peptide) i N-metil-D-aspartat (NMDA) te faktor rasta. Dok su inhibitorni neurotransmiteri endogeni opiodi, glicin i gama amino butiratna kiselina (GABA). Upravo uslijed modulacije bolnog podražaja može doći do promjena koje mogu uzrokovati strukturalne reorganizacije, hiperalgezije te alodinije.

NMDA su vrsta glutamatnih receptora koji uglavnom omogućuju prolazak natrijevih i kalijevih iona. Za ove se receptore smatra da se uglavnom nalaze na perifernim završecima aferentnih živaca, neuronima dorzalnog roga kralježnične moždine i neuronima u talamusu. Sama aktivacija NMDA receptora zahtijeva vezanje i glutamata (glavnog ekscitacijskog neurotransmitera) i glicina, što dovodi do adekvatnog otvaranja ionskog kanala u sklopu samog

receptora. Receptor glutamata N-metil-D-aspartata (NMDAR) je bitan i za funkcioniranje živčanog sustava te stoga njegova deregulacija doprinosi patofiziologiji mnogih neuroloških poremećaja kao što su Alzheimerova bolest, Parkinsonova bolest, multipla i amiotrofična lateralna skleroza (50), poremećaji raspoloženja kao što su shizofrenija i depresija (51). Trajna aktivacija NMDAR-a također je odgovorna za neuronske promjene koje prate različite varijante neuropatske boli, uključujući neuropatiju uzrokovanu ozljedom živaca, dijabetičku neuropatiju, kroničnu upalnu bol i post-herpetičku bol. Prisutnost snažne boli u perioperativnom razdoblju se objašnjava aktivacijom N-metil-D aspartat-(NMDA) receptora dorzalnog roga ekscitatornim transmitterima (glutamat), što dovodi do ulaska iona Ca^{2+} u stanicu inicirajući serije centralne senzitivacije (52, 53).

Percepcija označava doživljaj boli i zadnja je etapa bolnog puta. Za percepciju boli osim samog centra u moždanoj kori izrazito su bitni i doživljaji tog podražaja, emocionalno stanje bolesnika i doživljaj okoline (54, 55). Trigeminalni put prijenosa sličan je spinalnom, ali ima svoje specifične karakteristike. Bolni i temperaturni osjet iz maksilofacijalne regije prenose se pseudounipolarnim neuronima smještenim u semilunarnom gangliju, donosno gangliju Gasseri V. moždanog živca koji kroz osjetni korijen trigeminusa ulazi u moždano deblo u području ponsa. Mijelizirana A-d i nemijelizirana C vlakna se pružaju kaudalnije kao tractus spinalis n. trigemini sa završetkom u kaudalnom dijelu spinalne osjetne jezgre (nucleus spinalis nervi trigemini) koja se nalazi u produženoj leđnoj moždini. U spinalnoj osjetnoj jezgri završavaju osim navednih A-d i C vlakana i VII., IX. te X. moždani živac koji prenose osjet boli i temperature iz kože i sluznice usne šupljine. U kaudalnom dijelu spinalne jezgre n. trigeminusa smještena su tijela sekundarnih osjetnih neurona, čiji aksoni oblikuju tractus trigeminotalamicus lateralis. Taj put križa stranu, pridružuje se spinotalamičkom putu i završava u ventralnoj posteromedijalnoj jezgri talamusa gdje se nalazi i tijelo trećeg neurona osjetilnog puta, čiji akson završava u somatosenzibilnoj kori tjemnog režnja. Dio trigeminotalamičkih aksona završava i u intralaminarnim jezgrama talamusa čija je osnovna uloga prijenos osjeta i motornih signala te predstavlja zavšni stadij prijenosa impulsa u koru velikog mozga (44, 55, 56).

1.1.2. Procjena i mjerenje boli jednodimenzionalnim ljestvicama

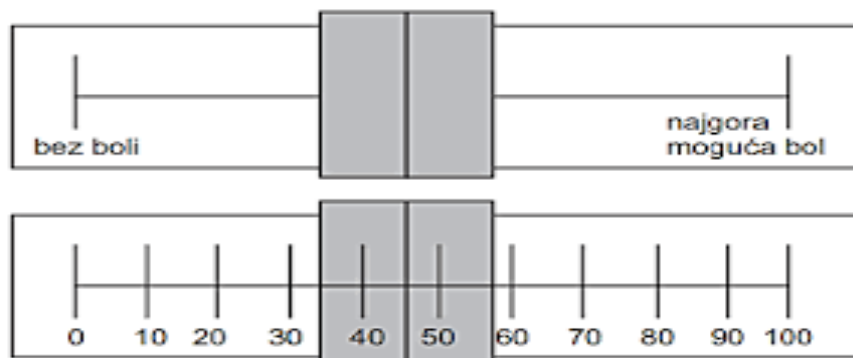
Bol predstavlja subjektivni doživljaj stvarnog ili potencijalnog oštećenja tkiva te je cilj svakog kliničara uz detaljnu anamnezu i klinički pregled, pokušati objektivizirati bol, izmjeriti

intenzitet, kako bi se odredila najsigurnija i najbolja tehnika liječenja (57). To predstavlja pravi izazov u kliničkoj praksi jer bol osim subjektivnosti ima i multidimenzionalni karakter koji ne ovisi samo o patološkoj noxi, već i o društvenim, ekonomskim, vjerskim i trenutnim okolnostima (58). Iz tog se razloga u kliničkoj praksi za jednostavno procjenjivanje i mjerenje boli najčešće koriste tzv. jednodimenzionalne ljestvice kao što su :

- 1- Vizualna analogna skala / ljestvica (VAS)
- 2- Ljestvica izraza lica
- 3- Numerička ljestvica (NRS)
- 4- Verbalna ocjenska ljestvica (VRS)

Sve ljestvice koje se koriste u svrhu mjerenje jačine boli, trebale bi biti precizne, jednostavne za korištenje i interpretaciju, ponovljive te prilagođene osobama koje se ispitivaju.

Vizualna analogna skala / ljestvica (VAS). To je jedna od najčešće korištenih ljestvica kako u kliničkoj praksi tako i u znanstvenom studijama za procjenu jačine akutne boli (Slika 1). Od ranih 1970-ih je postala zlatni standard i najupotrebljivija metoda u mjerenju intenziteta boli (59, 60). Sastoji se od točno 10 cm (100 mm) dugačke linije, čiji jedan kraj označava stanje bez boli, a suprotni kraj najgoru moguću bol. Može biti prikazana kao vertikalna (VVAS) ili horizontalna linija (HVAS), što u istraživanju korištenja obje različito pozicionirane linije nije pokazalo značajnu kliničku razliku. Pacijent na danoj liniji označi intenzitet boli tako da povuče okomitu liniju koja se nakon toga izmjeri u milimetrima i klinički interpretira, pri čemu duža označena linija označava veći intenzitet boli (61). Iako neki autori smatraju da je korištenje VAS ljestvice zbunjujuće, istraživanja su dokazala da je samo 7% ispitanika nije znalo koristiti nakon jednog objašnjenja (62).



Slika 1. Vizualna analogna skala/ ljestvica (VAS). (Preuzeto iz: Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S et al. Smjernice za liječenje akutne boli. Glasilo HDBL-a (Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL. 2013., str. 10.)

Ljestvica izraza lica. Ljestvica izraza lica se sastoji od šest lica s različitom ekspresijom koja se vezuje uz različite intenzitete boli (Slika 2). Primarno je namijenjena djeci i osobama s poteškoćama u komunikaciji kojima predstavlja problem povezati doživljaj boli s njima apstraktnim ili teško objašnjivim brojevima. Skala se sastoji od šest lica. Lica s lijeva na desno prezentiraju intenzitet boli: 0 (bez boli), 2 (slaba bol), 4 (srednje jaka bol), 6 (jaka bol), 8 (vrlo jaka bol), 10 (najgora bol). U upotrebi je već od početka 80-ih godina prošlog stoljeća kad su je prvi put opisali Donna Wong i Connie M. Baker, uz napomenu da je originalna ljestvica imala sedam lica, dok revidirana verzija ima šest (63). Kao najveći nedostatak korištenja ljestvica izraza lica, pokazala se zamjena intenziteta boli s učestalosti javljanja (64).



Slika 2. Wong Baker ljestvica izraza lica. (Preuzeto iz: Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i sur. Bol - uzroci i liječenje. Zagreb: Medicinska naklada. 2011., str. 67.)

Numerička ljestvica (NRS). Numerička ljestvica se sastoji od vertikalne ili horizontalne crte koja je omeđena sa 11 kućica brojevima od 0 do 10, gdje nula označava stanje bez boli, a 10 najgoru bol (Slika 3). Predstavlja segmentiranu vizualnu analognu ljestvicu. Njezina glavna prednost je univerzalno korištenje i bodovanje bez obzira na kojem se jeziku koristi. Kao nedostatak se navodi što pacijent mora izabrati jednu od 11 unaprijed određenih kategorija intenziteta boli, dok se kao prednost navodi mogućnost telefonskog verbalnog ispunjavanja upitnika za razliku od klasične VAS skale (61, 65).

C NUMERIČKA OCJENSKA LJESTVICA (NRS)

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
bez boli					najgora moguća bol					

Slika 3. Numerička ocjenska ljestvica. (Preuzeto iz: Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S et al. Smjernice za liječenje akutne boli. Glasilo HDBL-a (Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL. 2013., str. 10.)

Verbalna ocjenska ljestvica. Predstavlja ljestvicu koja se obično sastoji od 4, 5 ili 6 stupnjeva, a svaki stupanj opisuje različit intenzitet boli, za 4. stupanj ljestvicu: bez boli, blaga bol, umjerena bol i teška bol. Redovito uz riječi idu i brojevi kako bi se lakše prikupili i analizirali podatci (66) (Slika 4).

B VERBALNA OCJENSKA LJESTVICA (VRS)

bez boli	umjerena bol	srednje jaka bol	jaka bol	najgora moguća bol
-------------	-----------------	---------------------	-------------	-----------------------

Slika 4. Verbalna ocjenska ljestvica. (Preuzeto iz: Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S et al. Smjernice za liječenje akutne boli. Glasilo HDBL-a (Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL. 2013., str. 10.)

1.1.3. Liječenje akutne boli

Akutna bol predstavlja normalni fiziološki odgovor organizma na određeni štetni podražaj koji je u slučaju operativnog zahvata uklanjanja donjeg umnjaka izazvan kiruškom traumom. Uz tlak, puls, disanje i temperaturu, bol je proglašena petim vitalnim znakom i predstavlja bitan indikator potencijalnog ili stvarnog oštećenja organizma (67). Glavni je cilj, ali i izazov svakog kliničara adekvatno kontrolirati postoperativnu bol i pokušati prevenirati u svrhu očuvanja psihofizičke i socijalne komponente kao krajnjeg stadija kirurškog liječenja (46). Kad se govori o boli, ne smije se zanemariti i njezina pozitivna komponenta u cijeljenju tkiva pri čemu bol onemogućava fizičku aktivnost pacijenta i upozorava na težinu traume i operativnog zahvata. Iz tog se razloga postavlja pitanje je li klinički poželjno takvu bol potpuno eliminirati i zaustaviti njen pozitivan mehanizam ili je samo suprimirati do te razine da je pozitivna komponenta boli ipak očuvana uz značajno olakšavanje postoperativnog oporavka i omogućavanja pacijentova normalnog funkcioniranja (68). Dok s jedne strane pretjerana i nesvrshovita terapija analgeticima može izazvati od respiratornih, gastrointestinalni, kardiovaskularnih do neuroloških poremećaja, nedovoljna i neadekvatna terapija akutne boli može uzrokovati njen prelazak u kroničnu, koja je u današnje doba jedan od glavnih zdravstvenih problema zapadnog svijeta (46). Istraživanja su dokazala da pri jednakim kirurškim postupcima osobe reagiraju različito (18, 69-71), zbog čega je prilikom određivanja najbolje terapije u liječenju boli, osim same prirode kirurškog zahvata potrebno uzeti u obzir i individualne parametre koji se tiču pacijenta: genetike, anksioznosti, spola, socijalnih čimbenika, ekonomskog statusa, trenutne okolnosti, nerealnih očekivanja jer upravo ti parametri moduliraju intenzitet boli (25, 42, 43). Usprkos svim spoznajama, napredovanju farmacije i shvaćanju patofiziologije boli, ona je i dalje neadekvatno prevenirana i liječena (67). Zašto je to tako, brojni su razlozi. Od toga da više od 50 % bolnica nema protokole zbrinjavanja boli do toga da se u brojnim bolnicama bol ne prevenira nego se liječi tek na zahtjev bolesnika. Iako je jednodimenzionalnim ljestvicama procjena intenziteta boli jednostavna, one se uglavnom ne koriste u rutinskoj praksi, ne postoji konsenzus na razini zdravstvene organizacije o optimalnom izboru terapije za određene bolna stanja, već je sve prepušteno iskustvu kliničara. Također, sudskopravno gledano, ne postoji odgovornost za loše liječenje postoperativne boli (72). Liječenje i sprječavanje akutne boli je moralni i etički čin svakog medicinskog djelatnika, a koji se nužno mora provesti na svim bolesnicima jer takvim pristupom ne pomažemo samo pacijentu, već cjelokupnom zdravstvenom sustavu. Liječenje pacijenata je kraće i učinkovitije, racionalnije je korištenje skupe bolničke opreme i bolničkih resursa, pacijent je kraće

nesposoban za rad, veće je zadovoljstvo pacijenta te je učinkovitije korištenje radnog vremena zdravstvenog radnika (73).

1.1.3.1. Preemptivna i preventivna analgezija

Preventivna i preemptivna analgezija se odnosi na administriranje analgetika prije nastanka bolnog podražaja (kirurški zahvat). Prvi put je opisana 1988. godine kad je uočeno da ordiniranje analgetika prije operativnog zahvata značajno reducira potrebnu dozu analgetika u odnosu na situaciju ukoliko se analgetik ordinira samo poslije kirurškog zahvata (74, 75). Preventivna analgezija je termin koji se odnosi na oblik terapije kad se analgetici primjenjuju u bilo kojem trenutku perioperativnog perioda, dok preemptivna analgezija predstavlja užu pojam i odnosi se na režim administriranja analgetika neposredno prije kirurške incizije (67). Navedeno je potvrđeno u laboratorijskim istraživanjima (76), ali u kliničkim studijama na ljudima je pokazalo oprečne rezultate, što ukazuje na potrebu za većim brojem kliničkih studija (77). Pretpostavka ovakve vrste analgezije se temelji na shvaćanju da ukoliko analgetike ne administriramo prije nastanka bolnog podražaja, živci koji prenose bol su pod neprekidnim podražajima, što rezultira povećanjem intenziteta transmisije boli. Nasuprot tome ukoliko analgetike administriramo prije nastanka bolnog podražaja, transmisija boli je reducirana ili blokirana, umanjuje se bolni doživljaj, ukupna ekscitabilnost centralnog živčanog sustava, razvoj centralne senzitivacije te mogućnost pojave hiperanalgezije i alodinije. Da bi preventivna analgezija bila osigurana, bitno je zadovoljiti kriterije dubine analgezije koja mora biti dovoljna da se tijekom operativnog postupka blokiraju svi ulazni signali, dovoljno široka da bi se zahvatilo cijelo operativno polje te mora biti prisutna u intraoperacijskom i postoperativnom periodu (77-79).

1.1.3.2. Multimodalna analgezija

Multimodalna analgezija predstavlja pristup u terapiji boli gdje se primjenjuje kombinacija dva ili više analgetika kako bi se za razliku od jednog analgetika, sinergističkim ili aditivnim djelovanjem kombinacije analgetika značajnije reducirala transmisija, djelujući na različite receptore i mjesta prijenosa boli (80). Sam koncept multimodalne analgezije prvi put je opisan prije tridesetak godina i to s ciljem smanjivanja komplikacija vezanih uz neželjene reakcije povezanih s uzimanjem opioida (81). Navedeno omogućava da se u kliničkoj praksi ovisno o intenzitetu boli, uzimajući u obzir zdravstveno stanje pacijenta, podlogu boli i prijašnja iskustva

kliničara mogu koristiti kombinacije: paracetamola, nesteroidinih protupalnih lijekova, opioida i injekcija lokalnog anestetika. Obično se za umjerenu i jaku bol koristi kombinacija opioidnih analgetika i tehnika lokalne anestezije, dok se za blagu bol koriste kombinacija NSAIL i paracetamola. Osim djelovanja na različite receptore, multimodalna analgezija ima za cilj smanjiti incidenciju neželjenih učinaka prilikom korištenja velikih doza pojedinog analgetika, najčešće opioida (82), poboljšati analgeziju, omogućiti bolji i brži oporavak pacijenta te smanjiti troškove zdravstvene skrbi (81, 82).

1.1.3.3. Nesteroidini protuupalni lijekovi (NSAIL)

Nesteroidni antireumatici ili nesteroidni protuupalni lijekovi su pouzdano djelotvorni lijekovi koji čine najbrojniju skupinu analgetika. Primjenjuju se za liječenje bolova, povišene tjelesne temperature, svih muskuloskeletnih bolesti te kao tromboprofilaksa (83). Pokazuju izrazit analgetski učinak, uz napomenu da kliničko djelovanje imaju do određene doze, nakon čega se povećavajući dozu ne poboljšavaju farmakološki učinci, već samo učestalost i težina nuspojava. U nižim su dozama učinkoviti za liječenje blage do umjerene boli, dok u višim dozama imaju izražen protuupalni učinak. Glavno analgetsko djelovanje NSAIL je inhibicija biosinteze prostaglandina pri čemu nociceptori smanjuju osjetljivost na upalne medijatore bradikinin i 5-hidroksitriptamin. Primarno mjesto djelovanja je periferija, ali postoje naznake da djeluje i centralno (67). Moguće je da se antipiretski učinak postiže inhibicijom sinteze prostaglandina u hipotalamusu, dok je protuupalno djelovanje zasnovano na inhibiciji nastanka upanih medijatora (84).

Dokazane su dvije podvrste ciklooksigenaze, COX-1 i COX-2. COX-1 je medijator fizioloških učinaka prostaglandina, kao što su zaštita želučane sluznice, funkcije bubrega, bronhodilatacija, sinteza tromboksana i endotelnog prostaciklina. COX-2 je medijator upale i boli. Trenutno se istražuje i COX-3 podvrsta enzima. Dije se po kemijskom sastavu i po selektivnosti djelovanja

Po kemijskom sastavu:

- derivati propionske kiseline (ibuprofen, naproksen, ketoprofen),
- derivati feniloctene kiseline (diklofenak),
- derivati indola (indometacin),
- oksikami (meloksikam, piroksikam)

Po selektivnosti:

- Nespecifični COX inhibitori:
 - Salicilatni: acetilsalicilna kiselina – aspirin;
 - derivati octene kiseline: diklofenak, ketorolak, indometacin;
 - derivati propionske kiseline: ibuprofen,
 - oksikami: piroksikam, meloksikam, tenoksikam
 - derivati fenamične kiseline: mefenamična kiselina.
- Specifični COX-2 inhibitori: celekoksib, rofekoksib.

Kao posljedica neselektivnog djelovanja na COX kao nuspojave korištenja NSAIL-a se opisuju nefropatija, depresija koštane srži, zatajenje bubrega, dispepsija, krvarenja uslijed djelovanja na trombocite, mučnina, povraćanje, bronhospazam u astmatičara. Za izbjegavanje nuspojava uzrokovanih NSAIL-om COX neselektivnosti važno je pridržavati se pravila da se za liječenje akutne boli nikada ne kombiniraju dva lijeka iz skupine NSAIL-a (67).

Paracetamol (također poznat i kao acetaminofen) jedan je od najčešće korištenih lijekova za ublažavanje boli i vrućice te je razvijen 1893. godine. Točno djelovanje paracetamola je nepoznanica, no znanstvenici smatraju da djeluje uglavnom na središnji živčani sustav, preko direktne i indirektno inhibicije središnjih ciklooksigenaza te inhibicije aktiviranja spinalnog serotoninergičkog i endogeno kanabinoidnog sustava (85, 86). Osim toga, paracetamol sprječava oslobađanje supstanci koje povećavaju bol i tjelesnu temperaturu – prostaglandina na staničnoj transkripcijskoj razini neovisno o aktivnosti COX (86). S obzirom na to da paracetamol u usporedbi s NSAIL ima značajno manje neželjenih reakcija, on je lijek izbora u pacijenta s bubrežnim oštećenjima, želučanim ulkusom, poremećajima jetre te u bolesnika na terapiji metforminom (67).

1.1.3.4. Opioidi

Opioidi su farmakološki pripravci koji imaju sposobnost suzbijanja umjerene do teške boli različitih etiologija, vežući se za opioidne receptore koji se nalaze u mozgu i leđnoj moždini. Aktivacijom opioidnih receptora uzrokuje se slanje signala preko natrijskih kanala i sustava protein kinaze C, što uzrokuje inhibiciju adenil ciklaze, smanjenje koncentracije cAMP-a, skraćivanja akcijskoga potencijala, kalijjskih kanala, blokade kalcijjskih kanala i smanjenja

oslobađanja neurotransmitera iz živčanih završetaka. Trenutno je dokazano postojanje triju grupa opioidnih receptora (OPR); mi (μ) ili OPR1, kapa (κ) ili OPR2 i delta (δ) ili OPR3 (87). Putem μ receptora ostvaruje se supraspinalna analgezija, ali i respiratorna depresija, mijoza, mučnina i povraćanje, euforija, psihička i fizička ovisnost te hipomotilitet crijeva. κ receptori moduliraju spinalnu i visceralnu analgeziju uz minimalan učinak na respiraciju, dok δ receptori facilitiraju aktivnost μ receptora i pojačavaju supraspinalnu i spinalnu analgeziju.

Prema djelovanju na receptore, opiodi se dijele na agoniste čija je karakteristika vezivanje za receptore visokim afinitetom što uzrokuje maksimalan učinak u primjerenj dozi. Tu spadaju fentanil, morfij sufentanil, peptidin, diaformin. Djelomični agonisti se isto vezuju za μ receptore visokim afinitetom, ali nemaju maksimalni učinak jer ih nepotpuno aktiviraju. Primjer djelomičnih agonista jesu buprenorfin i pentazocin. Antagonisti su lijekovi visokog afiniteta za opioidne receptore koji svoje djelovanje ostvaruju istiskujući agoniste s receptora. Primjer su nalokson i naltrekson. Osim pozitivnog učinka na bol, izuzetno je bitno titrirati opioide prema odgovoru bolesnika zbog mogućih i negativnih učinaka u vidu respiratorne depresije, sedacije, mijoze, hipotenzije, mučnine, bradikardije, opstipacije, pruritusa, retencije urina te ovisnosti.

Najčešće u kliničkoj praksi korišteni opiodi je morfij. Spada u skupinu nespecifičnih agonista vezujući se za μ , κ i δ receptore. Umjeren je potentan i srednje duljine djelovanja s bioraspoloživosti od 20 - 30% pri oralnoj primjeni. Najčešće nuspojave liječenja koje ovise o dozi su hipotenzija i bronhospazam. S obzirom na to da se izlučuje bubrezima, potreban je oprez u bolesnika s poremećenom funkcijom bubrega zbog mogućnosti nagomilavanja aktivnoga metabolita (67).

1.1.3.5. Alfa 2 agonisti

Alfa 2 agonisti se zbog sekundarnog učinka na bol uvrštavaju u skupinu adjuvantnih analgetika. Njihovom primjenom smanjivanjem stresnog odgovora na oštećenje tkiva djelujući na alfa 2 receptore, dokazani su anksiolitički, analgetski te hemodinamski učinci. Velika koncentracija navedenih receptora se nalaze u supstanciji gelatinozi stražnjih rogova te se vjeruje da je upravo to i ciljno mjesto na kojem agonisti svojim djelovanjem mogu reducirati bol.

U kombinaciji s opioidima i lokalnim anestheticima pokazuju sinergistični učinak smanjujući ukupnu dozu primjenjenog lijeka te smanjujući mogućnost razvoja nuspojava uz jednako kvalitetno očuvan analgetski učinak. U najčešće upotrebljivane alfa 2 agoniste se uvrštavaju

klonidin i deksmedetomidin koji čine mrežu intrinzične kontrole boli središnjeg živčanog sustava. Oni se međusobno razlikuju po selektivnosti, odnosno jačini djelovanja na α_2 i α_1 receptore.

Deksometadin s omjerom djelovanja i selektivnosti na receptore $\alpha_2 : \alpha_1$ koji iznose 1600 : 1 najčešće se primjenjuje intramuskularno, intravenski ili peroralno. Uz analgeziju ima dobro izražen i sedativan učinak. Klonidin s omjerom 200 : 1 prema receptorima $\alpha_2 : \alpha_1$ primjenjen sustavno ili epiduralno pokazao je dobar analgetski učinak u kombinaciji s lokalnim anestetikom ili opioidima. Negativna strana su mu mogućnost naglog razvoja hipotenzije te bradikardije zbog učinka na smanjivanje simpatičkog tonusa (67.)

1.1.3.6. Lokalni anestetici

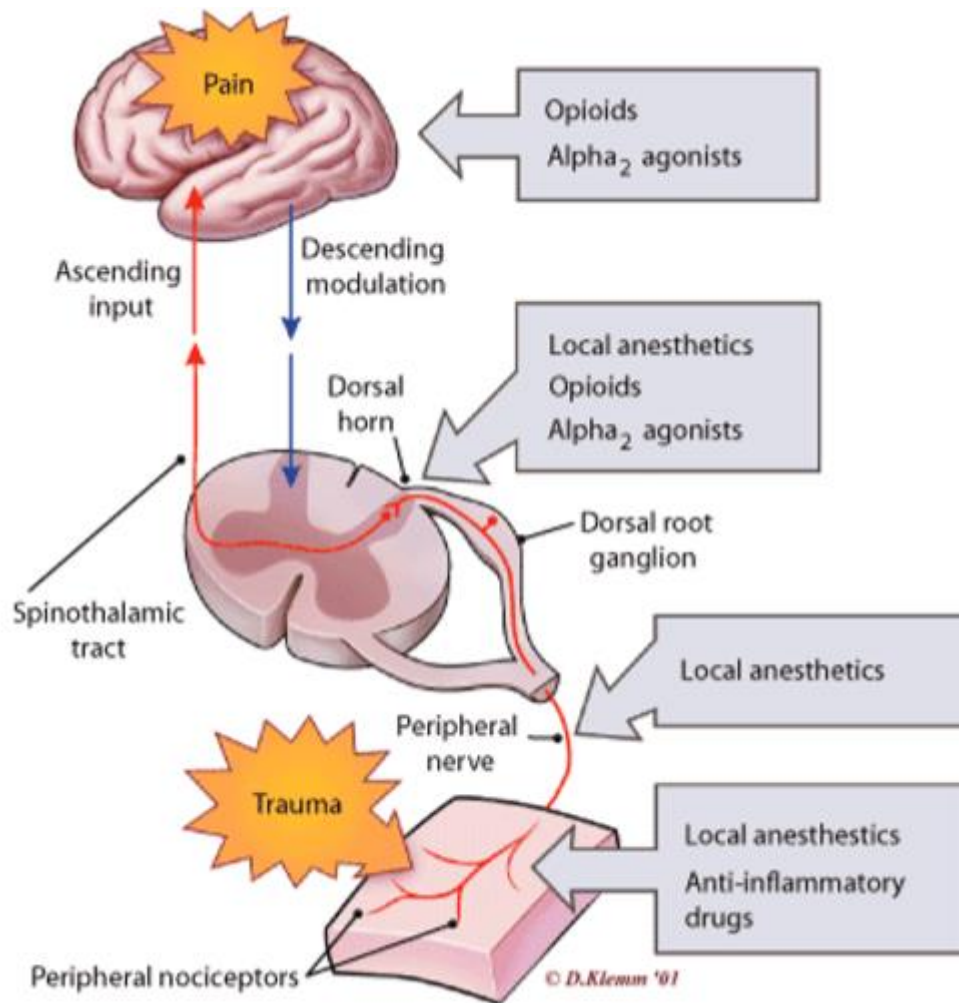
Lokalni anestetici su najčešće korišteni lijekovi u dentalnoj medicini, a intraoperativna kontrola boli pomoću lokalne anestezije je sastavni dio svakodnevne kliničke prakse. Lokalna anestezija je gubitak osjeta u ograničenom području tijela uzrokovana depresijom ekscitacije na živčanim završecima ili inhibicijom provođenja impulsa u perifernim živcima, a da pri tome ne dolazi do gubitka svijesti. Anestezijom se prevenira nastajanje i provođenje impulsa; blokira se prenošenje informacije od izvora podražaja do mozga pa se bolni podražaj ne interpretira kao bolan od strane pacijenta. Mjesto djelovanja lokalnog anestetika je membrana živčanog vlakna. Više je mogućih načina djelovanja: mijenjanjem potencijala mirovanja, mijenjanjem potencijala okidanja, smanjivanjem razine depolarizacije i produljenjem razine repolarizacije. Većina anestetika djeluje u fazi depolarizacije, pa stanica ne može doseći razinu okidajućeg potencijala tako da se ne može razviti propagirajući akcijski potencijal. Lokalni anestetici svoje djelovanje postižu vežući se za receptore Ca^{2+} na Na^+ kanalima, smanjujući ili potpuno sprječavajući protok Na^+ , s obzirom da je Ca^{2+} glavni odgovorni za povećanu propusnost membrane za Na^+ . Lokalni anestetici selektivno inhibiraju tijek natrijevih iona u kanalićima čime prekidaju depolarizaciju i širenje akcijskoga potencijala te uzrokuju oslobađanje kalcijevih iona koji povećaju propusnosti membrane za natrij.

Strukturno, lokalni anestetici imaju specifične temeljne zajedničke osobine. To uključuje lipofilnu skupinu, vezanu amidnom ili esterskom vezom na ugljikovodični lanac koji je spojen na hidrofilnu grupu (amino skupina). Prema vrsti indermedijarnog lanca dijele se na amino estere (butakain, piperkain, benzokain, tetrakain, kloroprokain, prokain, propoksikain) i amino

amide (artikain, bupivakain, etidokain, lidokain, mepivakain, prilokain, ropivakain). Lipofilna skupina, najveći dio molekule, derivat je benzoične kiseline, anilina i tiofena (artikain). Odgovorna je za anestetički učinak sredstva, dok je ostatak molekule odgovoran je za topljivost, sposobnost difuzije, razgradnju u tkivu i sl. Spojevi koji nemaju hidrofilnu skupinu mogu se upotrebljavati samo za topikalnu anesteziju (npr. benzokain). Lokalni anestetici su kao bazične otopine od male kliničke vrijednosti, zato ih se spaja s jakim kiselinama kako bi se dobile soli hidroklorida, koje ih čini stabilnima i topljivima u vodi. Otopljeni u vodi disociraju na bazu (nenabijene molekule) i kation (pozitivno nabijene molekule). Kolika će porcija jednog ili drugog biti ovisi o pH tkiva (manji pH – više kationa, veći pH – više baze). Pri ekstracelularnom pH 7,4, anestetik disocira na 75% kationa i 25% baze, a samo baza difundira kroz membranu. Intracelularno, 75% te baze prelazi u kation, a 25% ostaje baza te se samo kationski oblik može vezati za receptore. Ako se lokalni anestetik aplicira u tkivo s manjim pH (primjerice prigodom upale na mjestu primjene), primijenjeni će lokalni anestetik u potpunosti disocirati i neće preostati nedisocirane slobodne baze pa će željeni učinak izostati. Osjetljivost pojedinih živčanih vlakana prvenstveno ovisi o njihovu ustroju i promjeru. Živčana vlakna malog promjera, te vlakna koja su nemijelinizirana brže se anesteziraju nego li deblja mijelinizirana. Osjet dodira prenose najdeblja, toplinski osjet srednja, a osjet boli najtanja živčana vlakna. Redosljed kojim nestaje osjet je jednak u svim aspektima: prvo nestaje osjet za bol, zatim toplo i hladno te na kraju i dubinska bol. Karakteristike koje dodatno karakteriziraju svaki pojedini anestetik jesu topljivost u lipidima, vezivanje za proteine i *pK*, što određuje djelotvornost samog anestetika. Što je veća topljivost u lipidima, to anestetik brže prolazi kroz živčanu membranu te mu je i snaga veća, pa je za ostvarivanje ekvivalentnog bloka potrebna manja koncentracija samog anestetika. Vezivanje lokalnih anestetika za proteine primarno utječe na duljinu njihova djelovanja jer se najčešće vežu za α -kiselni glikoprotein i albumin i to u vrlo visokom postotku od 65% do 90%. Što je veći postotak vezivanja, to je manja količina slobodnog, farmakološki aktivnog i potencijalno toksičnog lijeka u cirkulaciji jer time imaju nižu toksičnost i veći terapijski indeks. Za proteine se veže 95% bupivakaina i artikanina, te svega 75% mepivakaina i 65% lidokaina. Pripremljeni u laboratoriju, lokalni anestetici su osnovni spojevi, slabo topljivi u vodi i nestabilni na zraku. Njihov *pK* je između 7,5 do 10. U ovom obliku nemaju značaj ili pak, imaju minimalan klinički značaj. Oni su slabe baze, koje se kombiniraju s kiselinama kako bi stvorili soli, oblik relativno topljiv u vodi koji je ujedno i stabilan. Na taj način lokalni anestetici koji se koriste za injiciranje su soli, najčešće hidrokloridne soli, otopljene u sterilnoj vodi ili fiziološkoj otopini.

Metabolizam lokalnih anestetika ovisi o njihovoj kemijskoj strukturi. Esterski lokalni anestetici nakon primjene se razgrađuju hidrolizom u plazmi pod utjecajem pseudokolinesteraze. Razgradni produkti su PABA (paraaminobenzojeva kiselina) koja je česti uzrok alergijskih reakcija. Amidni anestetici se nakon primjene biotransformiraju u jetri dealkilacijom i hidrolizom pod utjecajem jetrene amidaza. Bubrezi su glavni ekskretorni organ za obje skupine anestetika. Esterski se u manjem dijelu izlučuju u nepromijenjenom obliku jer se skoro potpuno hidroliziraju u plazmi, dok se amidni nepromijenjeni u urinu nalaze u većem postotku.

U dodatke lokalnim anestheticima se ubrajaju natrijev meta bisulfit i natrijev bisulfit koji se koriste kao antioksidansi u anestetičkim otopinama s vazokonstriktorom te su oni izvori sulfita na koje se često javljaju alergijske reakcije naročito kod pacijenta s astmom. Kao regulator kiselosti koristi se NaOH koji alkalizira otopinu kako bi joj pH bio između 6 i 7. Metilparaben (bakteriostatik) i propilparaben su konzervansi koji se dodaju otopinama lokalnih anestetika da bi se spriječio razvoj bakterija. Sadrže ih samo ampule u kojima se uz anestetik nalazi i vazokonstriktor. Vazokonstriktori uzrokuju stezanje krvnih žila, čime kontroliraju tkivnu perfuziju. Oni su važni dodatci anestheticima jer se smanjivanjem perfuzije usporava apsorpcija anestetika, čime se smanjuje razina u krvi, a time i toksičnost. Isto tako produljuju vrijeme djelovanja anestetika te smanjuju krvarenje. Vazokonstriktori su simpatomimetiци i djeluju na adrenergičke receptore, α i β . Aktivacija α receptora uzrokuje vazokonstrikciju, a aktivacija β vazodilataciju, bronhodilataciju i kardijalnu stimulaciju. *Epinefrin* (adrenalin) se najšire upotrebljavan vazokonstriktor u dentalnoj medicini. Djeluje na α (vazokonstrikcija u koži i sluzicama) i β receptore (β_2 – vazodilatacija u skeletnim mišićima), ali dominantno na β . Na miokard djeluje pozitivno inotropno i kronotropno (povećavaju se minutni volumen i puls), dok na koronarne krvne žile djeluje vazodilatacijski. Injekcija izravno u tkivo uzrokuje vazokonstrikciju i hemostazu zbog dominirajuće α stimulacije, a padom koncentracije β predomiraju, pa nastaje vazodilatacija. Taj mehanizam može dovesti do naknadnog krvarenja (rebound fenomen). Dostupan je u više razrijeđenja, a najčešće se koristi u omjerima 1:100 000 i 1:200 000. Najviša doza koja se koristi iznosi 0,2 – 0,25 mg. Osim epinefrina, još se koristi *noradrenalin* (rijetko sam, nekad s adrenalinom), *levonirefedrin* (s mepivakainom u razrijeđenju 1:20 000), *fenilefrin hidroklorid* (koristio se s 4% prokainom) i *felipresin* (može se naći s 3% prilokainom) (88).



Slika 5. Mjesta djelovanja različitih analgetika na put boli i modulaciju boli (preuzeto iz: Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. Am Fam Physician. 2001;63(10):1979-84)

1.2. Čimbenici utjecaja na najčešće očekivane postoperativne komplikacije nakon uklanjanja donjih umnjaka

1.2.1. Oralna higijena i pušenje

Učinci oralne higijene na postoperativnu bol nisu detaljno istraženi, što potvrđuje tek nekoliko kliničkih istraživanja koji su se bavili navedenom tematikom. Sáez Cuesta i suradnici (89) su u svom istraživanju na 100 kirurški uklonjenih donjih trećih molara ustanovili da su pacijenti sa slabom preoperativnom higijenom imali veći stupanj boli tijekom prvih šest postoperativnih sati u odnosu na kontrolnu skupinu. Jednake su rezultate na 190 operativno uklonjenih donjih molara u svom istraživanju dobili Peñarrocha i suradnici (90). U istraživanju Larrazábal i suradnika (91) utvrđeno je da je povećanje boli povezano s lošijom higijenom tijekom prvog postoperativnog tjedna. U kontekstu navedenih kliničkih studija loša higijena je vjerojatno povezana s prisutnosti bakterijskih plakova na zubima u području operativnog polja. Plakovi, koji su bogati mikroorganizmima, uzrokuju naknadni porast proizvodnje toksina i kemijskih posrednika koji pokreću patofiziološke mehanizme postoperativne boli i upale, ali i drugih postoperativnih komplikacija u vidu trizmusa i otekline (91). Pušenje zbog djelovanja nikotina na fibrinolizu i vazokonstrukciju krvnih žila utječe na vaskularizaciju postoperativne rane, formiranje ugruška te posljedično prolongira bol (91, 92). Meechan i suradnicu (92) su potvrdili navedeni mehanizam s povezanosti boli i pušenja neposredno nakon alveotomije umnjaka. Utjecaj pušenja na bol usprkos opisanom mehanizmu i navedenim studijima je i dalje kontradiktoran s obzirom na to da u mnogim radovima utjecaj nije dokazan (19, 91, 93) a neki su ga potvrdili samo u ženskih ispitanika (94, 95).

1.2.2. Index tjelesne mase (BMI)

Unatoč tome što u literaturi nema konseznusa, neke studije povezuju BMI sa stupnjem postoperativnih komplikacija, prvenstveno otekline (96-99). Veza BMI i postoperativne otekline korelira s obzirom na količinu masnog tkiva, odnosno što je više masnog tkiva ono više sadrži upalnih biomarkera te stoga uzrokuju veću upalu i oteklinu (99, 100). Osim toga u istraživanju van der Vlis i suradnika (98) uočena je i povezanost BMI s vremenom razvijanja otekline, tako da su ispitanici s višim BMI razvijali veći edem koji se brže smanjivao nego li u

pacijenata s nižim BMI, koji su razvijali manju oteklinu, ali sa sporijom regresijom. Što se tiče boli i trizmusa, u provedenim istraživanjima se nije pronašla povezanost s BMI, uz napomenu autora da su s povećanjem BMI veće komplikacije tijekom operacije, ali ne i poslije (101).

1.2.3. Trajanje operativnog zahvata

Trajanje operativnog zahvata je jedan od glavnih prediktivnih čimbenika za stupanj postoperativne boli, otekline i trizmusa jer dulja operacija podrazumijeva teži operativni zahvat, zahtijeva dužu manipulaciju tkivima, a samim time i veću traumu i upalni proces. Stoga, iako studije pokazuju da postoji povezanost između trajanja kirurškog zahvata i većih postoperativnih komplikacija, moraju se uzeti u obzir i čimbenici koji su uzrokovali povećanje vremena kirurškog zahvata, od iskustva operatera, psihofizičkog i zdravstvenog stanja pacijenta, anatomskih varijacija, asistenta, položaja zuba u kosti, kirurškog pristupa i plana zahvata, instrumentarija itd. (96, 102-105).

1.2.4. Vrsta operativnog zahvata i kirurška trauma

Vrsta operativnog zahvata izravno interferira s postoperativnim komplikacijama. Dakle, očekuje se da će veći i zahtjevniji operativni postupci npr: ortognatska kirurgija uzrokovati veći upalni proces, traumu i prema tome veći stupanj očekivanih komplikacija, nego li kod operativnog uklanjanja donjeg molara (103, 106). Međutim, kada se radi o istoj vrsti operativnog zahvata, mogu se pojaviti varijacije ovisno o kompliciranosti samog zahvata i faktorima koji mogu pridonijeti povećanju razine težine operativnog zahvata poput gustoće kosti, zuba sa složenom morfologijom korijenova, otežanim kirurškim pristupom, nepovoljnim položajem zuba, stupnjem impakcije te grubim radom operatera (17, 18, 96, 97, 99, 102, 103). Očekuje se da su zahtjevniji i teži operativni postupci proporcionalni trajanju samog postupka te opsežnijom kirurškom traumom. Stoga će i najčešće očekivane komplikacije u vidu boli, otekline i trizmusa zbog oslobađanja više upalnih medijatora i navedene traume biti veći (17, 18, 96, 99, 103, 105). Čini se da položaj donjeg trećeg molara bliže jezičnoj stijenci te deblja i gušća kost, rezultira težim postoperativnim komplikacijama i razvijenom upalnom procesu zbog opsežnije kirurške traume uslijed uklanjanja veće koštane mase (99, 106). Osim toga, veća

koštana trauma te nužna separacija dijelova zuba kod potpuno impaktiranih i vodoravnih položaja umnjaka također je povezana je s većim postoperativnim komplikacijama (103, 107, 108).

1.2.5. Dizajn režnja

O utjecaj dizajna režnja na postoperativne komplikacije, mišljenja autora su oprečna. Rezultati istraživanja Krisna Arindra i suradnika (109) pokazali su da triangularni režanj uzrokuje veće komplikacije u vidu otekline u usporedbi sa sulkularnim režnjem. Navedene rezultate prepisuju većoj traumi pri rasteretnoj inciziji pri čemu će u usporedbi sa sulkularnom incizijom doći do izraženije produkcije leukocita, eksudata, neutrofila u operativnom polju. Za razliku od otekline u navedenom istraživanju, triangularni režanj je uzokovao manje izražen trizmus od sulkularnog režnja, suprotno rezultatima Balakrishnan i suradnika gdje je trizmus bio izraženiji što je rasteretna incizija prema obrazu bila dulja (110). Dolanmaz i suradnici (111) uspoređujući sulkularni i angularni režanj s rasteretnom incizijom distalno od donjeg trećeg molara, nisu dobili razliku u postoperativnoj boli i trizmu, jednako kao i Krik i suradnici (112) koji su statistički značajnu razliku jedino potvrdili za oteklinu, ali ne i za trizmu i bol. U kliničkoj studiji Sandhu i suradnika (113) sulkularni režanj je uzokovao manji stupanj boli u odnosu na režanj s rasteretnom incizijom, dok u trizmu i boli nije bilo razilke. Trizmus kao postoperativna komplikacija dizajna režnja je uglavnom bio izražen u slučajevima ekstenzije režnja preko eksterne oblique mandibule (110).

1.2.6. Tehnike zatvaranje rane

Tehnika zatvaranja rane operativni je čimbenik koji je usko povezan s intenzitetom postoperativne boli i otekline (69, 114). Primarno zatvaranje rane odnosi se na spajanje rubova rane sa šavovima. Takvo cijeljenje zovemo per primam intentionem, dok kod sekundarnog zatvaranja rane, alveola ostaje otvorena i komunicira sa usnom šupljinom i cijeli per secundam intentionem (115). U objavljenim izvješćima o tehnikama zatvaranja, opisane su različite metode postizanja sekundarnog zatvaranja s ciljem uklanjanja upalnog eksudata i smanjivanja postoperativnih komplikacija boli, otekline i trizmus. U svim se je istraživanjima pomoću različitih postupaka dobila značajno manja bol i otekline. Oni uključuju formiranje "prozora" ekscizijom dijela zdrave sluznice iza drugog donjeg molara (69, 116), formiranje drenažnog

kanala ugradnjom odvoda koji može biti u obliku gaze ili gume. Navedena upotreba drena zahtijeva od pacijenta toaletu rane jer u protivnom može doći do sporijeg zacjeljivanja i moguće infekcije operacijskog područja. Dodatno, prisutnost drena (gumeni dren ili gaza) u periodu od tri dana, kod nekih pacijenata može izazvati iritacije, može postati izvor infekcije te može biti aspiriran i progutan ako nije pravilno osiguran (108, 117). Također u prevenciji otekline i boli uspješno se pokazala kombinacija ekscizije sluznice s formiranjem drenažnog odvoda (118), stavljajući jedan „solo“ šav (119) ili upotreba tehnike „bez šivanja“ pri čemu se omogućuje slobodno sekundarno cijeljenje (120).

1.2.7. Iskustvo kirurga

Može li iskusni kirurg obaviti kvalitetniju, manje traumatičnu i vremenski bržu operaciju od kirurga početnika? Uz to, mogu li pacijenti više vjerovati iskusnim kliničarima? Navedeni čimbenici (trauma, trajanje operacije i anksioznost) mogu igrati važnu ulogu u izazivanju komplikacija, stoga bi iskustvo operatera prema mišljenju nekih autora trebalo producirati bolje rezultate i manje postoperativne komplikacije (92, 93, 102, 121-126). Usprkos navedenom, vrlo je teško procijeniti koliko je iskustvo kirurga i tko je iskusan, a tko nije, jer ne postoje unaprijed utvrđen protokoli koji bi iskusne kirurge mogli odvojiti od neiskusnih. Pojedini radovi koriste klasifikaciju na temelju godina iskustva operatera, drugi ovisno o stupnju usavršavanja kirurga, a treći o količini operativnih zahvata koje je operater već izveo (103, 127, 128). Iskustvo operatera indirektno utječe na postoperativne komplikacije. To je zbog toga što iskustvo ne utječe npr. na stvaranje otekline, već samo na stupanj i težinu postoperativnog oticanja, što se jednako može implicirati na bol i trizmus (103, 127, 128). Što je veće iskustvo kirurga, to je niža pojava postoperativnih komplikacija. Pored toga, iskusniji kirurg sposoban je brže i učinkovitije rješavati intraoperativne komplikacije, kao i sami kirurški postupak. Manje iskusni kirurzi imaju veću vjerojatnost da će učiniti ove pogreške, što kulminira produljenjem u trajanju operacije, većoj kirurškoj traumi, većem gubitku krvi čak i mogućoj kirurškoj reintervenciji (103, 127, 128).

Međutim, dokazi su kao što je već i navedeno kontroverzni jer neki autori nisu utvrdili vezu između vještine kirurga i pacijentove postoperativne boli (102). Iskustvo kirurga može smanjiti postoperativnu bol samo u kratkom postoperativnom periodu te ne može imati utjecaja na perzistiranje ili intenzitet bolova (93).

1.2.8. Dob

Stariji pacijenti mogu biti podložniji komplikacijama nakon operativnih zahvata kao što je bol (93, 95, 129, 130) vjerojatno zbog slabijeg potencijala cijeljenja, gušće i manje elastične kosti, završenog rasta korijena te stoga očekivano težeg operativnog zahvata (123, 129, 130). Neki su istraživači utvrdili povezanost starosti i boli (93, 123, 130), ali postoje i studije koje navedeno obacuju (19, 102). Grossi i suradnici (131) su uočili povezanost starijih od 23 godine na stupanj trizmusa i boli. Benediktsdóttir i suradnici (102) nisu pronašli povezanost između dobi i postoperativne nelagode i boli, unatoč dobivenim podacima o pozitivnoj korelaciji starosti i trajanju operativnog zahvata. Starost u kojoj je pacijent operiran istaknuta je kao jedan od prediktivnih čimbenika za razvoj većih ili manjih otekline. Unatoč istraživanjima koja pokušavaju pronaći ovaj odnos, još uvijek ne postoji konsenzus o odnosu dobi i stupnja otekline (18, 96, 103, 104, 132). S jedne strane, neki autori tvrde da operacija kod mlađih osoba rezultira manjim poteškoćama u postupku i posljedično manjom kirurškom traumom i manje izraženom oteklinom (99). S druge strane, postoje autori koji iznose da smanjenje upalnog odgovora i smanjenje elastičnosti limfnog sustava nastaju porastom dobi. Dakle, stariji pacijenti razvijaju manje edema i imaju manju učinkovitost limfnog sustava (18, 96, 103-105, 132). Pored toga, stariji pacijenti imaju produljen upalni proces i prema tome, sporije smanjenje edema (104). O starosti i operativnim zahvatima donjih umnjak najbolje govori podatak da brojni autori zagovaraju uklanjanje oštećenih kutnjaka u mladih osoba kako bi izbjegli teška vađenja i ozbiljnije postoperativne komplikacije u starijoj dobi (133-135)

1.2.9. Spol

Postoje kontradiktorni podaci o povezanosti spola s postoperativnim komplikacijama. Autori koji su izvijestili o intenzivnijim i perzistirajućim postoperativnim bolovima u žena, u odnosu na muškarce, navedeno objašnjavaju s mogućnošću da su žene možda osjetljivije na bol zbog psihosocijalnih faktora (raspoloženje, rodne uloge, strategije suočavanja s boli i očekivanja vezana uz to) te dramatiziranja i hormonalnog utjecaja (95, 102, 123, 136-138). Što se tiče otekline, očekivano je da će žene razviti veću oteklinu zbog hormonalnih varijacija, upotrebe oralnih kontraceptiva, ali se ipak muški spol u istraživanjima ističe kao skloniji većem stupnju postoperativne otekline (18, 99, 102). Čimbenici poput povećane gustoće kostiju, debljine, jače

izraženih mišića te potrebe za agresivnijim korištenjem tkivnih retraktora, vjerojatno su razlog što je postoperativni edem jače izražen kod muškaraca u odnosu na žene. Navedeni čimbenici patofiziološki izravno utječu na razinu kompliciranosti operativnog zahvata i stupanj kirurške traume, pri čemu se ozljeđuje više limfnih struktura s posljedičnim povećanjem upalnog odgovora, rezultirajući izraženijim edemom (18, 99). Iako postoje studije o pozitivnoj ulozi kontracepcije u tom pogledu (139), moderne kontracepcijske pilule sadrže znatno niže doze estrogena i stoga imaju smanjenu ulogu u usporedbi s onima iz prošlosti (140).

Što se tiče predviđanja stupnja postoperativnih komplikacija u vidu boli, otekline i trizmusa, obično se zasniva na iskustvu operatera jer se nijedna višestruka regresijska analiza nije pokazala dovoljno pouzdanom i točnom da bi se koristila u rutinskoj praksi, da bi se na temelju nje određivala terapija i planirala postoperativna rehabilitacija pacijenta (18, 22, 96, 99, 141, 142).

1.3. Magnezij

Magnezij, četvrta najčešća sol u ljudskom organizmu ($\text{Ca} > \text{K} > \text{Na} > \text{Mg}$), te drugi po redu nakon kalija najzastupljeniji unutarstanični kation, jedan je od esencijalnih minerala koji igra ključnu ulogu u strukturi i funkciji ljudskog organizma. Alkalični je metal, u fiziološkim uvjetima dvovalentan, s atomskim brojem 12 i težinom od 24.31 daltona (Slika 6). Prepisuje mu se uloga kofaktora u preko 300 enzimskih procesa, a njegove najvažnije funkcije odnose se na sintezu bjelančevina i nukleinskih kiselina, održavanju integriteta stanične membrane, metabolizmu inzulina, mišićnoj funkciji, živčanoj provodljivost, regulaciji vazomotornog tonusa, krvnog tlaka, imunskog sustava i koštanog integriteta (31). Zbog česte deficijencije magnezija u organizmu, što su potvrdili i Balszczyk i suradnici (143) u industrijaliziranim zemljama te Cristiana Hermes i suradnici u svom istraživanju iz 2014. godine kad su kod 42 % zdravih studenata dokazali nedostatak magnezija u organizmu (144), preporuča ga se unositi kao dodatak prehrani. Među najčešćim razlozima nedostatka magnezija su smanjen unos prehranom, smanjena apsorpcija uslijed bolesti crijeva, gastrointestinalni poremećaja u vidu proljeva, povećana bubrezna ekskrecija zbog korištenja diuretika ili diabetesa, pretjerano znojenje ili zbog povećanja potreba uslijed stresa. Na apsorpciju magnezija nadalje utječe i istovremeno unošenje drugih sastojaka u organizam. Vitamin D i njegovi i metabolit 25(OH)D povećavaju crijevnu apsorpciju magnezija, dok sastojci prehrane na bazi cinka i bakra djeluju suprotno i smanjuju njegovu apsorpciju. Negativno na apsorpciju djeluje i hrana bogata vlaknima, naročito filtatima (molekule obogaćene fosfatima koje vežu magnezij). Iz tog razloga osobe koje uzimaju namirnice bogate vlaknima, moraju koristiti magnezij kao nadomjestak prehrani. Također je dokazano da i kalcij ima utjecaj na koncentraciju magnezija u organizmu i to ne zbog smanjene apsorpcije, već zbog povećanja izlučivanja mokraćom. Konzumiranje bjelančevina ovisno o koncentraciji različito djeluje na apsorpciju magnezija. Crijevna apsorpcija magnezija se smanjuje proporcionalno smanjenom unosu proteina (manje od 30 g/danu), dok veliki unos bjelančevina s druge strane povećava izlučivanje magnezija putem mokraće (145). EFSA-in Panel za dijetetske proizvode, prehranu i alergije (engl. European Food Safety Authority Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies – EFSA NDA Panel) je pomoću prehrambenih anketa provedenih u devet zemalja Europske unije (Finska, Francuska, Njemačka, Italija, Nizozemska, Švedska, Ujedinjeno Kraljevstvo, Irska i Latvija) izdao preporuke o prikladnom dnevnom unosu magnezija za odrasle osobe od 350-300 mg (Tablica 1). Za trudnice i dojilje EFSA samtra da nema dokaza za povećanom potrebom konzumacije magnezija (146).

Dob/spol	Preporučene dnevne doze magnezija
Muškarci	350 mg
Žene	300 mg
Dječaci (10-18 godina)	300 mg
Djevojčice (10-18 godina)	250 mg
Djeca (3-10 godina)	230 mg
Djeca (1-3 godine)	170 mg

Tablica 1. Preporučeni dnevni unos magnezija s obzirom na dob (145).

Također, prema pravilniku o tvarima koji se mogu dodavati hrani i rabiti u proizvodnji hrane te tvarima čija je upotreba u hrani zabranjena ili ograničena, najveće dopuštene količine magnezija u hrani i u dodacima prehrani iznose 375 mg (147) .

Za intravensku primjenu postoje dvije otopine: MgSO₄ I MgCl₂. Deset mililitara 10% otopine MgCl₂ osigurava 1g magnezijevih soli (= 118mg Mg = 9mEq = 4.5mmol), dok 10mL 10% MgSO₄ otopine osigurava 1g magnezijevih soli (= 98mg Mg = 8.12mEq = 4.06mmol). U svrhu postizanja normalne koncentracije u serumu, koristi se intravenski sporom infuzijom do 10 g/danu, dok je u terapijskim svrhama cilj postići brži porast u serumu, te se primjenjuje 1-2 g MgSO₄ kroz 10 minuta, pa nastavno 0,5-1 g/satu uz česta mjerenje serumske koncentracije kako bi se sprječila njegoja negativna svojstva u vidu srčane provodljivosti i mogućeg kardijalnog aresta (148).

Peroralni oblici magnezija za razliku od intravenoznih, koji se mogu koristiti kao dodatak prehrani su brojni : magnezijev karbonat, magnezijev glukonat, magnezijev hidroksid, magnezije bisglicintam, magnezijev malat, magnezijeve soli ortofosforne kiseline, magnezijev acetat, magnezijev L-pidolat, magnezijev sukcinat, magnezijev L-askorbat, magnezijev klorid, magnezijev laktat, magnezijev kalij citrate, magnezijev sulfat, magnezijev L-lizinat, magnezijev piruvat, magnezijev acetyl tartarat, magnezijev tartarat, magnezijev bisglicinat, magnezijev malat te naposljetku magnezij citrate (149).

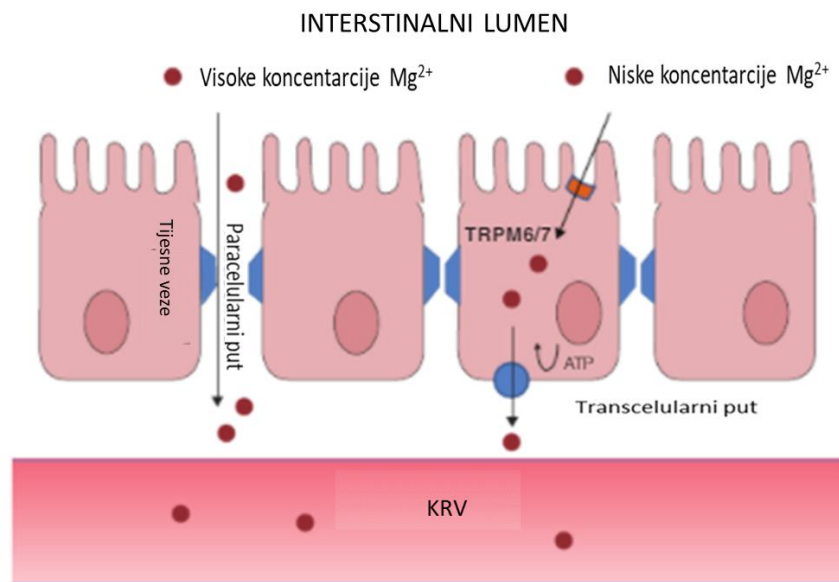


Slika 6. Kemijska struktura magnezij citrata. Preuzeto i prilagođeno iz (31).

Upravo magnezij citrat koji spada u skupinu organskih magnezijevih soli koji je korišten u ovom istraživanju, uz magnezij glukonat, orotat ili aspartat ima najveću bioraspoloživost, vjerovatno zbog bolje topljivosti što je i potvrđeno u istraživanju Grobera i suradnika te Walkera i suradnika (34, 150), dok magnezij oksid koji iako sadržava oko 60 % elementarnog magnezija, organizam apsorbira samo 4 % (151). Iskorištavanje magnezija obično započinje sat vremena nakon oralnog unosa, dok se vrhunac apsorpcije događa između dva do šest sata od unosa. Apsorpcija magnezija ovisi o obliku u kojem je magnezij primjenjen te o statusu magnezija u organizmu. Kod niskoga prehranbenog unosa, apsorpcija može dosegnuti 80%, no pri prekomjernom unosu ona se smanjuje na čak 20%. Razlog tome je upravo aktivni mehanizam za apsorpciju magnezija kojeg regulira njegova koncentracija i koji uslijed unošenja većih koncentracija postaju „zasićeni“, što znači da ga organizam ne apsorbira, već ga eliminira. Navedeno je izrazito bitno jer je upravo to razlog minimalne toksičnosti magnezija te je kao jedina posljedica njegovog prekomjernog unosa zabilježena osmotska dijareja (152).

Rezerve magnezija u organizmu kod osobe teške 70 kg iznose prosječno 25 g, a skladištene su najvećim postotokom u kostima (53%), mišićima (27%), mekim tkivima (19%), dok se manje od 1% nalazi u cirkulaciji. Razina magnezija u serumu u uskom rasponu između 0,7-1,1 mmol/l određena je ravnotežom između crijevne apsorpcije i izlučivanja bubrega. Ukupne tjelesne zalihe u osobe od 70 kilograma, iznose između 1,7-2,5 g/dL (145). Dva su osnovna transportna sustava magnezija u crijevima, aktivni transcelularni i pasivni paracelularni put. Pasivna apsorpcija se uglavnom odvija prilikom unosa normalne količine magnezija u organizam, dok je pri niskim intraluminalnim koncentracijama magnezija, apsorpcija uvjetovana aktivnim transcelularnim transportom pomoću specifičnih transportera duž cijelog probavnog trakta. Paracelularni transport magnezija koji još nije dovoljno istražen, odnosi se na apsorpciju preko

tijesnih veza (engl. tight junctions) između epitelnih stanica pomoću pasivnog prijenosa dobivenog visokom luminalnom koncentracijom koja varira između 1,0-5,0 mmol/L i malog pozitivnog intraluminalnog napona (~15 mV). U uvjetima niske koncentracije kad je aktiviran transcelularni transportni, apsorpcija se odvija pomoću transkripcijskih receptora koji imaju kinaznu domenu a pripadaju obitelji melastatin kationskih kanala, TRPM6 i TRPM7 (Slika 7). Dok je TRPM7 eksprimiran među različitim tkivima, TRPM6 je izražen duž cijele duljine crijeva, distalnog zavijenog kanalića i pluća. Zbog toga što oboljeli od obiteljske hipomagnezijemije sa sekundarnom hipokalcijemijom imaju mutaciju funkcije TRPM7 smatra se da on ima važnu ulogu u epitelnom magnezijevu transportu, dok je a TRPM7 je uključen u homeostazu staničnog magnezija (150, 153). Bubrezi imaju ključnu ulogu u homeostazi magnezija. Oni ovisno o potrebama i koncentraciji magnezija u organizmu mogu smanjiti ili povećati izlučivanje te ponovnu apsorpciju. Stoga renalno izlučivanje može varirati od čak 0,5-70%. Pomoću glomerularne filtracije se dnevno se u normalnim uvjetima filtrira oko 2400 mg (80%) ukupnog magnezija, dok se reapsorpcija magnezija odvija duž nefrona. Filtrirajući krv, glomerul olakšava ulaz magnezija u nefron, gdje dolazi do reapsorpcije magnezija oko 90-95 %, a samo se 3-5 % izlučuje urinom (100 mg). Najviše magnezija se reapsorbira u uzlaznom kraku henleove petlje (60-70%), u području proksimalnog tubusa (10-25 % magnezija), dok se u distalnom zavojnom kanaliću (DCT) samo 10% magnezija ponovno apsorpira (31, 150, 154).



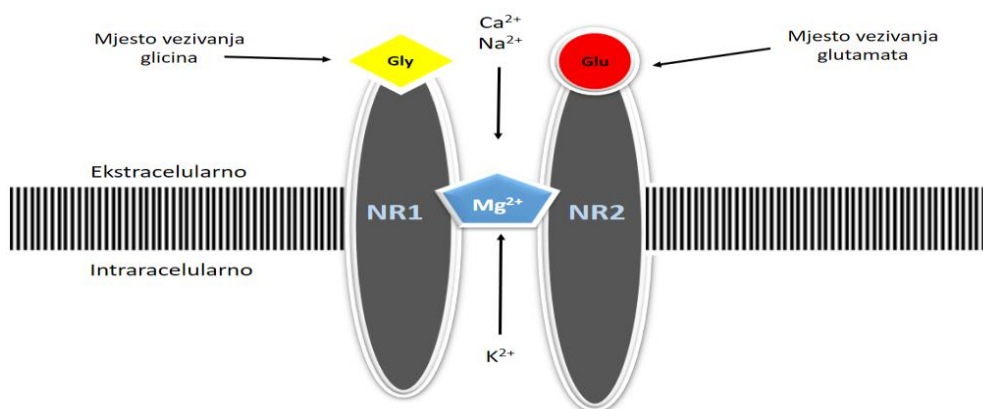
Slika 7. Mehanizam apsorpcija Mg²⁺ u gastrointestinalnom traktu. Preuzeto i prilagođeno prema Pisani L i sur. (155). TRPM6/7- prolazno receptor potencijalnih melastatinskih-6 i -7

1.3.1. Fiziološka svojstva i klinički učinci magnezija

1.3.1.1. Magnezij i bol

Dva su osnovna mehanizma analgetskog djelovanja magnezija: Prvi je karakteriziran blokadom utoka kalcija u stanicu i na nekompetitivnom antagoniziranju N-metil-D aspartat (NMDA) receptora. Trauma nakon operativnog zahvata može aktivirati periferne NMDA receptore. Upravo ta aktivacija NMDA receptora ekscitatornih transmitera (glutamata) dovodi do ulaska iona Ca^{2+} u stanicu inicirajući serije centralne senzitivacije, koja se smatra da je uzrok pojavi postoperativne boli. Magnezij blokira ulaz iona kalcija u stanicu i nekompetitivno antagonizira NMDA receptorske kanale, te stoga ima značajnu ulogu u prevenciji i liječenju postoperativne boli (156, 157).

Navedeni NMDA receptori su ionotropni receptori za glutamat, pri čijoj se aktivaciji otvaraju ionski kanali neselektivni za katione, što uzrokuje ulazak iona Na^{+} i manjih količina Ca^{2+} u stanicu, dok ga istovremeno s ulaskom Na^{+} napuštaju ioni kalija. Osnova građa NMDA receptora je heterodimerna struktura između podjedinice nuklearnog receptora 1 (NR1), koji je vezno mjesto za koagonist glicin i nuklearnog receptora 2 (NR2) koji označuje vezno mjesto za neurotransmiter glutamat, što objašnjava činjenicu zašto NMDA receptori sadrže dvije obavezne NR1 i dvije regionalno lokalizirane NR2 podjedinice. Ekstracelularni dio se sastoji od dvije strukture: područja modulacije i vezivanja liganda. Aktivacija NMDA receptora zahtijeva vezanje i glicina i glutamata, što uzrokuje aktivaciju i otvaranja ionskog kanala u sklopu samog receptora (Slika 8). On je odgovoran za ekscitatorni sinaptički prijenos te posjeduje vezna mjesta pozitivna za ekscitatornu aminokiselinu glutamat i negativna za magnezij (157-159).



Slika 8. Shematski prikaz NMDA receptora i djelovanja magnezija.

Drugi ključni mehanizam uključuje smanjivanje otpuštanja katekolamina zbog simpatičke stimulacije, čime magnezij smanjuje perifernu senzitivaciju nociceptora u stresnom odgovoru na operativni zahvat (157, 159, 160). Od ostalih mehanizama kao moguću analgetski mehanizam magnezija spominju se redukcija sinteze Supstanca P (SP) neuropeptid iz skupine tahikinina i medijator u živčanom sustavu, modulacija boli potencirajući učinak morfija u presinaptičkom području stražnjeg (dorzalnog) roga, modulacija otpuštanja i funkcije glutamata i redukcija troboxana A2 i drugih proinflammatoryh eikozanoida i citokina u centralnom živčanom sustavu (161, 162).

1.3.1.2 Dosadašnja istraživanja utjecaja magnezija na bol

Tramer i suradnici su 1996. godine prvi proveli prospektivnu randomiziranu studiju o utjecaju magnezija na potrošnju analgetika, bol i kvalitetu sna u ranom postoperativnom razdoblju. U svom su istraživanju dokazali da magnezij sulfat značajno smanjuje analgetsku potrebu, pozitivno djeluje na smanjivanje boli te poboljšava kvalitetu sna bez evidentiranih nuspojava terapije (163).

U kliničkoj studiji Oguzana i suradnika proučavan je utjecaj infuzije magnezij sulfata na intraoperativnu mišićnu relaksaciju, postoperativnu potrebu za opioidima i boli u pacijenta nakon operacije lumbalnog diska. Rezultat njihove studije zaključuje da intraoperativno davanje magnezija značajno smanjuje dozu mišićnih relaksanata za vrijeme operativnog zahvata, postoperativnu bol i upotrebu analgetika (164).

Također je osim učinka na postoperativnu potrebu za analgeticima, istražen i dokazan pozitivan učinak magnezija na smanjivanje intraoperativne potrebe za anestheticima. Ryu i suradnici su uspoređujući remifentanil i magnezij u operativnim zahvatima srednjeg uha, dokazali da su pacijenti iz skupine magnezij imali ugodniji postoperativni oporavak, manje izraženu mučninu i povraćanje. Osim toga magnezij skupina je imala značajno manju potrošnju sevoflurana za održavanje anestezije od skupine koja je primala remifentanil (165).

U istraživanju Seyhana i suradnika magnezij je kao analgetski dodatak u bolesnika u općoj intravenskoj anesteziji pokazao značajno smanjenje intraoperativnog propofola, atrakurija te postoperativnog korištenja morfija kod pacijentica koje su bile podvrgnute ginekološkim operacijama (166). U drugoj studiji koja je isto provedena na ginekološkim pacijenticama u

općoj intravenskoj anesteziji, upotreba magnezija je smanjila postoperativnu bol te ukupno konzumiranje analgetika (40).

U histerektomiranih pacijenata Chloi i suradnici su zaključili da intravenozni magnezij sulfat reducira potrebu propofola tijekom održavanja anestezije propofol-dušikovim oksidom (167). Magnezij je u istraživanju Brilla i suradnika pokazao pozitivan učinak u pacijenta s postherpetičnom neuralgijom primjenjen i.v. u dozi od 30 mg/kg (168).

Godine 2016. Arumugam i suradnici su objavili metaanalizu 14 randomiziranih kliničkih studija koja je uključivala 910 pacijenata kod kojih je ispitana perioperativna terapija magnezijem. Utvrdili su značajno smanjenje potrošnje opioida u prvih 24 sata postoperativno. Uočeno je i reduciranje potrošnje opioida tijekom davanja magnezija u intraoperativnom i postoperativnom razdoblju, za razliku od ordiniranja magnezija samo u intraoperativnom ili postoperativnom razdoblju (169). U još jednoj velikoj metaanalizi 25 kliničkih studija sa 1461 ispitanika, Albrecht i suradnici su istražili učinak perioperativno intravenski primjenjenog magnezija u usporedbi s placeboom na postoperativnu bol. Rezultati metaanalize sugeriraju da intravenski ordiniran magnezij 15 minuta prije anestezije ili intraoperativno smanjuje 24-satnu potrošnju morfija za 24,4% (170).

Učinak magnezija na postoperativnu kontrolu boli ispitan je i u kontekstu regionalne anestezije. Provedena istraživanja su sugerirala da magnezij osim u općoj anesteziji, može imati pozitivan učinak i u regionalnoj spinalnoj anesteziji. Autori Woolf i Thompson su već 1991 godine blokirajući NMDA receptore u spinalnoj anesteziji produžili trajanje anestezije i smanjili nuspojave velikih doza lokalnih anestetika i postoperativnu potrebu za analgeticima (171).

Buvanendran i Ozalevli sa suradnicima su u svojim kliničkim studijama pokazali da je intratektalni magnezij sulfat u kombinaciji s fentanilom značajno produžio analgeziju bez povećanja nuspojava tijekom ginekoloških operativnih zahvata (172, 173).

Jednake je rezultate dobio Arcioni i suradnici u bolesnika koji su bili podvrgnuti ortopedskoj operaciji (174). U kliničkim studijama gdje se magnezij miješao s lidokainom, dokazani su korisni učinci u regionalnoj anesteziji. Ustanovljeno je da magnezij poboljšava kvalitetu anestezije i analgezije, odnosno vrijeme početka bloka je bilo kraće, a postoperativna analgezija duža (175).

Međutim, pojedina istraživanja nisu pokazala pozitivan učinak magnezija na postoperativnu bol. U istraživanju KO i suradnika nije dokazano da intravenska primjena magnezija utječe na postoperativnu bol i potrošnju analgetika u bolesnika podvrgnutim abdominalnoj histerektomiji

(176). Slične je rezultate u svom istraživanju u ginekološkim operativnim zahvatima dobio Peach i suradnici (177). Rezultati kliničke studije Tramera i Glynnia i suradnika pokazali su da jednokratno i.v. administriranje 4 g magnezijeva sulfata nema učinka na postoperativnu bol i potrebu za analgeticima u prva tri dana nakon operativnog zahvata (178).

Kao peroralni pripravak magnezij je istražen u pacijentica s izraženom primarnom dismenorejom, gdje je oralno primjenjen dan prije menstruacije i tijekom prvih dana menstrualnog ciklusa pokazao dobar terapijski učinak (168).

U istraživanju Yousefa i suradnika o utjecaju magnezija na kroničnu bol leđa, 40 pacijenata je intravenski primalo magnezij kroz dva tjedna nakon čega im je ordiniran peroralni magnezij u formi oksida. Rezultati studije su pokazali smanjenje intenziteta boli magnezij skupine u usporedbi s placebo skupinom (70).

Shechter i suradnici su dokazali da oralni dodatak magnezija (15 mmol dva puta dnevno) u bolesnika s koronarnom arterijskom bolešću tijekom šest mjeseci smanjuje bolove u prsima uzrokovane vježbanjem, poboljšava kvalitetu života i toleranciju na vježbanje (179).

Hsiao-Yean Chiu i suradnici analizirajuću 21 studiju primjene magnezija, u 11 studija provedenih s intravenoznim magnezijem i u 10 studija provedenih s peroralnim magnezijem dokazali su statistički značajno smanjivanje jačine, učestalosti i intenziteta akutnih napadaja migrene (180).

Za prevenciju i smanjivanje grlobolje nakon endotrahealne intubacije proučavan je lokalni učinak magnezija. U 11 randomiziranih kliničkih studija provedena su ispitivanja 1096 pacijenta, kod kojih je lokalna primjena magnezija nakon intubacije smanjila učestalost i jačinu grlobolje. Zaključak ovog sustavnog pregleda i metaanalize sugerira da se magnezij lokalno može koristiti u sprječavanju grlobolje nakon intubacije (181).

U člancima u kojima je istražen učinak dodatka magnezija lokalnom anestetiku u tonzilektomijama, dokazano je smanjivanje boli u jedan do dva sata nakon tonzilektomija (182, 183).

U kliničkoj studiji Mousavia i suradnika dodavanjem 1% magnezij sulfata 1,8% lidokainu s adrenalinom (1:88 000) rezultiralo je pozitivnim učinkom na uspjeh bloka donjeg alveolarnog živca kod pacijenata s dijagnozom ireverzibilnog pulpitisa donjih molara koji su bili podvrgnuti endodontskoj terapiji. Autori su zaključili da se magnezij sulfat može koristiti kao pomoćno sredstvo za postizanje duboke pulpne anestezije u zahtjevnijim slučajevima, uz napomenu da je

potrebno provesti veći broj studija s većom veličinom uzorka i različitih doza i koncentracije magnezija kako bi postao mogući standard u provodnim tehnikama anestezije (184) .

Magnezij je pokazao statistički značajno povećanje uspješnosti anesteziranja donjeg alveolarnog živca s lidokainom, kad je u 100 pacijenata 60 minuta prije bloka donjeg alveolarnog živca apliciran 1 ml. magnezija u odnosu na skupinu gdje je aplicirana destilirana voda (185).

Istraživanja u kojima je primjenjena preporučena dnevna doza od 400 mg. (33) su autora Lan Q.B i suradnika (186), Maizels i suradnika (187) te Yanga i suradnika (188), dok je značajno veća primjenjena u studijima Piekarta i sur.(189), Tanga i suradnika (190) te HU i suradnika (191).

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Kirurško uklanjanje donjih trećih kutnjaka, kao jedan od najčešćih zahvata u oralnoj kirurgiji, uključuje odizanje mukoperiostalnog režnja, uklanjanje dijelova kosti i zuba te šivanje, što obično dovodi do najčešćih očekivanih postoperativnih komplikacija u vidu boli, otekline i trizmusa (otežano i/ili ograničeno otvaranjem usta). Navedene komplikacije su obično izražene do tri dana postoperativno i povezane su s položajem zuba u kosti, količinom uklonjene kosti, separacijom zuba, oblikom i manipulacijom mukoperiostalnim režnjem, trajanjem kirurškog zahvata i iskustvom operatera. Unatoč napretku oralne kirurgije (dijagnostika, operativne tehnike, tehnike lokalne anestezije i analgezije, kirurških materijala), postoperativni oporavak, a naročito postoperativna bol, nije adekvatno kontrolirana i liječena te značajno utječe na kvalitetu života pacijenta.

Svrha ovog istraživanja je dokazati utjecaj peroralno ordiniranoga magnezija citrata u obliku tableta i pastila (prije i nakon kirurškog uklanjanja donjeg trećeg molara) na dužinu trajanja anestetičkog bloka te na postoperativnu kontrolu boli.

Ostali specifični ciljevi su istražiti utjecaj pre/postoperativno ordiniranoga magnezija na:

- oteklinu nakon operativnoga zahvata.
- vrijeme nastupa anestezije.
- stupanj trizmusa nakon operativnoga zahvata.
- ukupnu količinu uzetih analgetika nakon operativnoga zahvata
- usporediti glavne i ostale specifične ciljeve ovisno o tome jesu li uzimali magnezij u obliku pastila ili tableta.

Hipoteza istraživanja je da će peroralno uzimanje magnezij citrata prije i nakon kirurškog uklanjanja donjeg trećeg molara utjecati na dužinu trajanja bloka donjeg alveolarnog živca, te da će značajno utjecati na smanjenje postoperativne boli i upotrebe analgetika.

Posebnost i izvornost ovog istraživanja leže u činjenici da prema trenutno dostupnoj literaturi niti jedno istraživanje nije ispitalo utjecaj peroralnog magnezija na anesteziju, analgeziju, te oteklinu i trizmus nakon operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara.

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Istraživanje je provedeno na Kliničkom zavodu za oralnu kirurgiju, Klinike za kirurgiju lica, čeljusti i usta, KB Dubrava, Zagreb. Istraživanje je bilo prospektivno, randomizirano te dvostruko slijepo s usporedbom placebo kontrolne skupine.

Prijedlog istraživanja i provođenje istog odobreno je na XVI. redovitoj sjednici Etičkog odbora Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (No: 05-PA-15-3/2017), održanoj 16. ožujka 2017., a naknadno je odobreno i od strane etičkog povjerenstva Kliničke bolnice Dubrava održanoj na sjednici 20. ožujka 2017. godine

Ispitivani učinak peroralnoga magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju kod operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara provodio se na pacijentima kojima je bio potreban zahvat operativnoga uklanjanja oba donja treća molara (mandibularnih umnjaka) u lokalnoj anesteziji.

Potencijalni ispitanici bili su zamoljeni dragovoljno sudjelovati u istraživanju nakon što im je istraživač izložio svrhu istraživanja, koristi i moguće rizike za svakog ispitanika.

Kriteriji uključenja u istraživanje su bili:

- Zdrave osobe oba spola (ASA I)
- Punoljetne osobe s oba donja impaktirana umnjaka
- Osobe bez poznatih alergija na magnezij-citrat, artikain s adrenalinom i ibuprofen
- Bez znakova akutnog upalnog zbivanja i bolova u operativnom području
- Oba donja umnjaka pojedinog ispitanika morali su imati identičan položaj i angulaciju u kosti
- Stupanj težine operacije je morao pripadati Parant III klasi (17).
- U slučaju uzimanja antibiotika, vremenski period između zadnjeg uzetog antibiotika i operativnog zahvata morao je biti najmanje 30 dana.

Klasa III označava umnjake kod kojih je potrebno, osim osteotomije, uz pomoć svrdla učiniti i presijecanje cijele ili djela krune zuba) (17).

Kriteriji isključenja iz istraživanja su bili:

- Ispitanici koji su uzimali lijekove 7 dana prije operativnog zahvata, ili antibiotike 30 dana prije operativnog zahvata
- Trudnoća i dojenje
- Osobe na specifičnoj prehrani
- Osobe s prirođenim ili stečenim patološkim stanjima
- Zlouporaba analgetika i/ili opioida i/ili opijata

Ispitanici su bili pacijenti koji su zadovoljavali kriterije uključenja te kojima je bilo potrebno kirurški ukloniti oba donja umnjaka. Ispitanici su ovisno o tome jesu li su primili magnezij u obliku tableta ili pastila bili podijeljeni u dvije skupine po 40 osoba i svaka skupina je koristila drukčiji peroralni oblik magnezija. Ispitanici iz prve skupine su uzimali magnezij citrate u formi pastila (Diasporal lozenges 100 mg, Protina Pharmazeutische GmbH, Ismaning, Njemačka), dok je druga skupina uzimala magnezij citrat u formi tableta (Solgar 200 mg, Inc., Leonia, N.J, USA) (Slika 9).



Slika 9. Peroralni pripravci magnezij citrata (Solgar 200 mg, Inc., Leonia, N.J, USA i Diasporal lozenges 100 mg, Protina Pharmazeutische GmbH, Ismaning, Njemačka) korišteni u istraživanju.

S obzirom na to da je svaki ispitanik imao oba impaktirana donja umnjaka, što omogućuje da istraživanje bude postavljeno kao placebo kontrolirano, svaka se skupina (tableta/ pastila) dijelila u dvije podskupine (magnezij/ placebo) po 40 ispitnih uzoraka (donjih umnjaka, odnosno operativnih zahvata), ovisno o tome da li se istom ispitaniku za pojedino uklanjanje

donjeg umnjaka dao magnezij za jedan ili placebo za drugi operativni zahvat, odnosno obrnuto ovisno o slučajnom odabiru.

Stoga je za jedan nasumično odabran donji treći molar koji je operativno uklonjen, ispitanik primio magnezij tabletu ili pastilu, dok je za drugi treći molar na suprotnoj strani primio placebo tabletu ili pastilu, ovisno je li se nalazio u skupini tableta ili pastila. Placebo tablete ili pastile su sadržavale saharozu i bile su vizualno i po okusu identične magnezij tabletama i pastilama.

Odabir hoće li se pojedinom ispitaniku za operativno uklanjanje donjega trećega molara ordinirati magnezij ili placebo bilo je nasumično određeno, što je bilo nepoznato ispitivaču-operateru dok istraživanje nije bilo završeno. Također se slučajnim odabirom odredio i redoslijed vađenja zuba, odnosno koji će se treći molar kirurški ukloniti u prvom, a koji u drugom operativnom zahvatu. U prvoj ispitnoj skupini ispitanici su uzeli 400 mg magnezij citrata ili placebo tablete s dva decilitra vode dva sata prije operativnog zahvata, koje su nastavili uzimati do trećeg postoperativnoga dana u jednakoj količini i u jednako vrijeme kad je uzeta prva doza. U drugoj ispitnoj skupini, ispitanici su nakon što su popili dva decilitra vode uzeli 100 mg magnezij citrata pastile ili placebo pastile 30 minuta prije operativnog zahvata, koje su nastavili uzimati svakih šest sati do trećeg postoperativnog dana, u jednakoj količini i vremenu prvoga dana uzimanja pastila. Na ovaj način su pacijenti u obje skupine svaki dan primili, do trećeg postoperativnog dana, uključujući i njega, 400 mg magnezij citrata ili placebo (Slika 11).

3.2 Kirurški postupak

Prije provodne anestezije donjeg alveolarnog i bukalnog živca svi su pacijenti ispirali usnu šupljinu 1 minutu s 15 ml 0.2 % klorheksidina (Miradent, Mouth Rinse paraguard chx, Hager Pharma GmbH, Duisburg, Njemačka). Oba donja treća molara su u razmaku od 15 dana između dvije alveotomije bili anestezirane metodom klasične provodne mandibularne anestezije (blok donjeg alveolarnog živca) s ciljnim mjestom aplikacije anestetika u područje sulkus koli mandibule. U istom aktu prilikom izvlačenja igle anestezirao se i lingvalni živac. Blok donjeg alveolarnog živca proveden je s 3M ESPE, Ubistesin-artikain (1ml otopine za injekciju sadrži 40 mg artikainklorida i 0,005 mg adrenalina u obliku adrenalinklorida).

Uspješnost bloka donjeg alveolarnog živca ispitan je i potvrđen Prick testom (površinskim ubodom igle u donju usnu s anestezirane strane). Kad nakon površinskog uboda iglom pacijent

ne bi osjetio bol, to je bio znak da je blok donjeg alveolarnog živca postignut. Navedeno vrijeme od uboda, do negativnog Prick testa se mjerilo. Da bi se omogućila potpuna bezbolnost za vrijeme operativnog zahvata s istim anestetikom smo pleksus anestezijom u obraznu sluznicu anestezirali i bukalni živac.

Za dizajniranje triangularnog režnja pune debljine izvedena je sulkularna incizija sa kirurškim skalpelom No:15 (Carl Martin GmbH, 42657 Solingen, Germany) od početnog dijela uzlaznog kraka mandibule do distalne plohe drugog donjeg molara gdje se sulkularna incizija nastavila u rasteretnu.

Za odizanje režnja pune debljine korišten je elevator po Wilingeru (Carl Martin GmbH, 42657 Solingen, Njemačka), dok je za omogućavanje bolje vidljivosti kirurškog polja korišten tkivni retractor po Stendbergu (Carl Martin GmbH, 42657 Solingen, Njemačka).

Uklanjanje kosti i separacija zuba izvedna je s kirurškim nasadnikom (Ti-Max X-SG65L, NSK Europe GmbH Eschborn, Germany) i čeličnim stvrđlim (REF: H141104023, H267104016, H141104010, Komet Dental, Brasseler GmbH & Co, Lemgo, Germany) s maksimalnom brzinom okreta od 40000 r/min i konstantnim hlađenjem. Ovisno o situaciji za vrijeme kirurškog zahvata korišteni su različiti kirurški zubni elavatori (Carl Martin GmbH, 42657 Solingen, Njemačka). Nakon što je donji treći molar alveotomiran, režanj je vraćen u prvobitni položaj te je učvršćen pojedinačnim šavovima svile debljine 3-0 (Johnson & Johnson Medical Ltd Simpson Parkway, Krikton Campus, Livingston, Engleska). Rana nije šivana primarno, već se distalno od donjeg drugog molara omogućavalo sekundarno cijeljenje kako bi se osigurala drenaža i smanjile upalne komplikacije (69, 192, 193). Šavovi su uklonjeni sedmi dana od operativnog zahvata.

Nakon operativnog zahvata svi su pacijenti dobili iste pisane upute za postoperativnu njegu. Od analgetika, pacijenti su smjeli uzimati samo ibuprofen tablete (Neofen forte 400 mg, Belupo, Koprivnica, Hrvatska). Pacijenti koji su koristili druga farmakološka sredstva osim navedenih analgetika bili su isključeni iz studije.

Mjerali su se:

- Demografski podaci
- Ranije postojanje boli u operativnom polju vizualnom analognom skalom (VAS skala) od 0 do 10
- Bol prilikom davanja anestezije vizualnom analognom skalom (VAS skala) od 0 do 10

- Osobni doživljaj operativnog zahvata, vizualnom analognom skalom (VAS skala) od 0 do 10
- Vrijeme u minutama od trenutka davanja mandibularne anestezije do nastupa bloka (Prick test usnice)
- Ukupno trajanje bloka u minutama od trenutka nastupa bloka (potvrđeno Prick testom) do prestanka anestezije
- Vrijeme trajanja operacija u minutama (od prvog reza do zadnjeg šava)
- Utjecaj na analgeziju i osobni doživljaj boli nakon operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara mjerili smo vizualnom analognom skalom (VAS skala) od 0 do 10 za 2, 4, 6, 12, 24, 48, i 72 sata postoperativno
- Oteklina 1.,2. i 3. postoperativni dan mjerena je skalom s 4 parametra: 0- nema otekline, 1- oteklina u usnoj šupljini u području operativnog zahvata, 2-oteklina van usne šupljine u području operativnog zahvata, 3- oteklina van usne šupljine, izvan područja operativnog zahvata (91). Kontrola i evaluacija od strane operatera (ispitivača) provedene su 24, 48 i 72 sata postoperativno, nakon uklanjanja trećeg kutnjaka mandibule.
- Stupanj trizmusa (ograničeno otvaranje usta, mm.) 1.,2. i 3. postoperativni dan
Ograničeno otvaranje usta mjereno je interincizalnim razmakom između gornjeg i donjeg središnjeg sjekutića pomoću TheraBite mjerke (Atos Medical UK, Nottingham, Engleska) (Slika 10).



Slika 10. TheraBite-Atos Medical. Dostupno na: <https://www.cranio rehab.com/therabite-atos-rom-scales.html>. Datum pristupa: 20.05.2019.

- Vrijeme od završetka operacije do uzimanja prvog analgetika ibuprofen 400mg

- Ukupnu količina uzetih analgetika na dan operativnog zahvata, 1., 2. i 3. postoperativni dan
- Eventualne neželjene reakcije na lijekove.

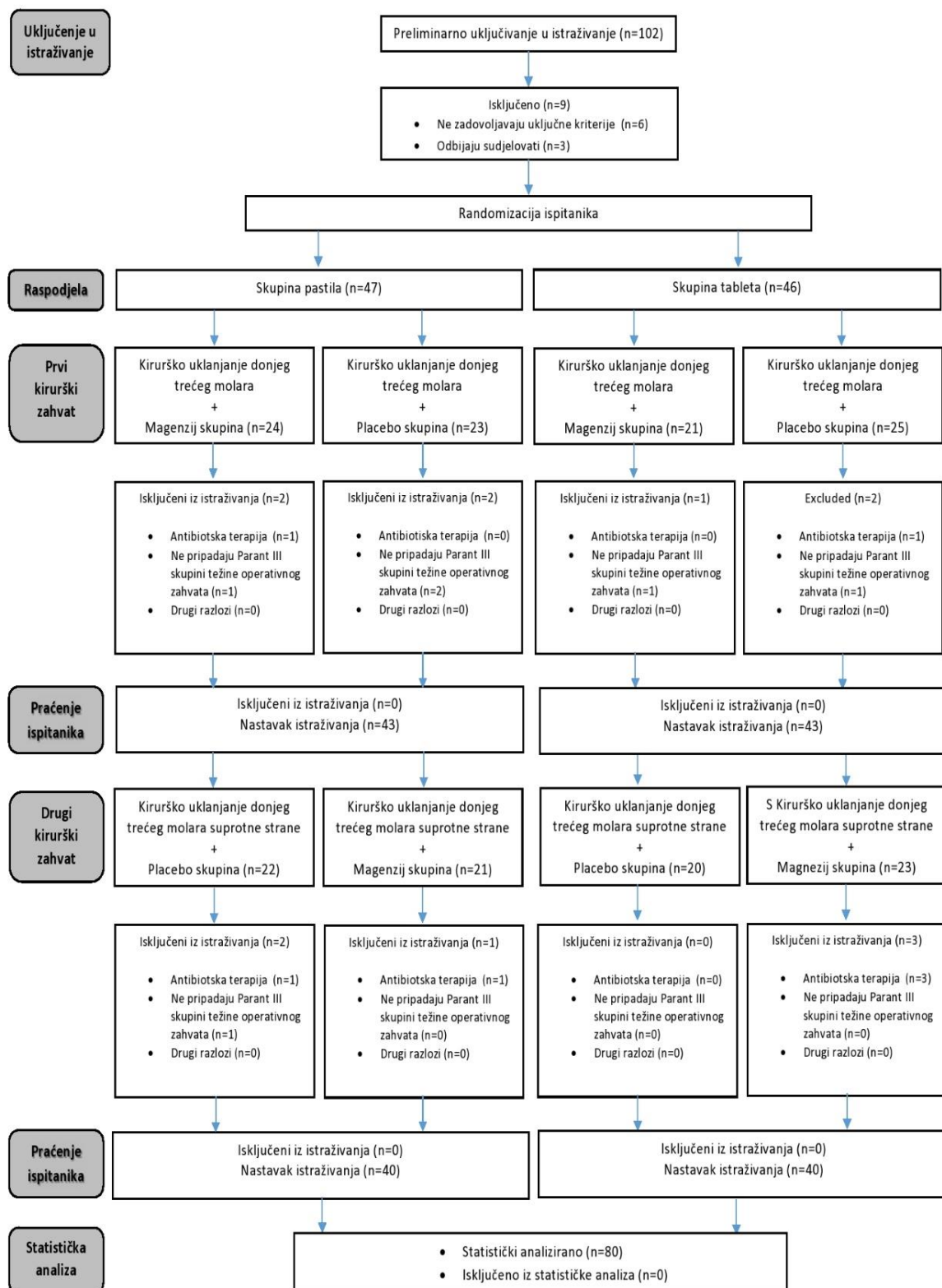
Svi ispitanici su bili upozoreni da u slučaju pojave neželjenih reakcija prilikom korištenja lijekova iz ove studije prekinu uzimanje istih, te da se jave u najbližu zdravstvenu ustanovu ili na Kliniku za kirurgiju lica, čeljusti i usta u KB Dubrava.

Svi navedeni mjereni parametri su se bilježili u posebno pripremljen upitnik, te je svaki ispitanik dva puta trebao popuniti upitnik, nakon operacije lijeve i desne strane ne znajući da li je u obliku tableta, odnosno pastila, konzumirao placebo ili magnezij pripravak (objektivne parametre, stupanj trizmusa nakon operativnog zahvata i stupanj oteklina mjerit će operater).

3.3. Statistička analiza

Za analizu podataka korišten je programski paket MedCalc (MedCalc Software Ltd. Ostend Belgija). Svi su podatci prikazani tablično i grafički. Kvantitativni podaci su prikazani kao aritmetičke sredine i standardne devijacije, u slučajevima normalne distribucije. U slučajevima odstupanja distribucije od normalnog, podaci su prikazani kroz medijane i interkvartilne raspone. Kategorijski podaci su prikazani kroz apsolutne frekvencije i pripadajuće udjele izražene cijelim brojevima i postotcima. Smirnov-Kolmogorovljev testom napravljena je analiza distribucije podataka te su u skladu s dobivenim, u obradi primijenjene odgovarajuće parametrijske i/ili neparametrijske statističke metode.

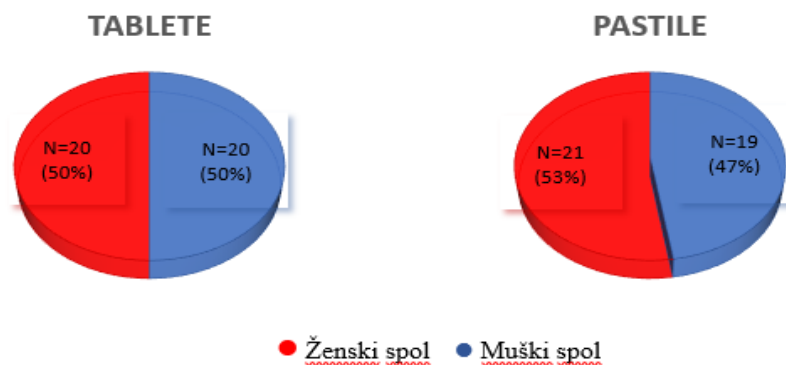
Dobivene razlike u vrijednostima varijabli u istih ispitanika između placeba i magnezija (tablete ili pastile) testirane su, ovisno o distribuciji, zavisnim t-testom odnosno Wilcoxonovim testom. Dobivene razlike u vrijednostima između skupina ispitanika koje su dobivale magnezij tablete u odnosu na magnezij pastile testirane su, ovisno o distribuciji, nezavisnim t-testom odnosno Mann-Whitney U testom. Za usporedbu kategorijskih varijabli primijenjen je hi-kvadrat test. U analizi predikcije nezavisnih varijabli (spol, dob, tjelesna težina, konzumacija analgetika, duljina trajanja operacije) na zavisne varijable (VAS rezultat, oteklina, trismus) primijenjena je regresijska analiza. Za analizu povezanosti između varijabli korištena je Spearmanova korelacija i izračunat Spearmanov koeficijent korelacije. P vrijednosti manje od 0,05 smatrane su značajnima u svim analizama.



Slika 11. Dijagram tijeka istraživanja

4. REZULTATI

U ovo kliničko istraživanje je bilo uključeno 80 sudionika. Ispitanici su bili podijeljeni u dvije skupine. Prva skupina uzimala je magnezijev citrat i placebo u obliku pastila, a druga skupina u obliku tableta. Demografski podatci ispitanika i njihova spolna struktura prikazani su na Slici 12. i u Tablici 2. Nije postojala razlika u demografskim podacima među dvije skupine ispitanika ($P=0,853$ za dob i $P=0,910$ za težinu).



Slika 12. Spolna struktura ispitanika

Tablica 2. Demografski podaci ispitanika

Statistički parametri	DOB		TEŽINA	
	Tablete	Pastile	Tablete	Pastile
\bar{x}	24,15	24,25	73,37	73,10
SD	3,58	3,26	15,68	15,09
SE	0,56	0,51	2,47	2,38
Min.	19,00	18,00	47,00	47,00
Max.	30,00	30,00	110,00	104,00
25.centila	21,00	22,00	59,25	58,25
Medijan	23,00	23,00	75,50	76,00
75.centila	27,00	26,75	80,00	84,75
	P=0,853		P=0,910	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, Max.-maksimum, P- statistička značajnost

Kolmogorov-Smirnov test pokazao je nepravilnu distribuciju podataka ($P < 0,001$). Stoga je za usporedbu kontinuiranih varijabli unutar iste skupine korišten Wilcoxon signed-rank test, a među skupinama Mann-Whitney U test.

Trajanje operacija kretalo se od 10 do 41 minute, s prosječnom dužinom od $20,46 \pm 6,48$ minuta. Nije bilo razlike između vremena alveotomije unutar skupina (Tablica 3).

Tablica 3. Vrijeme trajanja alveotomije

VRIJEME TRAJANJA ALVEOTOMIJE (min)	Statistički parametri								Wilcoxon signed rank test
	Centile								
	\bar{x}	SD	SE	Min.	Max.	25.	M.	75.	
Tableta Magnezij	22,24	7,70	1,26	13,00	39,00	15,50	20,00	28,00	P=0,813
Tableta placebo	22,24	7,81	1,28	10,00	41,00	16,50	21,00	30,50	
Pastila Magnezij	18,42	4,52	0,73	11,00	30,00	16,00	17,50	20,00	P=0,873
Pastila Placebo	19,00	5,20	0,85	12,00	35,00	15,00	18,00	22,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, Max.-maksimum, P- statistička značajnost

Stupanj postoperativne boli na VAS skali (0-10) i usporedba postoperativne boli ovisno o konzumaciji placeba ili magnezija u obliku tableta i pastila Wilcoxon signed-rank testom prikazani su u Tablici 4.

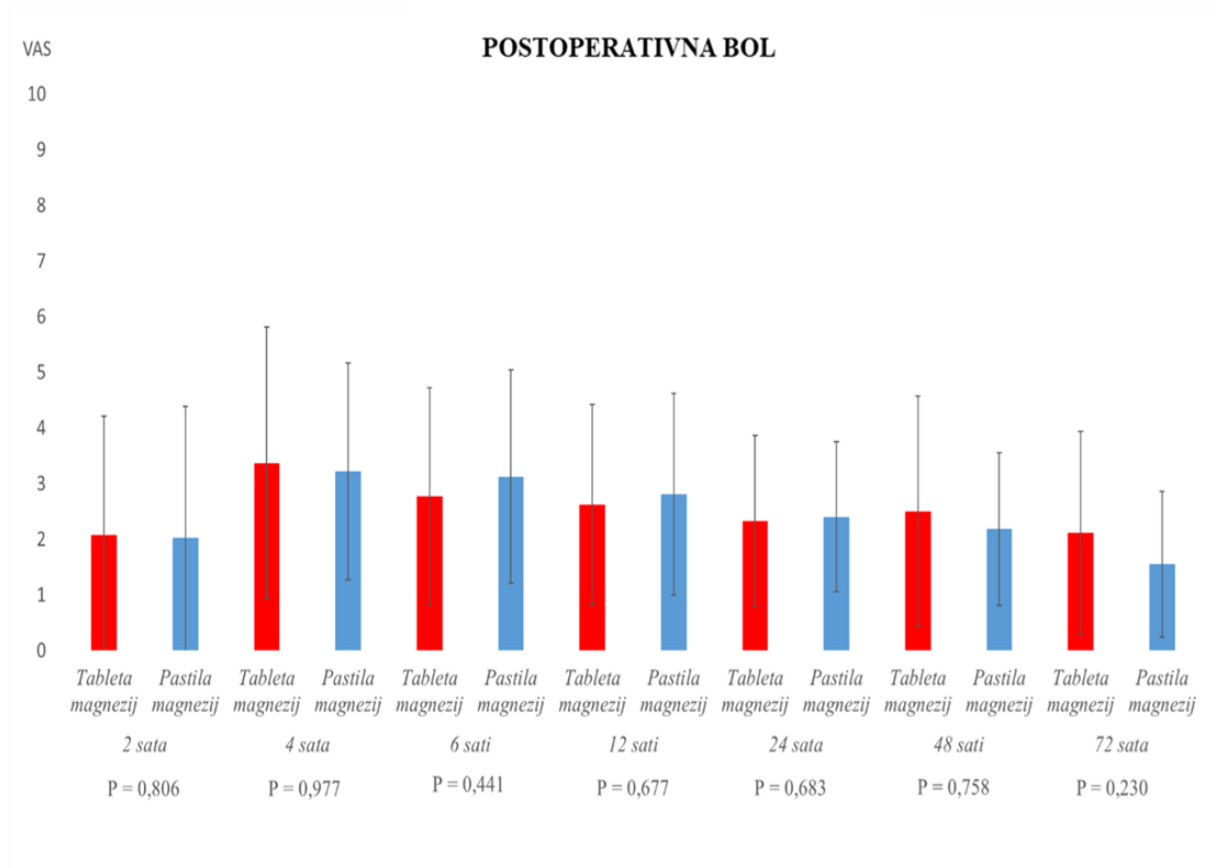
Wilcoxon signed - rank test pokazao je statistički značajnu razliku u postoperativnoj boli za sva ispitivana vremena nakon operacije između konzumacije placeba i magnezija u skupini ispitanika koji su konzumirali tablete, dok je u skupini koja je konzumirala pastile uočena značajna razlika u boli 12, 24, 48 i 72 sata nakon operacije (Tablica 4).

Tablica 4. Stupanj postoperativne boli (VAS skala)

POSTOPERATIVNA BOL (VAS)		Statistički parametri								Wilcoxon signed rank test
		X	SD	SE	Min.	Max.	Centile			
							25.	M.	75.	
2 sata	Tableta Magnezij	2,07	2,14	0,33	0,00	8,00	0,00	2,00	3,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	3,13	1,98	0,31	0,00	7,00	2,00	3,00	5,00	
	Pastila magnezij	2,03	2,35	0,37	0,00	10,00	0,00	1,00	3,00	P=0,556
	Pastila placebo	2,45	2,57	0,40	0,00	8,00	1,00	2,00	3,00	
4 sata	Tableta Magnezij	3,37	2,44	0,38	0,00	10,00	1,00	3,00	5,00	P=0,017*
	Tableta placebo	4,48	2,31	0,36	0,00	10,00	3,00	5,00	6,00	
	Pastila magnezij	3,22	1,95	0,30	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	P=0,198
	Pastila placebo	3,78	2,15	0,34	0,00	8,00	2,00	4,00	6,00	
6 sati	Tableta Magnezij	2,77	1,95	0,30	0,00	8,00	1,00	2,50	4,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	4,47	2,33	0,36	0,00	9,00	3,00	4,50	6,00	
	Pastila magnezij	3,12	1,92	0,30	0,00	7,00	2,00	2,00	4,00	P=0,430
	Pastila placebo	3,47	1,93	0,30	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
12 sati	Tableta Magnezij	2,62	1,80	0,28	0,00	8,00	1,00	0,28	3,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	1,30	2,68	0,42	0,00	9,00	2,00	4,00	6,75	
	Pastila magnezij	2,81	1,81	0,28	0,00	7,00	1,25	0,28	4,00	P=0,029*
	Pastila placebo	3,43	1,82	0,28	1,00	8,50	2,00	3,50	4,00	
24 sata	Tableta Magnezij	2,32	1,54	0,24	0,00	5,00	1,00	2,00	3,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	4,37	2,86	0,45	0,00	10,00	2,00	0,45	6,00	
	Pastila magnezij	2,40	1,35	0,21	0,00	6,00	1,25	2,00	3,00	P=0,003*
	Pastila placebo	3,45	1,94	0,30	0,00	7,00	2,00	0,30	5,00	
48 sati	Tableta Magnezij	2,50	2,07	0,32	0,00	7,00	1,00	2,00	4,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	4,23	2,78	0,43	0,00	10,00	1,25	4,00	6,00	
	Pastila magnezij	2,175	1,37	0,21	0,00	6,00	1,00	2,00	3,00	P=0,006*
	Pastila placebo	3,15	1,88	0,29	0,00	8,00	2,00	3,00	4,00	
72 sata	Tableta Magnezij	2,11	1,83	0,29	0,00	7,00	1,00	2,00	3,00	P≤0,001*
	Tableta placebo	3,58	2,81	0,44	0,00	9,00	1,00	3,50	4,87	
	Pastila magnezij	1,55	1,31	0,20	0,00	5,00	1,00	0,20	2,00	P=0,002*
	Pastila placebo	2,96	1,96	0,31	0,00	7,00	1,17	2,50	4,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, M-medijan, Max.-maksimum, P- statistička značajnost.

Usporedba postoperativne boli na VAS skali nakon konzumacije dva različita oblika magnezija Mann-Whitney U testom prikazana je na Slici 13.



Slika 13. Usporedba utjecaja različitih oblika magnezija na postoperativnu bol (Mann-Whitney U test)

Nije uočena statistički značajna razlika između skupine pacijenata koji su uzimali magnezij u obliku pastila i onih koji su uzimali magnezij u tabletama ni za jedno ispitivano vrijeme (Slika 13).

Trenutak uzimanja prvog analgetika nakon operacije kao i količina uzetih analgetika na dan operacije te prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije te usporedba ovisno o konzumaciji placebo ili magnezija u obliku tableta i pastila Wilcoxon signed-rank testom prikazani su u Tablici 5.

Tablica 5. Trenutak uzimanja prvog analgetika nakon operacije i količina uzetih analgetika ovisno o konzumaciji magnezija ili placebo u obliku tableta i pastila.

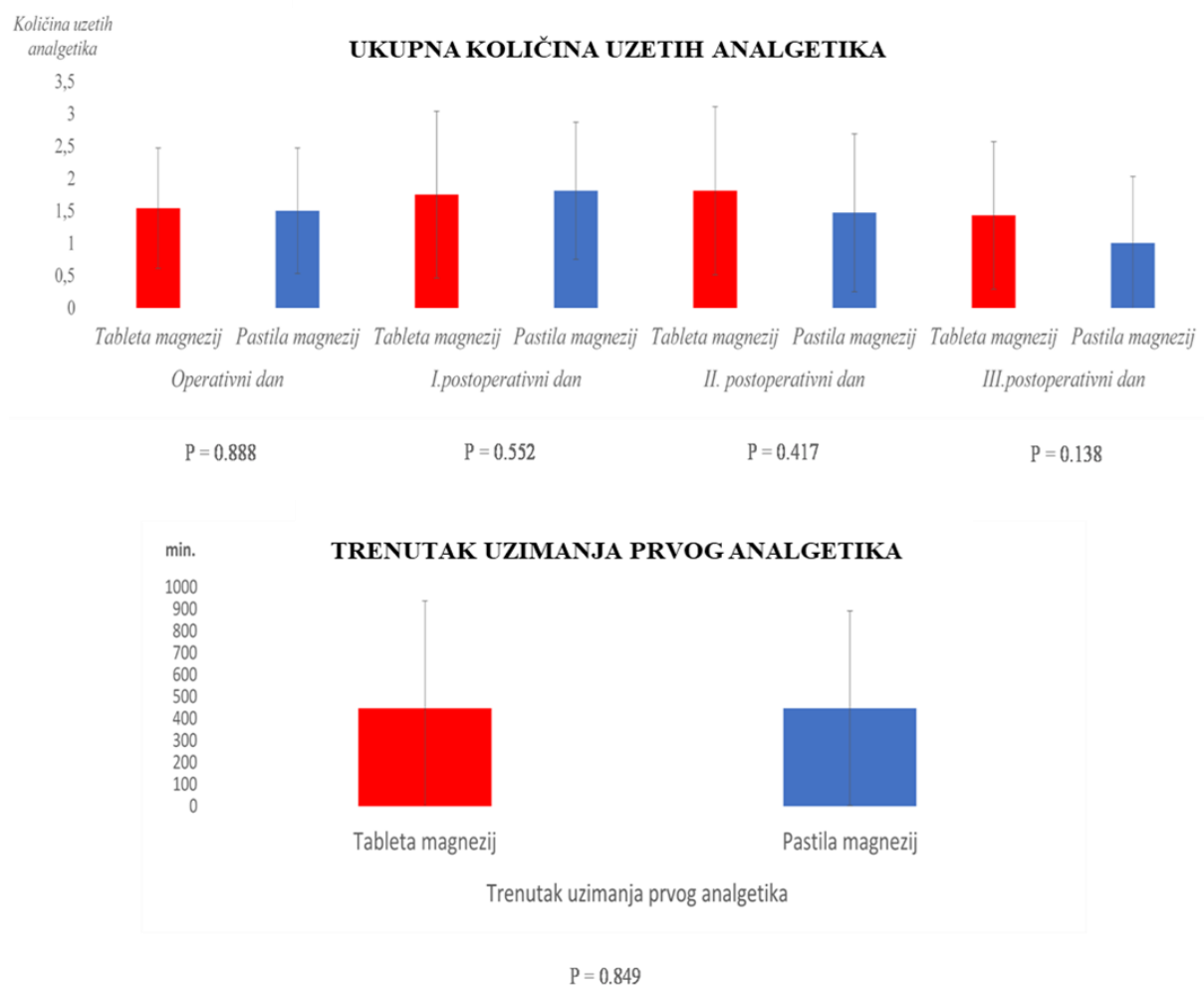
POSTOPERATIVNO UZIMANJE ANALGETIKA		Statistički parametri								Wilcoxon signed rank test
		\bar{x}	SD	SE	Min.	Max.	Centile			
							25.	M.	75.	
Trenutak uzimanja prvog analgetika (min)	Tableta Magnezij	447,56	489,62	80,49	105,00	1800,00	202,50	241,00	330,00	P=0,005*
	Tableta placebo	214,91	67,18	11,04	57,00	333,00	173,00	219,00	268,00	
	Pastila magnezij	447,23	444,12	72,04	70,00	1680,00	192,00	254,00	543,00	P=0,912
	Pastila placebo	404,29	489,76	80,51	52,00	1860,00	181,00	248,00	298,00	
Ukupna količina uzetih analgetika na dan operativnog zahvata	Tableta Magnezij	1,54	0,93	0,15	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	P<0,001*
	Tableta placebo	2,21	1,00	0,16	0,00	4,00	1,50	2,00	3,00	
	Pastila magnezij	1,50	0,97	0,15	0,00	4,00	1,00	1,50	3,00	P=0,367
	Pastila placebo	1,72	0,90	0,14	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	
Ukupna količina uzetih analgetika I. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,75	1,29	0,21	0,00	4,00	1,00	2,00	3,00	P=0,001*
	Tableta placebo	2,64	0,97	0,16	0,00	4,00	2,00	3,00	3,00	
	Pastila magnezij	1,81	1,06	0,17	0,00	4,00	1,00	2,00	3,00	P=0,848
	Pastila placebo	1,97	0,92	0,15	0,00	5,00	1,50	2,00	2,00	
Ukupna količina uzetih analgetika II. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,81	1,30	0,21	0,00	4,00	1,00	2,00	3,00	P=0,058
	Tableta placebo	2,56	1,65	0,27	0,00	6,00	1,50	2,00	3,50	
	Pastila magnezij	1,47	1,22	0,19	0,00	4,00	0,00	2,00	2,25	P=0,156
	Pastila placebo	1,91	1,60	0,26	0,00	6,00	1,00	2,00	3,00	
Ukupna količina uzetih analgetika III. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,43	1,14	0,18	0,00	4,00	1,00	1,00	2,00	P=0,044*
	Tableta placebo	2,02	1,49	0,24	0,00	5,00	1,00	2,00	3,00	
	Pastila magnezij	1,00	1,03	0,16	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	P=0,370
	Pastila placebo	1,37	1,65	0,27	0,00	6,00	0,00	1,00	2,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, M-medijan
Max.-maksimum, P- statistička značajnost, min-minuta.

Uočena je značajna razlika u vremenu kad su pacijenti postoperativno popili prvi analgetik u skupini koja je konzumirala tablete. Naime, uz konzumaciju tableta magnezija vrijeme kad su pacijenti konzumirali prvi analgetik bilo je prolongirano u usporedbi kad su konzumirali placebo tabletu ($P = 0,005$). Nadalje, i količina uzetih analgetika bila je značajno manja prvog ($P < 0,001$), drugog ($P < 0,001$) i trećeg ($P = 0,044$) dana nakon operacije uz konzumaciju

tableta magnezija u usporedbi kad su pacijenti konzumirali placebo (Tablica 5). Za razliku od toga, u skupini koja je konzumirala pastile nije uočena razlika na vrijeme uzimanje analgetika uz konzumaciju magnezija u odnosu na konzumaciju placeba (Tablica 5).

Usporedba u količini uzetih analgetika postoperativno i vremenu kad su pacijenti konzumirali prvi analgetik nakon konzumacije dva različita oblika magnezija Mann-Whitney U testom prikazana na Slici 14.



Slika 14. Usporedba utjecaja različitih oblika magnezija na postoperativnu konzumaciju analgetika (Mann-Whitney U test)

Nije uočena statistički značajna razlika između skupine pacijenata koji su uzimali magnezij u obliku pastila i onih koji su uzimali magnezij u tabletama (Slika 14).

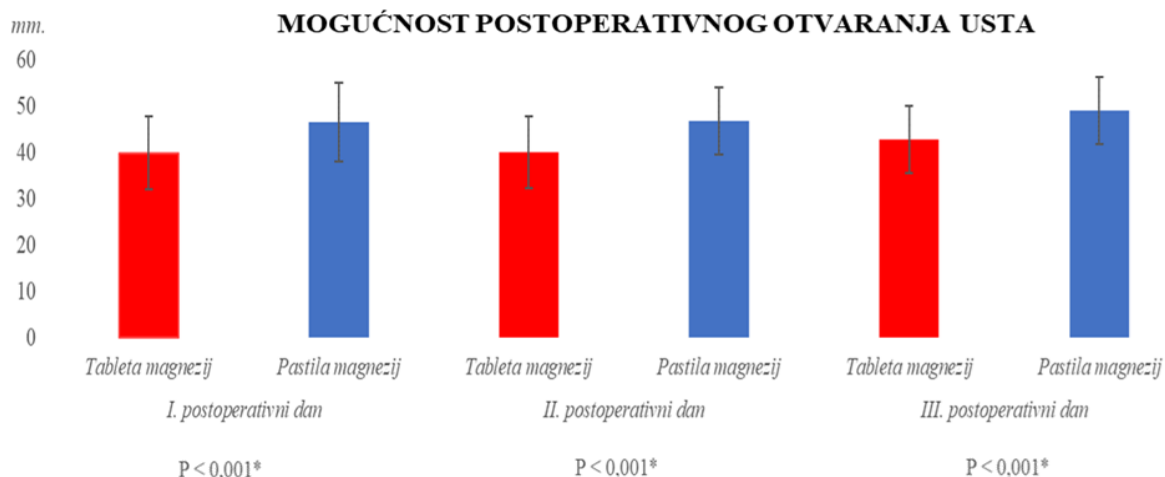
Mogućnost otvaranja usta prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije, te usporedba ovisno o konzumaciji placeba ili magnezija u obliku tableta i pastila Wilcoxon signed-rank testom prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. Mogućnost otvaranja usta prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije (vrijednosti izražene u milimetrima) ovisno o konzumaciji magnezija ili placeba u obliku tableta i pastila

MOGUĆNOST OTVARANJA USTA (mm)		Statistički parametri								Wilcoxon signed rank test
		\bar{x}	SD	SE	Min.	Max.	25.	M.	75.	
I. postoperativni dan	Tableta Magnezij	39,92	7,94	1,25	20,00	60,00	35,00	40,00	45,00	P<0,001*
	Tableta placebo	33,47	8,94	1,41	19,00	53,00	27,25	31,00	41,50	
	Pastila Magnezij	46,62	8,30	1,31	27,00	60,00	40,00	47,00	54,75	P<0,001*
	Pastila Placebo	41,07	9,35	1,47	25,00	60,00	34,00	40,00	50,00	
II. postoperativni dan	Tableta Magnezij	40,07	7,71	1,22	23,00	60,00	36,00	40,00	45,00	P<0,001*
	Tableta placebo	31,70	8,31	1,31	20,00	50,00	25,50	32,00	35,00	
	Pastila magnezij	46,80	7,29	1,15	29,00	62,00	44,00	46,00	50,00	P<0,001*
	Pastila placebo	37,92	8,37	1,32	20,00	55,00	30,25	37,00	45,00	
III. postoperativni dan	Tableta Magnezij	42,80	7,26	1,14	25,00	60,00	39,25	1,14	47,00	P<0,001*
	Tableta placebo	34,10	8,88	1,40	15,00	50,00	30,00	34,50	40,00	
	Pastila magnezij	49,10	7,24	1,14	37,00	62,00	44,00	49,50	55,00	P<0,001*
	Pastila placebo	38,67	12,07	1,90	10,00	60,00	29,25	39,00	50,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, M-medijan
Max.-maksimum, P- statistička značajnost, M-medijan, mm-milimetar

Uočena je statistički značajna razlika između konzumacije placeba i magnezija u oba oblika za sva tri postoperativna dana ($P < 0,001$) (Tablica 6). Usporedba mogućnosti otvaranja usta prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije nakon konzumacije dva različita oblika magnezija Mann-Whitney U testom prikazana je na Slici 15. Ispitanici koji su koristili magnezij u obliku pastila imali su manji stupanj trizmusa, odnosno veću mogućnost otvaranja usta onih koji su uzimali tablete magnezija u svim ispitanim vremenima ($P < 0,001$) (Slika 15).



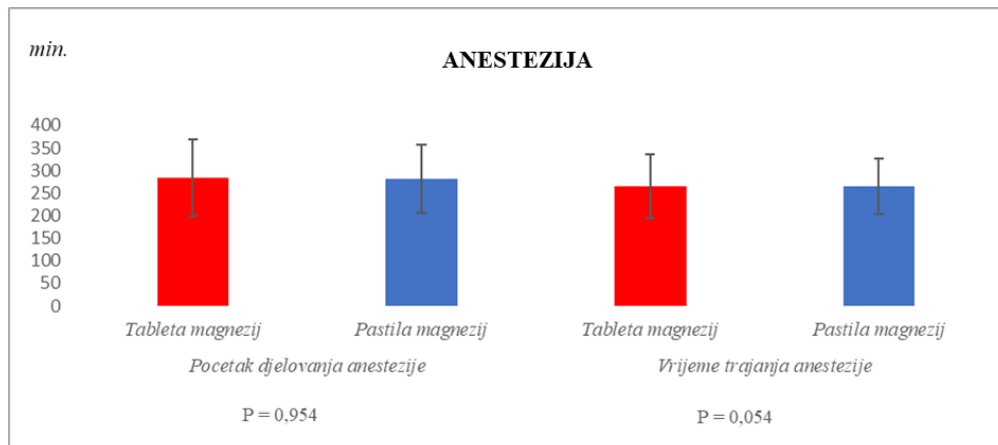
Slika 15. Usporedba utjecaja različitih oblika magnezija na postoperativnu mogućnost otvaranja usta (Mann-Whitney U test)

Početak djelovanja anestezije i vrijeme trajanja anestezije, te usporedba ovisno o konzumaciji placebo ili magnezija u obliku tableta i pastila prikazan je u Tablici 7, dok je usporedba nakon konzumacije dva različita oblika magnezija Mann-Whitney U testom prikazana je na Slici 16.

Tablica 7. Početak djelovanja anestezije i vrijeme trajanja anestezije ovisno o konzumaciji magnezija ili placebo u obliku tableta i pastila

UTJECAJ NA ANESTEZIJU		Statistički parametri							Wilcoxon signed rank test	
		\bar{x}	SD	SE	Min.	Max.	25.	M.		75.
Pocetak djelovanja anestezije (min.)	Tableta Magnezij	283,33	85,06	13,45	162,00	565,00	226,25	270,00	320,00	P=0,640
	Tableta placebo	289,50	81,90	12,95	190,00	554,00	232,00	267,00	320,00	
	Pastila magnezij	281,93	75,43	11,93	180,00	560,00	222,25	284,00	308,25	P=0,418
	Pastila placebo	296,65	90,03	14,23	150,00	535,00	240,50	278,50	329,25	
Vrijeme trajanja anestezije (min.)	Tableta Magnezij	265,13	71,28	11,71	117,00	540,00	220,00	270,00	305,00	P=0,145
	Tableta placebo	260,18	64,78	10,65	150,00	540,00	228,00	250,00	287,00	
	Pastila magnezij	264,68	61,55	9,98	188,00	459,00	224,00	247,00	285,50	P=0,732
	Pastila placebo	271,56	71,14	11,69	121,00	440,00	221,00	280,00	320,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, M-medijan
Max.-maksimum, P- statistička značajnost, M-medijan, min-minuta



Slika 16. Usporedba utjecaja različitih oblika magnezija na početak djelovanja anestezije i vrijeme trajanja anestezije (Mann-Whitney U test)

Nije uočena značajna razlika na početak djelovanja ni na trajanje anestezija unutar skupine koji su konzumirali placebo i magnezij bilo u obliku tableta ili pastila (Tablica 7), ali ni između skupina koje su konzumirali magnezij u obliku tableta i pastila ($P = 0,950$ za početak djelovanja anestezije, $P = 0,054$ za vrijeme trajanja anestezije, Slika 16).

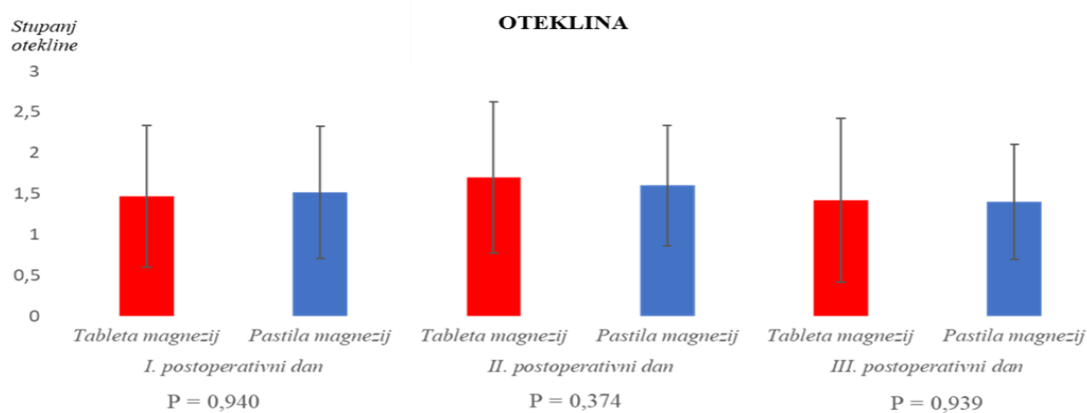
Stupanj otekline (0-3) prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije, ovisno o konzumaciji placeba ili magnezija u obliku tableta i pastila, te usporedba Wilcoxon signed-rank testom prikazana je u Tablici 8. Značajna razlika u veličini otekline uočena je prvog i trećeg postoperativnog dana između konzumacije tableta magnezija i tableta placeba ($P = 0,050$, $P = 0,006$) (Tablica 8).

Tablica 8. Stupanj otekline (0-3) prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije ovisno o konzumaciji magnezija ili placeba u obliku tableta i pastila

STUPANJ OTEKLINJE (0-3)		Statistički parametri								Wilcoxon signed rank test
		\bar{x}	SD	SE	Min.	Max.	Centile			
							25.	M.	75.	
I. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,47	0,87	0,13	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	P=0,050*
	Tableta placebo	1,80	0,68	0,10	0,00	3,00	2,00	2,00	2,00	
	Pastila Magnezij	1,52	0,81	0,12	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	P=0,295
	Pastila Placebo	1,67	0,76	0,12	0,00	3,00	1,25	2,00	2,00	
II. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,70	0,93	0,14	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	P=0,077
	Tableta placebo	1,92	0,79	0,12	0,00	3,00	1,25	2,00	2,00	
	Pastila magnezij	1,60	0,74	0,11	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	P=0,112
	Pastila placebo	1,80	0,79	0,12	0,00	3,00	2,00	2,00	2,00	
III. postoperativni dan	Tableta Magnezij	1,42	1,00	0,15	0,00	3,00	1,00	1,50	2,00	P=0,006*
	Tableta placebo	1,95	0,93	0,14	0,00	3,00	1,25	2,00	3,00	
	Pastila magnezij	1,40	0,70	0,11	0,00	2,00	1,00	2,00	2,00	P=0,301
	Pastila placebo	1,55	0,84	0,13	0,00	3,00	1,00	2,00	2,00	

\bar{x} -srednja vrijednost, SD-standardna devijacija, SE-standardna pogreška, Min.-minimum, M-medijan
Max.-maksimum, P- statistička značajnost, M-medijan

Na Slici 17. prikazana je usporedba stupnja otekline nakon konzumacije dva različita oblika magnezija Mann-Whitney U testom.



Slika 17. Usporedba utjecaja različitih oblika magnezija na postoperativni stupanj otekline (Mann-Whitney U test)

Spermanova korelacijska analiza

U Tablicama 9 - 11. prikazani su rezultati Spermanove korelacijske analize, odnosa postoperativne boli, mogućnosti otvaranja usta, veličini otekline te konzumaciji analgetika s dobi, spoli, konzumaciji magnezija, obliku konzumiranog magnezija, ranijom postojanju boli, pacijentovom doživljaju operacije, trajanju alveotomije.

Tablica 9. Korelacija poslije operativne boli s demografskim faktorima, konzumaciji magnezija, obliku konzumiranog magnezija, ranijom postojanju boli, pacijentovom doživljaju operacije, trajanju alveotomije

		BOL (VAS)						
		2 h	4 h	6 h	12 h	24 h	48 h	72 h
Dob	r	0,016	0,086	0,107	-0,014	0,004	0,049	0,123
	P	0,844	0,277	0,180	0,857	0,958	0,541	0,121
Spol	r	-0,038	-0,144	0,112	-0,018	-0,045	-0,071	-0,060
	P	0,632	0,070	0,159	0,819	0,570	0,376	0,453
Uzimanje magnezija	r	-0,188	-0,197	-0,247	-0,246	-0,310	-0,286	-0,319
	P	0,018*	0,012*	0,002*	0,002*	<0,001*	<0,001*	<0,001*
Oblik magnezija (pastila/tableta)	r	0,127	0,081	0,060	0,036	0,027	0,111	0,093
	P	0,109	0,311	0,451	0,654	0,731	0,162	0,244
Ranije postojanje boli u operativnom području (VAS)	r	0,099	0,048	0,110	0,143	0,100	0,315	0,200
	P	0,214	0,546	0,164	0,072	0,206	<0,001*	0,011*
Bol prilikom davanja anestezije (VAS)	r	0,165	0,208	0,186	0,148	0,243	0,144	0,154
	P	0,037*	0,008*	0,018*	0,062	0,002*	0,070	0,051
Početak djelovanja anestezije (min)	r	-0,161	-0,122	-0,137	-0,163	-0,143	-0,111	-0,024
	P	0,042*	0,123	0,085	0,040*	0,072	0,162	0,762
Trajanje anestezije (min)	r	-0,074	-0,264	-0,024	0,010	-0,051	-0,052	0,085
	P	0,354	0,001*	0,763	0,901	0,525	0,511	0,287
Trajanje alveotomije (min)	r	0,148	-0,030	0,138	0,150	0,017	0,142	0,084
	P	0,061	0,703	0,081	0,058	0,832	0,072	0,290
Osobni doživljaj operacije (VAS)	r	0,023	-0,074	-0,012	-0,048	-0,045	-0,136	-0,140
	P	0,770	0,353	0,882	0,547	0,573	0,085	0,078

r- Spermanov koeficijent korelacije, P-statistička značajnost, min-minuta, h-sat, VAS-Vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli

Uočena je statistički značajna negativna korelacija konzumacije magnezija s boli u svim ispitivanim vremenima (Tablica 9). Ranije postojanje boli u operativnom području pozitivno korelira s boli drugog ($r = 0,315$; $P < 0,001$) i trećeg ($r = 0,200$; $P = 0,011$) postoperativnog dana. Osim toga, ranije postojanje boli korelira pozitivno količinom uzetih lijekova protiv boli prvog, drugog i trećeg poslije operativnog dana. Za razliku od toga ranija bol u operativnom

području ne korelira značajno s bol u prvi 48 sati nakon operacije kao ni s količinom uzetih analgetika u danu operacije (Tablice 9-10).

Tablica 10. Korelacija postoperativne konzumacije analgetika s demografskim faktorima, konzumaciji magnezija, obliku konzumiranog magnezija, ranijom postojanju boli, pacijentovom doživljaju operacije, trajanju alveotomije

		UZIMANJE ANALGETIKA				
		Trenutak uzimanja prvog analgetika (min.)	Operativni dan	I.postoperativni dan	II.postoperativni dan	III.postoperativni dan
Dob	r	0,049	-0,131	-0,071	0,030	0,068
	P	0,554	0,100	0,371	0,708	0,396
Spol	r	0,082	-0,152	-0,134	-0,081	-0,069
	P	0,320	0,055	0,091	0,311	0,385
Uzimanje magnezija	r	0,138	-0,188	-0,194	-0,140	-0,104
	P	0,094	0,017*	0,014*	0,078	0,191
Oblik magnezija (tableta/pastila)	r	-0,103	0,102	0,115	0,144	0,205
	P	0,209	0,200	0,148	0,069	0,009*
Ranije postojanje boli u operativnom području (VAS)	r	0,020	0,151	0,255	0,363	0,345
	P	0,808	0,056	0,001*	<0,001*	<0,001*
Bol prilikom davanja anestezije (VAS)	r	0,049	-0,128	-0,070	-0,035	-0,029
	P	0,554	0,107	0,376	0,664	0,720
Početak djelovanja anestezije (min)	r	-0,004	0,076	-0,023	-0,076	-0,056
	p	0,957	0,337	0,772	0,336	0,482
Trajanje anestezije (min)	r	0,188	-0,047	-0,076	-0,062	-0,091
	P	0,021*	0,557	0,338	0,440	0,254
Trajanje alveotomije (min)	r	-0,062	0,101	0,046	0,090	0,110
	P	0,453	0,203	0,561	0,257	0,166
Osobni doživljaj operacije (VAS)	r	-0,147	-0,030	0,049	-0,066	-0,118
	P	0,073	0,711	0,537	0,410	0,137

r- Spermansov koeficijent korelacije, P-statistička značajnost, min-minuta, h-sat, VAS-Vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli, min-minuta

Mogućnost otvaranja usta prvog, drugog i trećeg dana pozitivno korelira s konzumacijom magnezija ($r = 0,310$, $P < 0,001$; $r = 0,457$, $P < 0,001$; $r = 0,446$, $P < 0,001$). Za razliku od boli, oblik magnezija korelira s mogućnosti otvaranja usta. Naime, konzumacija pastila korelira s većom mogućnosti otvaranja usta prvog ($r = 0,367$, $P < 0,001$), drugog ($r = 0,334$, $P < 0,001$) i trećeg dana ($r = 0,280$, $P < 0,001$) nakon operacije. Osim toga, uočena je pozitivna korelacija mogućnosti otvaranja usta s muškim spolom (Tablica 11), a negativna s boli koju su pacijenti osjećali prilikom dobivanja anestezije ($r = -0,231$, $P = 0,003$ za prvi; $r = 0,211$, $P = 0,007$ za

drugi i $r = 0,224$, $P = 0,007$ za treći postoperativni dan). Trajanje alveotomije ima blagi utjecaj na mogućnost otvaranja usta drugi ($r = -0,196$, $P = 0,013$) i treći ($r = -0,180$, $P = 0,023$) dan nakon zahvata. S veličinom otekline prvi dan neznatno negativno korelira samo dob pacijenta ($r = -0,182$, $P = 0,021$). Konzumacija magnezija negativno korelira samo s veličinom otekline treći dan nakon zahvata ($r = -0,197$, $P = 0,012$) (Tablica 11).

Tablica 11. Korelacija postoperativne mogućnosti otvaranja usta i stupnja otekline s demografskim faktorima, konzumaciji magnezija, obliku konzumiranog magnezija, ranijom postojanju boli, pacijentovom doživljaju operacije, trajanju alveotomije

		MOGUĆNOST OTVARANJA USTA (mm.)			STUPANJ OTEKLINE (0-3)		
		I. postop. dan	II. postop. dan	III. postop. dan	I. postop. dan	II. postop. dan	III. postop. dan
Dob	r	0,040	-0,068	-0,096	-0,182	-0,143	-0,071
	P	0,613	0,392	0,227	0,021*	0,070	0,375
Spol	r	0,291	0,207	0,183	-0,078	-0,029	-0,017
	P	<0,001*	0,009*	0,021*	0,327	0,720	0,832
Uzimanje magnezija	r	0,310	0,457	0,446	-0,155	-0,125	-0,197
	P	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,051	0,115	0,012*
Oblik magnezija (tableta/pastila)	r	-0,367	-0,334	-0,280	0,045	0,086	0,128
	P	<0,001*	<0,001*	<0,001*	0,573	0,281	0,106
Ranije postojanje boli u operativnom području (VAS)	r	-0,009	-0,050	-0,102	-0,001	0,047	-0,018
	P	0,910	0,531	0,199	0,995	0,554	0,821
Bol prilikom davanja anestezije (VAS)	r	-0,231	-0,211	-0,224	-0,070	0,061	0,028
	P	0,003*	0,007*	0,004*	0,381	0,445	0,722
Početak djelovanja anestezije (min.)	r	0,120	0,083	0,099	0,012	-0,087	0,043
	p	0,131	0,295	0,212	0,880	0,276	0,591
Trajanje anestezije (min.)	r	-0,067	-0,010	0,019	-0,031	0,125	0,064
	P	0,401	0,896	0,813	0,700	0,116	0,425
Trajanje alveotomije (min.)	r	-0,117	-0,196	-0,180	0,016	0,086	0,064
	P	0,142	0,013*	0,023*	0,836	0,280	0,419
Osobni doživljaj operacije (VAS)	r	0,072	0,146	0,141	-0,016	-0,116	-0,035
	p	0,364	0,065	0,076	0,836	0,144	0,657

r- Spermanov koeficijent korelacije, P-statistička značajnost, min-minuta, h-sat, VAS-Vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli, min-minuta

U Tablici 12. prikazana je međusobna korelacija mogućnosti otvaranja usta, veličini otekline i boli prvi, drugi i treći postoperativni dan.

Tablica 12. Međusobna korelacija postoperativne mogućnosti otvaranja usta, stupnja otekline i boli prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije

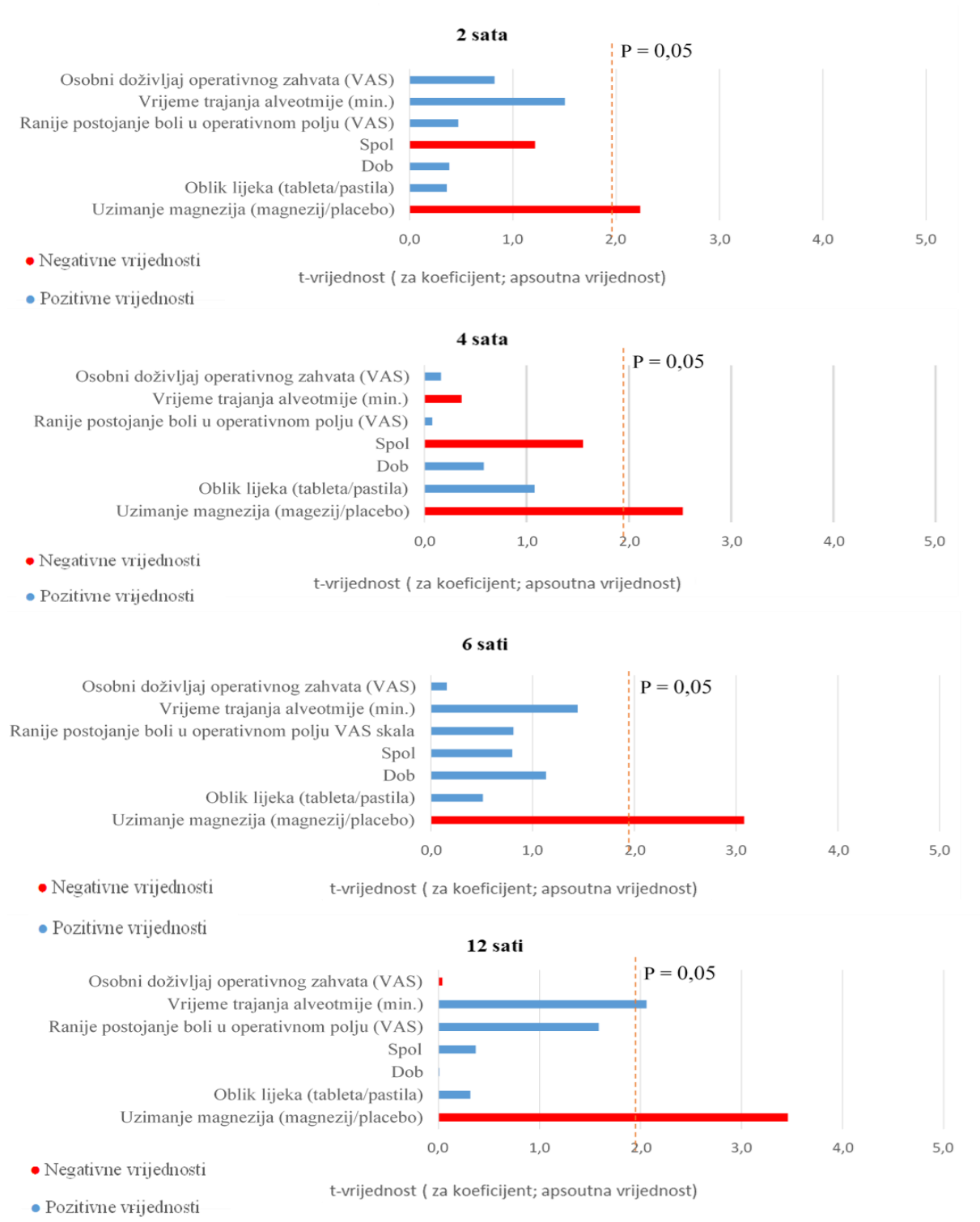
		MOGUĆNOST OTVARANJA USTA (mm.)			STUPANJ OTEKLINE (0-3)			BOL (VAS)		
		I. postop. dan.	II. postop. Dan	III. postop. dan	I. postop. dan	II. postop. dan	III. postop. dan	I. postop. Dan	II. postop. dan	III. postop. dan
Mogućnost otvaranja usta I. postop.dan	r	1,000	0,670	0,630	-0,236	-0,228	-0,183	-0,213	-0,221	-0,128
	P		≤0,001*	≤0,001*	0,003*	0,004*	0,021*	0,007*	0,005*	0,106
Mogućnost otvaranja usta II. postop.dan	r	0,670	1,000	0,926	-0,157	-0,282	-0,333	-0,229	-0,279	-0,249
	P	≤0,001*		≤0,001*	0,048*	≤0,001*	≤0,001*	0,004*	≤0,001*	0,001*
Mogućnost otvaranja usta III. postop. dan	r	0,630	0,926	1,000	-0,109	-0,224	-0,315	-0,226	-0,265	-0,238
	P	≤0,001*	≤0,001*		0,170	0,004*	≤0,001*	0,004*	0,001*	0,002*
Stupanj otekline I. postop.dan	r	-0,236	-0,157	-0,109	1,000	0,531	0,417	0,103	0,020	0,020
	P	0,003*	0,048*	0,170		≤0,001*	≤0,001*	0,194	0,804	0,802
Stupanj otekline II. postop.dan	r	-0,228	-0,282	-0,224	0,531	1,000	0,763	0,209	0,261	0,333
	P	0,004*	≤0,001*	0,004*	≤0,001*		≤0,001*	0,008*	0,001*	≤0,001*
Stupanj otekline III. postop.dan	r	-0,183	-0,333	-0,315	0,417	0,763	1,000	0,251	0,259	0,367
	P	0,021*	≤0,001*	≤0,001*	≤0,001*	≤0,001*		0,001*	0,001*	≤0,001*
Bol I. postop.dan (VAS)	r	-0,213	-0,229	-0,226	0,103	0,209	0,251	1,000	0,764	0,642
	p	0,007*	0,004*	0,004*	0,194	0,008*	0,001*		≤0,001*	≤0,001*
Bol II. postop.dan (VAS)	r	-0,221	-0,279	-0,265	0,020	0,261	0,259	0,764	1,000	0,820
	P	0,005*	≤0,001*	0,001*	0,804	0,001*	0,001*	≤0,001*		≤0,001*
Bol III. postop.dan (VAS)	r	-0,128	-0,249	-0,238	0,020	0,333	0,367	0,642	0,820	1,000
	P	0,106	0,001*	0,002*	0,802	≤0,001*	≤0,001*	≤0,001*	≤0,001*	

r- Spermanov koeficijent korelacije, P-statistička značajnost, min-minuta, h-sat, VAS-Vizualna analogna ljestvica za mjerenje boli, mm.-milimetar

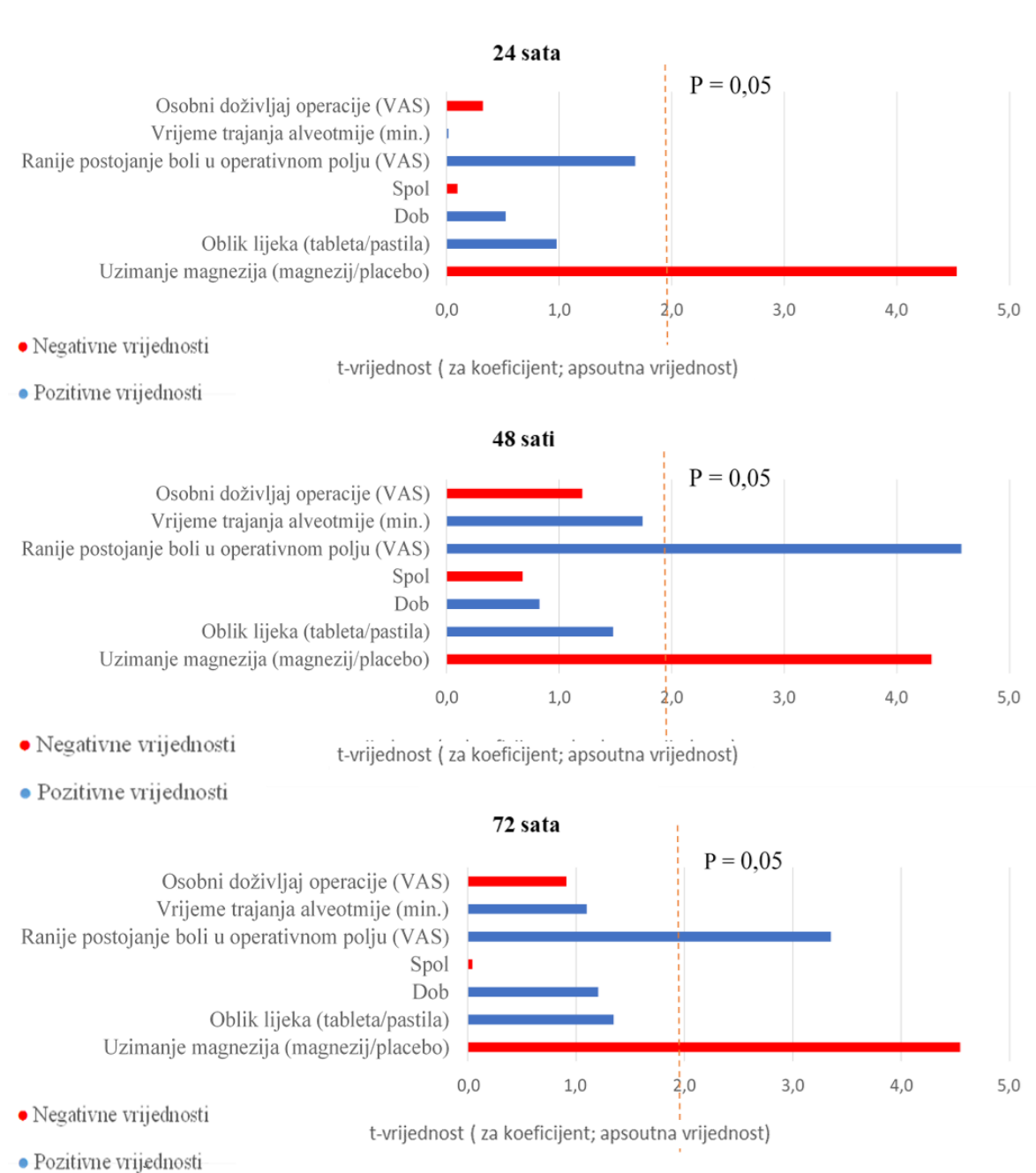
Vidljivo je da sva tri dana postoji značajna korelacija između sve tri ispitivane varijable. Mogućnost otvaranja usta negativno korelira s boli i stupnjem otekline, dok bol i otekline pokazuju pozitivnu korelaciju za sva tri dana.

Višestruka regresijska analiza

Rezultati višestruke regresijske analize pokazali su statistički značajnu povezanost konzumacije magnezija sa smanjenjem boli nakon operacije (Slika 18 i 19).



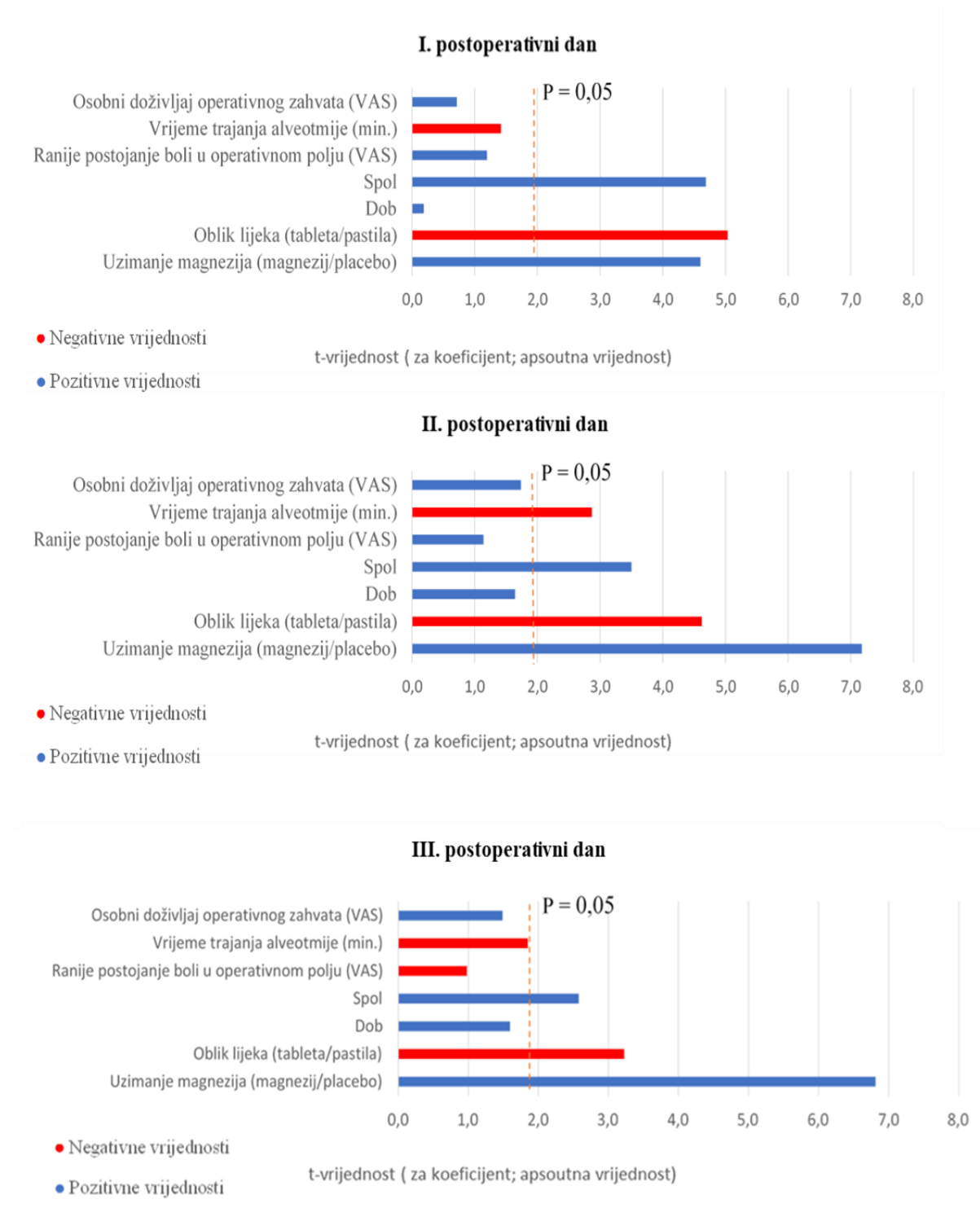
Slika 18. Rezultati višestruke regresijske analize za postoperativnu bol u prvih 12 sati nakon operacije



Slika 19. Rezultati višestruke regresijske analize za postoperativnu bol 24, 48 i 72 sata nakon operacije

Postoperativna bol po procjeni pacijenata na VAS skali ovisila o konzumaciji magnezija za dva ($\beta = -0,736$, $P = 0,043$), četiri ($\beta = -0,860$, $P = 0,016$), šest ($\beta = -1,009$, $P = 0,002$), 12 sati ($\beta = -1,132$, $P = 0,001$), 24 sata ($\beta = -1,430$, $P < 0,001$), 48 sati ($\beta = -1,320$, $P < 0,001$), i 72 sata ($\beta = -1,419$, $P < 0,001$). Dvanaesti sat nakon operacije uočena je statistički značajna ovisnost boli i s trajanjem alveotomije ($\beta = 0,057$, $P = 0,041$). Nadalje, 48 i 72 sat nakon operacije uočena

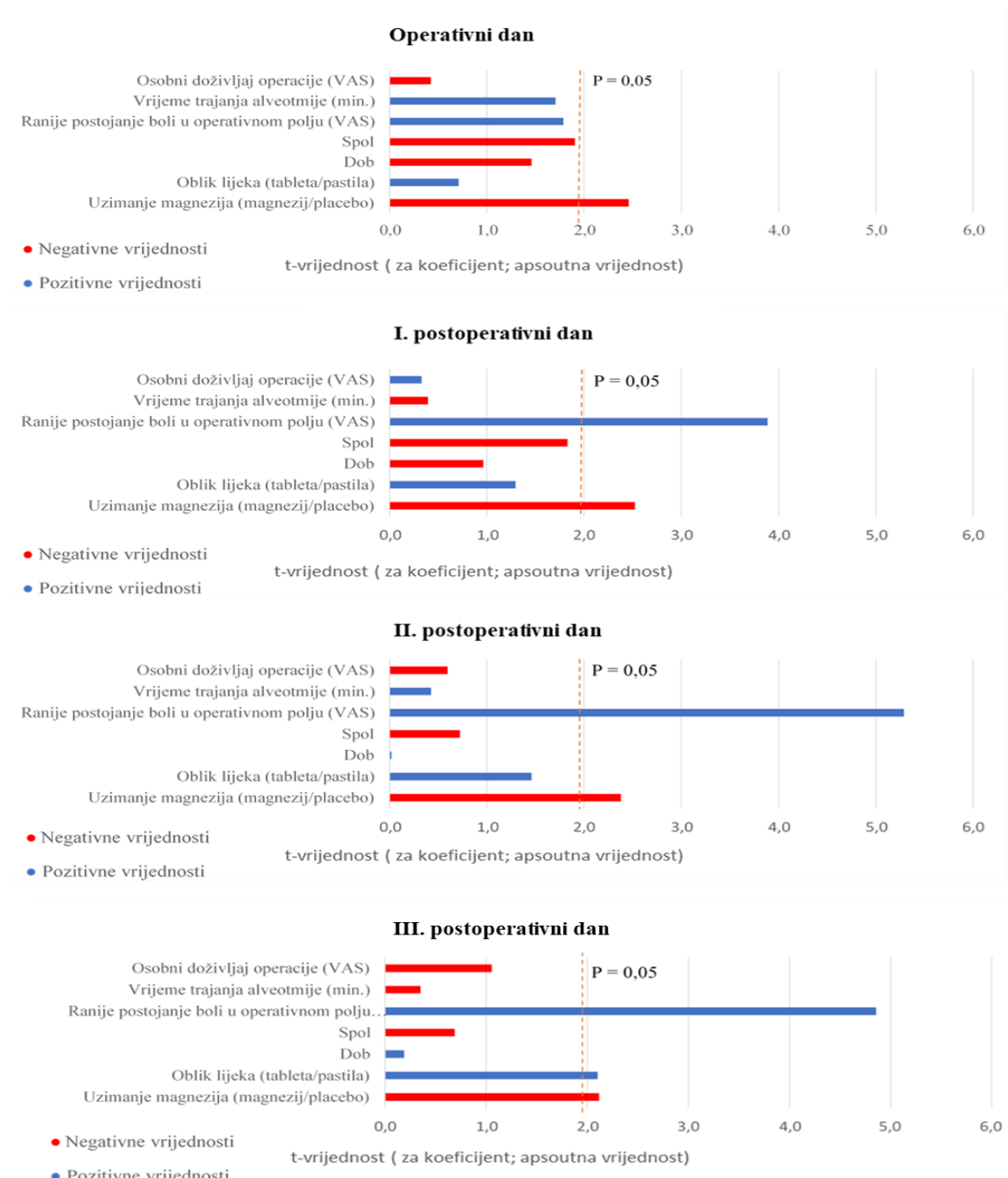
i povezanost boli s navođenjem pacijenata da je u operativnom području ranije postojala bol ($\beta = 0,237, P < 0,001$ za 24 sata i $\beta = 0,177, P < 0,001$ za 72 sata).



Slika 20. Rezultati višestruke regresijske analize na mogućnost otvaranja usta prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije

Konzumacija magnezija pozitivno utječe na mogućnost otvaranja usta prvog ($\beta = 5,931$, $P < 0,001$), drugog ($\beta = 8,487$, $P < 0,001$) i trećeg dana ($\beta = 9,466$, $P < 0,001$). Osim toga konzumacija pastila djeluje na sprječavanje nastanka trizmusa, odnosno nakon konzumacije pastila pacijenti su mogli više otvoriti usta poslije operativno nego nakon konzumacije tableta ($\beta = 6,766$, $P < 0,001$ za prvi, $\beta = 5,698$, $P < 0,001$ za drugi i $\beta = 4,675$, $P < 0,001$ za treći dan). Muški spol se također pokazao kao jedan od faktora povezan s povećanom mogućnosti otvaranja usta ($\beta = 6,271$, $P < 0,001$ za prvi, $\beta = 54,294$, $P < 0,001$ za drugi i $\beta = 3,713$, $P < 0,001$ za treći dan) (Slika 20).

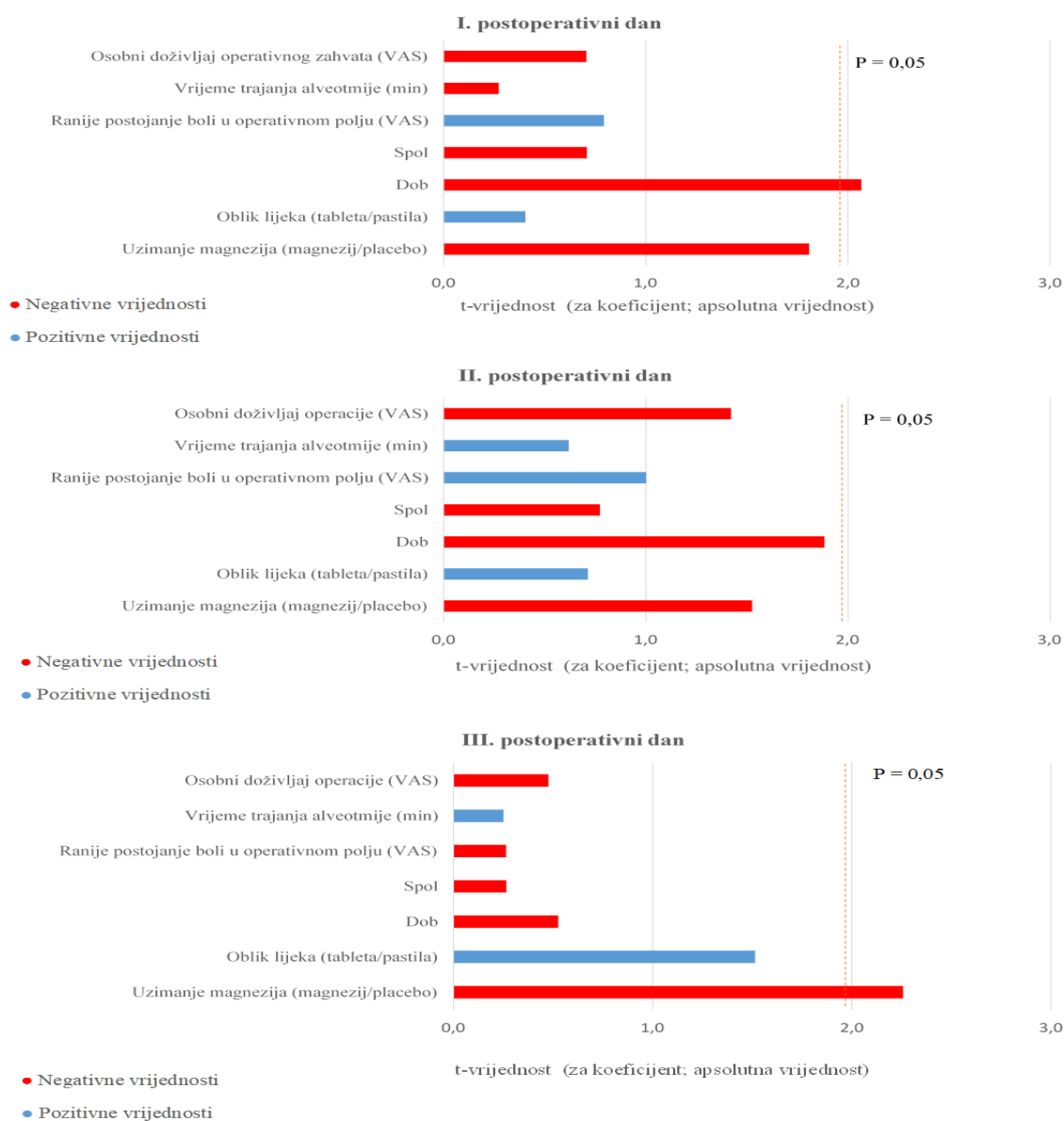
Rezultati višestruke regresijske analize za konzumaciju analgetika na dan operacije kao i prvi, drugi i treći dan nakon operacije prikazani su na Slici 21.



Slika 21. Rezultati višestruke regresijske analize na količinu uzetih analgetika na dan operacije te prvog, drugog i trećeg dana nakon operacije.

Konzumacija magnezija značajno je smanjila konzumaciju analgetika ($\beta = -0,394$, $P = 0,015$ na dan operacije, $\beta = -0,449$, $P = 0,013$ na prvi dan nakon operacije, $\beta = -0,522$, $P = 0,013$ na drugi dan nakon operacije i $\beta = -0,430$, $P = 0,036$ na treći dan nakon operacije). Osim toga, ranije postojanje boli bio je predisponirajući faktor za povećanu konzumaciju analgetika na sva tri dana ($\beta = 0,117$, $P < 0,001$ na prvi dan nakon operacije, $\beta = 0,196$, $P < 0,001$ na drugi dan nakon operacije i $\beta = 0,166$, $P < 0,001$ na treći dan nakon operacije) (Slika 21).

Rezultati višestruke regresijske analize za veličinu otekline na prvi, drugi i treći dan nakon operacije prikazani su na Slici 22.



Slika 22. Rezultati višestruke regresijske analize na veličinu otekline na prvi, drugi i treći dan nakon operacije.

Dob se pokazala kao negativna predilekcijska varijabla na veličinu otekline prvi dan ($\beta = -0,039$, $P = 0,040$), a konzumacija magnezija djelovala je na smanjenje veličine otekline treći dan nakon zahvata ($\beta = -0,319$, $P = 0,025$) (Slika 22).

5. RASPRAVA

Operativno uklanjanje donjih trećih molara je jedan od najčešćih operativnih zahvata u oralnoj kirurgiji. Zahvati se obično obavljaju u lokalnoj anesteziji te ih često prate kao očekivane postoperativne komplikacije bol, trizmus i otekline. Navedene komplikacije kao i kontrola boli za vrijeme operativnog zahvata značajno utječu na oporavak pacijenta te osim toga imaju i značajne reperkusije na društvene, poslovne, gospodarske prilike pojedinca te odluke o budućim oralnokirurškim zahvatima (17, 18, 24).

Iako su svojstva današnjih anestetika i analgetika iznimno dobra, još uvijek dubina lokalne anestezije i postoperativna kontrola boli nije zadovoljavajuća, zbog čega se i dalje klinički ispituju različiti suplementi kao npr: ibuprofen, tramadol, epinefrin, dexamethasone, deksmedetomidina, magnezij, koji se dodavaju direktno anestetiku ili koriste odvojeno, bilo lokalno ili sistemski (29, 30).

Multimodalna analgezija predstavlja koncept liječenja i suprimiranja boli primjenom različitih vrsta analgetika, koji bi trebali djelovati aditivno ili sinergistički. Osnovni cilj multimodalnog koncepta je analgetski djelovati na različitim nivoima i različitim receptorima koji sudjeluju u prijenosu ili modulaciji bolnih impulsa.

Osim najčešće korištenih multimodalnih sredstava, kombinacije: lokalni anestetik, NSAID, paracetamol, blagi i jaki opiodi, sve se više istražuju i druga moguća analgetska sredstva u koje se uvrštava i magnezij, s ciljem adjuvantnog u analgeziji kako bi se u najmanju ruku smanjilo, ako ne i isključilo trpljenje postoperativne boli.

Tragom navedenog, ovo smo istraživanje proveli s ciljem otkrivanja utjecaja peroralno ordiniranog magnezij citrata, u obliku tableta i pastila na kvalitetu i dužinu trajanja anestetičkog bloka, te utjecaj na postoperativnu kontrolu boli nakon kirurškog uklanjanja donjih trećih molara. Od ostalih specifičnih ciljeva istražen je i utjecaj peroralno ordiniranog magnezij citrata na oteklinu, vrijeme nastupa anestezije, stupanj trizmusa (ograničenog otvaranja usta) te ukupnu količinu uzetih analgetika nakon operativnog zahvata. Osim toga uspoređeni su i svi navedeni ciljevi ovisno o obliku u kojem je magnezij citrat ordiniran, u pastilama ili tabletama. S obzirom da je alveotomija donjih umnjaka jedan od najčešćih operativnih zahvata u oralnoj kirurgiji, relativno se često koristi kao model u različitim istraživanjima. Navedenom pogoduje i činjenica da sam zahvat traje relativno kratko te da su pacijenti obično mlađe punoljetne, potpuno zdrave osobe (ASA 1). Osim toga, s obzirom na to da su često impaktirana / retinirana oba donja umnjaka, moguće je metodološki provesti dvostruko slijepo, randomizirano, s placebo kontrolom istraživanje, kao što je i istraživanje teme koja se obrađuje u ovoj disertaciji.

Zahvat se najčešće izvodi u lokalnoj anesteziji, zbog čega obično i izbor prilikom ispitivanja različitih lijekova i splemenata dodanih anestetiku, na latenciju (nastup), dubinu i trajanje anestetskog učinka lokalnih anestetika, kao i lokalnih i sustavnih neželjenih reakcija na lokalne anestetike.

Također je alveotomija donjeg umnjaka logičan izbor za ispitivanje lijekova u prevenciji i liječenju postoperativne boli, trizmusa i otekline jer sam zahvat uključuje odizanje mukoperiostalnog reznja pune debljine, uklanjanje kosti, separaciju zuba i šivanje zbog čega se navedeni simptomi i javljaju.

Zbog svih navedenih karakteristika odabrali smo donje treće molare kao model u istraživanju utjecaja peroralno primjenjenog magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju, ali i na druge očekivane i česte postoperativne komplikacije u vidu trizmusa i otekline.

Kako bi se isključila pristranost operatera-ispitivača, randomizaciju ispitanika koji su ispunjavali kriterije uključenja, pomoću Excel programa je vršila osoba koja nije bila uključena u istraživanje, te su placebo tablete ili pastile koje su sadržavale saharozu bile vizualno i po okusu identične magnezij tabletama i pastilama.

Kako na rezultate istraživanja ne bi utjecali drugi lijekovi i bolesti od kojih pacijent boluje, ispitanici su bili zdrave osobe koje ne uzimaju nikakvu terapiju te su pripadali ASA I skupini. S obzirom na to da upala i prisutna bol u području operativnog zahvata značajno utječe na oporavak pacijenta, svi pacijenti uključeni u studiju su morali biti bez znakova akutnog upalnog zbivanja i bolova prije operativnog zahvata. Postoperativne komplikacije obično koreliraju s težinom operativnog zahvata, zbog čega su oba donja umnjaka pojedinog ispitanika morali imati identičan položaj i angulaciju u kosti, a po stupanju težine alveotomije, zub je morao pripadati Parant III klasi koja uključuje umnjake kod kojih je potrebno da bi se kirurški uklonili, osim osteotomije, uz pomoć svrdla učiniti i presijecanje cijele ili djela krune zuba (17). Navedenoj objektivizaciji u prilog govori i činjenica da nije postojala statistički značajna razlika između vremena trajanja operativnih zahvata unutar skupina, $P=0,813$ za skupinu tableta i $P=0,873$ za skupinu pastila (Tablica 3).

Također, svi pacijenti koji su bili na specifičnoj prehrani, zbog mogućeg utjecaja na koncentraciju magnezija u serumu nisu bili uključeni u istraživanje. Premda je magnezij citrat bezreceptni lijek, iz etičkih razloga su trudnice i dojilje isključene iz ovog istraživanja. Da bi rezultati bili što točniji i što manje podložni vanjskim čimbenicima, sve je operativne zahvate izvršio jedan operater uz asistenciju istog asistenta. U svim su se kirurškim zahvatima zbog preciznijih rezultata koristili isti instrumenti, s jednakim kirurškim pristupom i operativnih

tehnikama, uz strogu kontrolu pridržavanja uputa i unaprijed određenih isključnih i uključnih kriterija. Kako bi se omogućilo objektiviziranje rezultata postoperativnog oticanja, na temelju prethodnih studija kirurškog pristupa (99, 132, 194), u ovom kliničkom ispitivanju za sve provedene operativne zahvate, nakon uklanjanja trećeg molara, rana distalno od drugog molara se nije primarno šivala, što je omogućavalo drenažu upalnih eksudata i tekućine nakon traume (69, 192, 193).

Osim toga, na kraju istraživanja postignute su približno jednake sociodemografske karakteristike svih skupina kako bi se izbjegle individualne razlike u subjektivnom doživljaju intenziteta boli, pri istim kirurškim procedurama koje proizlaze iz genetike, epigenetike, spola, osobne anamneze, psiholoških faktora i osobnih vjerovanja koja mogu utjecati na modulaciju intenziteta boli i različitih odgovor na analgetsku terapiju (25, 42). S obzirom na dob i spol nije postojala razlika u demografskim podacima među dvije skupine ispitanika ($P=0,853$ za dob i $P=0,823$ za spol) (Tablica 2).

Prema dostupnoj literaturi osim u prevenciji i liječenju grlobolje nakon endotrahealne intubacije u općoj anesteziji, u kombinaciji s intravenskim magnezijem u liječenju konične boli donjeg dijela leđa te u prevenciji astme, kao potencijalno analgetsko sredstvo peroralno primjenjen magnezij nikad nije bio istražen (38, 39, 70). Također, ovo je i prvo istraživanje čiji je cilj bio istražiti utjecaj peroralno primjenjenog magnezij citrata na dužinu trajanja anestetičkog bloka, te na najčešće postoperativne komplikacije u vidu boli, trizmusa i otekline nakon operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara.

Na temelju prethodne studije Borazana i suradnika pretpostavlja se da bi početak djelovanja magnezijevog citrata mogao biti između 30 minuta i dva do četiri sata (39), zbog čega su u ovoj studiji tablete davane dva sata, a pastila 30 minuta predoperativno, te je primjenjena dnevna doza od 400 mg, koja je ujedno i preporučena dnevna doza (33). Sličnu su dozu koristili u istraživanjima autori su autora Lan Q.B i suradnika (186), Maizels i suradnika (187) te Yanga i suradnika (188).

Rezultati kliničkog ispitavanja su dokazali statistički značajno smanjenje intenziteta boli na VAS ljestvici za sva ispitivana vremena nakon operacije između konzumacije placeba i magnezija u skupini ispitanika koji su konzumirali tablete ($P\leq 0,001$ za sva ispitana vremena osim za 4 sata $P=0,017$), dok je u skupini koja je konzumirala pastile uočena značajna razlika u boli 12, 24, 48 i 72 sata nakon operacije ($P=0,029$; $P=0,003$; $P=0,006$; $P=0,002$, slijedom) (Tablica 4).

Osim što su pacijenti na terapiji magnezij citratom iskusili manju postoperativnu bol, također je uzimanje magnezija imalo značajan utjecaja na vrijeme kad su pacijenti popili prvi analgetik te na ukupnu količinu uzetih analgetika u postoperativnom periodu. Naime, uz konzumaciju tableta magnezija vrijeme kad su pacijenti konzumirali prvi analgetik bilo je prolongirano u usporedbi kad su konzumirali placebo tabletu ($P=0,005$). Nadalje i količina uzetih analgetika bila je značajno manja na dan operativnog zahvata ($P < 0,001$), prvog ($P < 0,001$) i trećeg ($P = 0,044$) dana nakon operacije uz konzumaciju tableta magnezija u usporedbi kad su pacijenti konzumirali placebo. Iako je i u skupini koja je konzumirala pastile vrijeme uzimanja prvog analgetika kao i prosječna količina uzetih analgetika postoperativno bila manja nakon konzumacije u odnosu na placebo, ta razlika nije bila statistički značajna (Tablica 5).

Ovaj analgetski učinak magnezija se temelji na već opisana dva osnovna mehanizma, antagoniziranju NMDA receptora blokirajući ulazak iona kalcija u stanicu te reduciranje otpuštanja kateholamina (157-159). Iako su prethodna istraživanja o boli uglavnom bila usredotočena na ulogu spinalnih NMDA receptora, dokazano je da NMDA receptori postoje i perferno, te je moguće da upala, trauma ili drugi podražaji mogu stimulirati periferne NMDA receptore i uzrokovati bol (158).

Navedeni mehanizam je potvrđen i u istraživanjima gdje je magnezij administriran intravenski kao direktni dodatak lokalnom anestetiku prije, za vrijeme ili nakon operativnog zahvata torakotomije, artroskopije koljena, abdominalne histerotomije, zahvatima na srednjem uhu, ginekološkim operativnim zahvatima, artroplastici, pokazao pozitivan učinak u smanjivanju postoperativne boli i uzimanja analgetika (38, 164-166, 195, 196). Magnezij je također pokazao pozitivan učinak na postoperativnu bol kao dodatak lokalnom anestetiku u tonzilektomijama (197) te u poboljšavanju uspješnosti u anesteziiranju donjeg alveolarnog živca blok anestezijom (185).

Unatoč opisanom mehanizmu djelovanja magnezija na antagoniziranje NMDA receptora blokirajući ulazak iona kalcija u stanicu, rezultati istraživanja nisu pokazali značajnu razliku za početak djelovanja a ni za trajanje anestezije unutar skupine kada su ispitanici konzumirali placebo i magnezij bilo u obliku tableta ili pastila, ali ni između skupina koji su konzumirali magnezij u obliku tableta i pastila ($P=0,950$) za početak djelovanja anestezije, $P=0,054$ za vrijeme trajanja anestezije (Tablica 7, Slika 16).

Ispitanici koji su uzimali magnezij mogli su više otvoriti usta, odnosno imali su manje izražen trizmus za sva tri postoperativna dana ($P < 0,001$) u usporedbi kad su uzimali placebo u

jednakom vremenu bez obzira da li je magnezij bio konzumiran u obliku pastila ili tableta (Tablica 6).

Dobiveni rezultati bi se mogli objasniti antagonističkim učinkom magnezija na kalcij i mišićnu funkciju. U mišićima postoji mnogo mjesta za vezivanje Ca^{2+} (troponin, parvalbumin, miozin i kalmodulin) koji mogu imati ulogu u regulaciji mišićne kontrakcije. Budući da većina ovih proteina također vezuje i Mg^{2+} , magnezij može djelovati kompetativno antagonisticki na Ca vezujuću se i zauzimajući njegovo mjesto i blokirajući ulazak iona kalcija u presinaptičke završetke (198). Magnezij također smanjuje količinu acetilkolina koji se otpušta sa završetka motornog živca što dovodi do smanjenja podražljivosti samog mišićnog vlakna i promjene neuromišićnog prijenosa impulsa te moguću mišićnu relaksaciju i ublaživanju mišićnih kontrakcija. Iz svega dosad navedenog zaključuje se da smanjena koncentracija magnezija potiče neuromišićnu hiperpodražljivost, dok povećana koncentracija uzrokuje neuromuskularnu slabost, relaksaciju, smanjiva mišićnu kontrakciju (31, 199, 200).

Također je uočena i statistički značajna razlika u postoperativnom otvaranju usta nakon konzumacije dva različita oblika magnezija : tableta/ pastila. Ispitanici koji su koristili magnezij u obliku pastila imali su manji stupanj trizmusa, odnosno veću mogućnost otvaranja usta onih koji su uzimali tablete magnezija u svim ispitanim vremenima ($P < 0,001$) (Slika 15).

Povoljniji rezultati za pacijente u pastila podskupini, mogu se objasniti lokalnim učinkom pastila. Tijekom cucanja pastila, dolazi do pretvaranja magnezijeve soli u visoko solubilni oblik, zbog čega magneziji postane ioniziran, što je zapravo aktivan oblik magnezija koji se može uspješno lokalno apsorbirati i posljedično se koristiti u tkivima (39). Halle Borozan i suradnici smatraju da u slučaju direktnog kontakta i interakcije magnezijevih iona s faringealnim zidom, dolazi do osim sistemskog i do lokalnog djelovanja tako da se magnezij adherira na faringealni zid. Samo djelovanje započinje vjerojatno domah nakon kontakta s faringealnim zidom i nastavlja se dok je absorbiran u njemu (39).

Magnezij koji se oslobađa iz pastila djelomično zaobilazi sistemski cirkulacijski sustav i ima lokalne analgetske i protuupalne učinke, posebno u prisutnosti alkalnog pH, u kojem je magnezij visoko koncentriran u upalnom tkivu i ima minimalnu sistemsku apsorpciju. Zbog takvih svojstava, upravo su magnezijeve pastile korištene kod napadaja astme i njegovog liječenja (201). Magnezij bi kroz složenu interakciju s živcima i mišićima, magnezij mogao pospješiti glatku koordiniranu kontrakciju mišića i smanjio mišićni spazam (199, 200).

Smatramo da se zbog sličnosti u građi faringelane i obrazne sluznice se isto može reći i za obraznu sluznicu te operativno područje u usnoj šupljini. Usprkos navedenom, usporedbom

tableta magnezija i pastila magnezija nije uočena statistički značajna razlika u intenzitetu boli nakon operativnog zahvata za nijedno ispitivano vrijeme (Slika 13).

Mogućnost otvaranja usta negativno je korelirala s intenzitetom boli nakon operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara. Naime, ispitanici koji su imali izraženiju bol prvi ($r=-0,213$, $P=0,007$), drugi ($r=-0,279$, $P=\leq 0,001$) i treći ($r=-0,238$, $P=0,002$) postoperativni dan imali su smanjenu mogućnost otvaranja usta, tj. izraženiji trizmus u navedene dane i obrnuto (Tablica 12). Ovi su rezultati u skladu s onima dobivenim u prethodnim studijama, gdje su autori objasnili trizmus kao zaštitni spazam mišića, koji sprečava mišićnu ekstenziju kada se aktiviraju receptori za bol (202, 203). Iz navedenog proizlazi i pretpostvaka da bi se kontrolom i liječenjem boli mogla uspješno kontrolirati i ograničeno otvaranja usta, trizmus.

Trizmus, kao komplikacija operativnog uklanjanja donjih trećih molara je obično osim s boli povezan i s probadanjem iglom prilikom anesteziranja medijalnog pterigoidnog mišića, odizanjem mukoperiostalnog režnja preko vanjske oblique, separacijom zuba te količinom uklonjene kosti (27, 110, 202, 203).

Trenutno nema ujednačenog i definiranog protokola za sprječavanje i liječenje trizmusa nastalog kao posljedica alveotomije umnjaka. Agarwal i suradnicu (204) su objavili da upotreba ibuprofena od 400 mg daje dobre rezultate u smanjivanju i sprječavanju trizmusa u usporedbi s aceklofenakom. Isto su potvrdili Similarly Jain i suradnici (205). Pozitivne rezultate su u svom istraživanju dobili i De Menezes i Cury sa suradnicima (206) gdje su pacijenti uzimali nimesulidin, te Bjornsson i suradnici koji su u svom istraživanju koristili ketoprofen (207). Oba su istraživanja dokazali da upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova rezultira značajnom redukcijom otekline i trizmusa nakon operativnog uklanjanja trećih molara. Selimović i suradnici su s kombinacijom metilprednisolona i meloksikama dobili pozitivne rezultate, te je uz navedenu kombinaciju lijekova ograničenje otvaranja usta bilo značajno manje izraženo (208).

Lopez i suradnici su uspoređivali efikasnost kortikosteroida, metilprednizona i nesteroidnih protuupalnih lijekova diklofenaka u terapiji trizmusa nakon kirurškog uklanjanja trećih molara, ali bez dobivenih statistički značajne razlike između navedenih skupina (209), dok je Buyukkurt sa suradnicima dobio značajan manji stupanj trizmusa u pacijenta koji su koristili kombinaciju prednizolon i diklofenak (210).

Oteklina nakon operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara je jedna od najupečatljivijih postoperativnih komplikacija, koja je uzrokovana traumom tkiva i posljedičnom hiperemijom,

vazodilatacijom, povećanom produkcijom vazoaktivnih čimbenika, pojačanom permeabilnosti stijenki krvnih žila, što dovodi do akumulacije tekućine u unutarstaničnim i međustaničnim prostorima (211).

Najčešće korištene metode u terapiji i sprječavanju otekline nakon operativnog uklanjanja donjih trećih molara su krioterapija (terapija hlađenjem) ili omogućavanje cijeljenja rane per secundam (tehnikе sekundarnog šivanja) sa ili bez postavljanja gumene drenaže, dok su najčešći farmakološki agensi korišteni u prevenciji i liječenju postoperativne otekline kortikosteroidi, sami ili u kombinaciji s antibioticima i analgeticima. U svim navedenim studijima se uz kontrolu otekline uspješno samnjio stupanj postoperativne boli (116, 117, 131, 211, 212).

Potencijalni učinak magnezija na oteklinu se može prepisati njegovim protuupalnim karakteristikama. Utjecaj magnezija na upalu nije dovoljno istražen, ali u pojedinim znanstvenim publikacijama se navedeno potvrđuje djelovanjem magnezija na reduciranje otpuštanja upalnih medijatora poput tromboksana, histamina i leukotriene (158, 213, 214). Osim toga, moguće djelovanje na upalu i oteklinu se temelji na činjenici da magnezij smanjuje koncentraciju unutarstaničnog kalcija što neposredno uzrokuje inhibiciju djelovanja fagocita, aktivnosti leukocita (215) i stvaranje slobodnih radikala (216). Također su novija istraživanja dokazala da magnezij ima ključnu ulogu u regulaciji nuklearnog faktora NF- κ B, koji je faktor transkripcije uključen u regulaciju ključnih koraka imunoloških i upalnih odgovora kroz regulaciju genske ekspresije velikog broja citokina i drugih gena imunološkog odgovora (214). Pojedina ispitivanja su dokazala obrnutu povezanost između unosa magnezija i nekih upalnih markera, uključujući visoko osjetljivi CRP i IL-6 te fibrinogen (214, 217-223).

Kronični nedostatak magnezija može uzrokovati i stvaranje metaboličkog sindroma, jer upala inducirana nedostatkom magnezija dovodi do pro-aterogenih promjena u metabolizmu lipoproteina, disfunkciji endotela, trombozi i hipertenziji (214).

Rezultati utjecaja peroralno uzetog magnezija na oteklinu pokazali su smanjenje stupnja otekline samo u skupini tableta. Naime, pacijenti koji su uzimali placebo tablete su imali statistički značajno izraženiji stupanj otekline prvi ($P = 0,050$) i treći postoperativni dan ($P = 0,006$) u usporedbi kad su uzimali magnezij tablete nakon operativnog zahvata uklanjanja trećeg molara (Tablica 8). Iako je oteklina drugi postoperativni dan u skupini tableta, te prvi, drugi i treći dan u skupini pastila bila manja kad su ispitanici koristili magnezij, navedeno nije bilo statistički značajno (Tablica 8).

Za razliku od istraživanja koja su zbog veće kirurške traume te duže manipulacije tkivima dokazali povezanost trajanja operativnog zahvata i postoperativnih komplikacija, posebno stupnja otekline i boli (18, 96, 107, 125), u ovoj studiji nije pronađena statistički značajna korelacija između navedenih parametara (Tablica 9 i 11). Razlog ovih rezultata se može obasniti činjenicom da su svi kirurški uklonjeni mandibularni treći molari pripadali Parant 3 stupnju težine alveotomije, zbog čega su i operativni zahvati trajali vremenski približno jednako, s prosječnom dužinom od samo $20,46 \pm 6,48$ minuta, te nije uočena statistički značajna razlika u trajanju alveotomije kod istih pacijenata ($P = 0,813$ za skupinu tableta), ($P = 0,873$ za skupinu pastilu).

Za razliku od otekline i boli, unatoč približno jednakom trajanju svih zahvata, trajanjem alveotomije uočena je blaga negativna statistički značajna korelaciju s mogućnošću otvaranja usta drugi ($r = -0,196$, $P = 0,013$) i treći ($r = -0,180$, $P = 0,023$) dan nakon zahvata (Tablica 11).

Povezanost boli i otekline najbolje objašnjava činjenica, da se kontrolom otekline u brojnim istraživanjima uspjelo kontrolirati te smanjiti intenzitet boli (224). Jednaki rezultati su dobiveni i u ovom istraživanju, gdje je dokazano da su oni ispitanici koji su imali izraženiji stupanj otekline drugi ($r=0,261, P=0,001$) i treći ($r=0,367, P\leq 0,001$) postoperativni dan subjektivno osjećali jači intenzitet boli (Tablica 12).

U ovom istraživanju dobivena je negativna korelacija između stupnja otekline i mogućnosti otvaranja usta za sva tri ispitivana dana ($r=-0,236, P=0,003$ za prvi dan, $r=-0,282, P\leq 0,001$ za drugi dan, $R=-0,315, P\leq 0,001$ za treći dan) (Tablica 12).

Stariji pacijenti mogu biti podložniji komplikacijama nakon operativnih zahvata (93, 95, 129, 130) vjerojatno zbog slabijeg potencijala cijeljenja, gušće i manje elastične kosti te završenog rasta korijena te očekivano težeg operativnog zahvata (123, 129, 130). Neki su istraživači utvrdili povezanost starosti i boli (93, 123, 130), ali postoje i studije koje navedeno odbacuju (19, 102). Grossi et al. (131) su uočili povezanost strijih od 23 godine na stupanj trizmusa i boli. U provedenom istraživanju jednako kao i u studiji Benediktsdóttir i suradnici. (102) između dobi i otvaranja usta te boli nije uočena nikakava statistički značajna povezanost.

Starost u kojoj je pacijent operiran istaknuto je kao jedan od prediktivnih čimbenika za razvoj većih ili manjih otekline. Unatoč istraživanjima koja pokušavaju pronaći ovaj odnos, još uvijek ne postoji konsenzus o odnosu dobi i stupnju otekline (18, 96, 103, 104, 132). S jedne strane, neki autori tvrde da operacija kod mlađih osoba rezultira manjim poteškoćama u postupku i

posljedično manjom kirurškom traumom i manje izraženom oteklinom (99). S druge strane, postoje autori koji iznose da smanjenje upalnog odgovora i smanjenje elastičnosti limfnog sustava nastaju porastom dobi. Dakle, starije jedinice razvijaju manje edema i imaju manju učinkovitost limfnog sustava (18, 96, 103-105, 132). Pored toga, stariji pacijenti imaju produljen upalni proces i prema tome, sporije smanjenje edema (104).

Koreliranjem dobi i otekline ustanovljena je slaba povezanost između navedenih parametara, u prvom postoperativnom danu ($r = -0,182$, $P = 0,021$) (Tablica 11). Drugog i trećeg postoperativnog dana nije se uočila povezanost dobi i stupnja otekline, suprotno kliničkim studijima koje su proveli Hidemichi Yuasa i suradnici (18), te i Olmedo Gaya i suradnici (132).

Mogući razlog slabe povezanosti i statistički nikakve povezanosti između dobi i očekivanih postoperativnih komplikacija se može objasniti činjenicom da u provedenom istraživanju nije postojala statistički značajna razlika u dobi ispitanika. Unatoč karakteristikama kao što su povećana gustoća kostiju, debljina kostiju i razvijenija mišićna masa kod muškaraca, što bi trebalo uzrokovati jači stupanj postoperativnog oticanje i boli (18, 99), rezultati u našoj studiji, kao i studije Osunde et Saheeb i suradnika (194) nisu pokazali povezanost korelirajući spol s oteklinom i boli.

Za razliku od toga uočen je statistički značajan utjecaj između spola i mogućnosti otvaranja usta za sva tri postoperativna dana. Naime, osobe muškog spola mogle su više otvoriti usta od osoba ženskog spola za sva tri postoperativna ispitivana dana ($\beta = 6,271$, $P < 0,001$ za prvi, $\beta = 54,294$, $P < 0,001$ za drugi i $\beta = 3,713$, $P < 0,001$ za treći dan) (Slika 20).

Ovo istraživanje ima nekoliko limitacija. Zbog tehničkih razloga nismo bili u mogućnosti mjeriti serumske koncentracije magnezija. Nadalje, istraživanje je provedeno na relativno malom uzorku i u samo jednome centru, te bi u budućnosti trebalo provesti multicentrično longitudinalno istraživanje na većem uzorku kako bi se dobili konkluzivniji rezultati.

6. ZAKLJUČCI

ZAKLJUČCI

Uzimanje magnezij citrata preoperativno i do trećega postoperativnoga dana, u ukupnoj dozi od 1600 mg, rezultiralo je pozitivnim učincima na postoperativni oporavak pacijenta

1. Peroralni magnezij citrat u obliku tableta značajno smanjuje intenzitet boli na VAS ljestvici za sva ispitivana vremena: 2, 4, 6, 12, 24, 48, 72 sata.
2. Peroralno ordiniran magnezij citrat u obliku pastila značajno smanjuje intenzitet boli na VAS ljestvici, 12, 24, 48 i 72 sata postoperativno.
3. Peroralni magnezij citrat nema utjecaja na početak djelovanja i trajanje provodne anestezije donjega alveolarnoga živca, bilo da je korišten u obliku pastila ili tableta.
4. Uzimanje magnezij citrat tableta prolongira vrijeme kad su pacijenti konzumirali prvi analgetik u odnosu na uzimanje placebo tableta. Također je i količina uzetih analgetika značajno manja u pacijenata koji su uzimali magnezij citrat tablete u odnosu na placebo tablete na dan operativnog zahvata te prvoga i trećega postoperativnoga dana.
5. Uzimanje magnezij citrat pastile prolongira uzimanje prvoga analgetika te smanjuje ukupnu količinu uzetih analgetika u odnosu na placebo, ali bez statističke značajnosti.
6. Uzimanje peroralnoga magnezij citrata, bilo u obliku tableta ili pastila značajno utječe na mogućnost otvaranja usta i manje izražen stupanj trizmusa u postoperativnom periodu.
7. Konzumiranje magnezij citrat pastila zbog lokalnoga učinka pokazalo je značajniju razliku u većoj mogućnosti otvaranja usta i manje izraženoga trizmusa postoperativno u usporedbi s magnezijem ordiniranim u obliku tableta.
8. Uzimanje tableta magnezij citrata značajno utječe na smanjivanje postoperativne otekline na dan operativnoga zahvata te prvi i treći postoperativni dan, za razliku od drugoga postoperativnoga dana pri konzumiranju magnezij citrat tableta te svih postoperativnih vremena pri konzumiranju magnezij citrat pastila, kad je otekline također bila manja, ali bez statističke značajnosti.

7. LITERATURA

1. Juodzbaly G, Daugela P. Mandibular third molar impaction: review of literature and a proposal of a classification. *J Oral Maxillofac Res.* 2013;4(2):e1.
2. Miše I. Oralna kirurgija. Zagreb: Jugoslavenska medicinska naklada; 1982.
3. Marciani RD. Third molar removal: an overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2007;19(1):1-13, v.
4. Jokic D, Macan D, Peric B, Tadic M, Biocic J, Danic P, et al. Ambulatory oral surgery: 1-year experience with 11680 patients from Zagreb district, Croatia. *Croat Med J.* 2013;54(1):49-54.
5. Hashemipour MA, Tahmasbi-Arashlow M, Fahimi-Hanzaei F. Incidence of impacted mandibular and maxillary third molars: a radiographic study in a Southeast Iran population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e140-5.
6. Hattab FN, Rawashdeh MA, Fahmy MS. Impaction status of third molars in Jordanian students. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1995;79(1):24-9.
7. Schersten E, Lysell L, Rohlin M. Prevalence of impacted third molars in dental students. *Swed Dent J.* 1989;13(1-2):7-13.
8. Brown LH, Berkman S, Cohen D, Kaplan AL, Rosenberg M. A radiological study of the frequency and distribution of impacted teeth. *J Dent Assoc S Afr.* 1982;37(9):627-30.
9. Fanning EA, Moorrees CF. A comparison of permanent mandibular molar formation in Australian aborigines and Caucasoids. *Arch Oral Biol.* 1969;14(9):999-1006.
10. Haidar Z, Shalhoub SY. The incidence of impacted wisdom teeth in a Saudi community. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986;15(5):569-71.
11. Kramer RM, Williams AC. The incidence of impacted teeth. A survey at Harlem hospital. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1970;29(2):237-41.
12. Quek SL, Tay CK, Tay KH, Toh SL, Lim KC. Pattern of third molar impaction in a Singapore Chinese population: a retrospective radiographic survey. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(5):548-52.
13. Ma'aita J, Alwrikat A. Is the mandibular third molar a risk factor for mandibular angle fracture? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;89(2):143-6.

14. Hupp JR, Ellis III E, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery, St Louis: Mosby Elsevier; 2008
15. Janson G, Putrick LM, Henriques JF, de Freitas MR, Henriques RP. Maxillary third molar position in Class II malocclusions: the effect of treatment with and without maxillary premolar extractions. *Eur J Orthod.* 2006;28(6):573-9.
16. Kim TW, Artun J, Behbehani F, Artese F. Prevalence of third molar impaction in orthodontic patients treated nonextraction and with extraction of 4 premolars. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;123(2):138-45.
17. Garcia Garcia A, Gude Sampedro F, Gandara Rey J, Gallas Torreira M. Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997;55(11):1223-6.
18. Yuasa H, Sugiura M. Clinical postoperative findings after removal of impacted mandibular third molars: prediction of postoperative facial swelling and pain based on preoperative variables. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2004;42(3):209-14.
19. Baqain ZH, Karaky AA, Sawair F, Khraisat A, Duaibis R, Rajab LD. Frequency estimates and risk factors for postoperative morbidity after third molar removal: a prospective cohort study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(11):2276-83.
20. Matijevic M, Uzarevic Z, Gvozdic V, Mikelic VM, Leovic D, Macan D. The influence of surgical experience, type of instructions given to patients and patient sex on postoperative pain intensity following lower wisdom tooth surgery. *Acta Clin Croat.* 2013;52(1):23-8.
21. Coulthard P, Bailey E, Esposito M, Furness S, Renton TF, Worthington HV. Surgical techniques for the removal of mandibular wisdom teeth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(7):CD004345.
22. Bortoluzzi MC, Guollo A, Capella DL. Pain levels after third molar surgical removal: an evaluation of predictive variables. *J Contemp Dent Pract.* 2011;12(4):239-44.
23. Colorado-Bonnin M, Valmaseda-Castellon E, Berini-Aytes L, Gay-Escoda C. Quality of life following lower third molar removal. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(4):343-7.
24. Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(8):1130-7.

25. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontol* 2000. 2008;46:143-64.
26. Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogunlewe MO. Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery. *Head Face Med*. 2005;1:11.
27. McGrath C, Comfort MB, Lo EC, Luo Y. Changes in life quality following third molar surgery--the immediate postoperative period. *Br Dent J*. 2003;194(5):265-8; discussion 1.
28. Haas DA. An update on local anesthetics in dentistry. *J Can Dent Assoc*. 2002;68(9):546-51.
29. Kirksey MA, Haskins SC, Cheng J, Liu SS. Local Anesthetic Peripheral Nerve Block Adjuvants for Prolongation of Analgesia: A Systematic Qualitative Review. *PLoS One*. 2015;10(9):e0137312.
30. Danic P, Salaric I, Macan D. New Findings on Local Tramadol Use in Oral Surgery. *Acta Stomatol Croat*. 2017;51(4):336-44.
31. Konrad M, Schlingmann KP, Gudermann T. Insights into the molecular nature of magnesium homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004;286(4):F599-605.
32. Workinger JL, Doyle RP, Bortz J. Challenges in the Diagnosis of Magnesium Status. *Nutrients*. 2018;10(9).
33. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC)1997.
34. Walker AF, Marakis G, Christie S, Byng M. Mg citrate found more bioavailable than other Mg preparations in a randomised, double-blind study. *Magnes Res*. 2003;16(3):183-91.
35. Wilimzig C, Latz R, Vierling W, Mutschler E, Trnovec T, Nyulassy S. Increase in magnesium plasma level after orally administered trimagnesium dicitrate. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;49(4):317-23.
36. Guerrera MP, Volpe SL, Mao JJ. Therapeutic uses of magnesium. *Am Fam Physician*. 2009;80(2):157-62.

37. Kara H, Sahin N, Uluhan V, Aydogdu T. Magnesium infusion reduces perioperative pain. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19(1):52-6.
38. Na HS, Ryu JH, Do SH. The role of magnesium in pain. In: Vink R, Nechifor M, editors. *Magnesium in the Central Nervous System.* Adelaide (AU)2011.
39. Borazan H, Kececioglu A, Okesli S, Otelcioglu S. Oral magnesium lozenges reduces postoperative sore throat: a randomized, prospective, placebo-controlled study. *Anesthesiology.* 2012;117(3):512-8.
40. Ryu JH, Kang MH, Park KS, Do SH. Effects of magnesium sulphate on intraoperative anaesthetic requirements and postoperative analgesia in gynaecology patients receiving total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2008;100(3):397-403.
41. Schulz-Stubner S, Wettmann G, Reyle-Hahn SM, Rossaint R. Magnesium as part of balanced general anaesthesia with propofol, remifentanyl and mivacurium: a double-blind, randomized prospective study in 50 patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2001;18(11):723-9.
42. Duquesnoy B, Allaert FA, Verdoncq B. Psychosocial and occupational impact of chronic low back pain. *Rev Rhum Engl Ed.* 1998;65(1):33-40.
43. Puljak L, Sapunar D. Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli. *Medicus.* 2014;23(1):7-13.
44. Wardhan R, Chelly J. Recent advances in acute pain management: understanding the mechanisms of acute pain, the prescription of opioids, and the role of multimodal pain therapy. *F1000Res.* 2017;6:2065.
45. Eisenach JC, DuPen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain.* 1995;61(3):391-9.
46. Jukić M, Majerić Kogler V, Fingler M i suradnici. *Bol- uzroci i liječenje.* Zagreb: Medicinska naklada. 2011.
47. Kim KH, Seo HJ, Abdi S, Huh B. All about pain pharmacology: what pain physicians should know. *Korean J Pain.* 2020;33(2):108-20.
48. Edition F. Pain disorder. *Diagnostic and statistical manual of: DSMIV-TR.* 4th ed, text revision. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2000:498–503

49. Andy OJ. A brainstem "mini-discharge" syndrome (anesthesia dolorosa). *Pavlov J Biol Sci.* 1987;22(4):132-44.
50. Lipton SA. NMDA receptors, glial cells, and clinical medicine. *Neuron.* 2006;50(1):9-11.
51. Maeng S, Zarate CA, Jr. The role of glutamate in mood disorders: results from the ketamine in major depression study and the presumed cellular mechanism underlying its antidepressant effects. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(6):467-74.
52. Vyklicky V, Korinek M, Smejkalova T, Balik A, Krausova B, Kaniakova M, et al. Structure, function, and pharmacology of NMDA receptor channels. *Physiol Res.* 2014;63 Suppl 1:S191-203.
53. Cull-Candy S, Brickley S, Farrant M. NMDA receptor subunits: diversity, development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11(3):327-35.
54. Grahek N. *Feeling pain and being in pain.* London: A Bradford Book, The MIT press. 2007
55. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci.* 2003;26(6):303-7.
56. Dostrovsky JO. Role of thalamus in pain. *Prog Brain Res.* 2000;129:245-57.
57. Fink R. Pain assessment: the cornerstone to optimal pain management. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2000;13(3):236-9.
58. Coll AM, Ameen JR, Mead D. Postoperative pain assessment tools in day surgery: literature review. *J Adv Nurs.* 2004;46(2):124-33.
59. Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain.* 1975;1(4):379-84.
60. Briggs M, Dean KL. A qualitative analysis of the nursing documentation of post-operative pain management. *J Clin Nurs.* 1998;7(2):155-63.
61. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade

Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11:S240-52.

62. Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*. 1974;2(7889):1127-31.

63. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173-83.

64. Ferreira-Valente MA, Pais-Ribeiro JL, Jensen MP. Validity of four pain intensity rating scales. *Pain*. 2011;152(10):2399-404.

65. Hjermstad MJ, Fayers PM, Haugen DF, Caraceni A, Hanks GW, Loge JH, et al. Studies comparing Numerical Rating Scales, Verbal Rating Scales, and Visual Analogue Scales for assessment of pain intensity in adults: a systematic literature review. *J Pain Symptom Manage*. 2011;41(6):1073-93.

66. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005;14(7):798-804.

67. Majerić Kogler V, Frković V, Kvolik S, Perković M, Kopic D, Pavičić Perković S, et al. Smjernice za liječenje akutne boli. *Glasilo HDBL-a (Hrvatskog društva za liječenje boli) BOL*. 2013. Dostupno na: <http://www.hdlb.org/publikacije/smjernice-za-lijecenjeakutne-boli/> Datum pristupa: 19.07.2020.

68. Craig AD. Pain mechanisms: labeled lines versus convergence in central processing. *Annu Rev Neurosci*. 2003;26:1-30.

69. Dubois DD, Pizer ME, Chinnis RJ. Comparison of primary and secondary closure techniques after removal of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg*. 1982;40(10):631-4.

70. Yousef AA, Al-deeb AE. A double-blinded randomised controlled study of the value of sequential intravenous and oral magnesium therapy in patients with chronic low back pain with a neuropathic component. *Anaesthesia*. 2013;68(3):260-6.

71. Bilir A, Gulec S, Erkan A, Ozelik A. Epidural magnesium reduces postoperative analgesic requirement. *Br J Anaesth*. 2007;98(4):519-23.

72. Neugebauer E, Hempel K, Sauerland S, Lempa M, Koch G. [The status of perioperative pain therapy in Germany. Results of a representative, anonymous survey of 1,000 surgical clinic. Pain Study Group]. *Chirurg*. 1998;69(4):461-6.
73. Benhamou D, Berti M, Brodner G, De Andres J, Draisci G, Moreno-Azcoita M, et al. Postoperative Analgesic Therapy Observational Survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 central/southern European countries. *Pain*. 2008;136(1-2):134-41.
74. Dickenson AH, Sullivan AF. Subcutaneous formalin-induced activity of dorsal horn neurones in the rat: differential response to an intrathecal opiate administered pre or post formalin. *Pain*. 1987;30(3):349-60.
75. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg*. 2005;100(3):757-73, table of contents.
76. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*. 1983;306(5944):686-8.
77. Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesth Analg*. 1994;79(4):809-10.
78. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg*. 2011;113(5):1242-53.
79. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2006;19(5):551-5.
80. Mugabure Bujedo B, Tranque Bizueta I, Gonzalez Santos S, Adrian Garde R. [Multimodal approaches to postoperative pain management and convalescence]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(1):29-40.
81. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):588-93.
82. White PF. Multimodal analgesia: its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs*. 2008;9(1):76-82.
83. Buvanendran A, Reuben SS. COX-2 inhibitors in sports medicine: utility and controversy. *Br J Sports Med*. 2006;40(11):895-6.

84. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231(25):232-5.
85. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-32.
86. Mancini F, Landolfi C, Muzio M, Aquilini L, Soldo L, Coletta I, et al. Acetaminophen down-regulates interleukin-1beta-induced nuclear factor-kappaB nuclear translocation in a human astrocytic cell line. *Neurosci Lett.* 2003;353(2):79-82.
87. Cherny NI. Opioid analgesics: comparative features and prescribing guidelines. *Drugs.* 1996;51(5):713-37.
88. Malamed SF. *Handbook of Local Anesthesia.* 6th ed. St. Louis, Missouri: Elsevier
89. Sáez Cuesta Ú, Peñarrocha Diago M, Sanchis Bielsa JM, Gay Escoda C. Estudio del postoperatorio de 100 terceros molares mandibulares incluidos, en relación a la edad, el sexo, el tabaco y la higiene bucal. *RCOE Revista del Consejo General de Colegios de Odontólogos y Estomatólogos de España.* 1999;4:471-475.
90. Penarrocha M, Sanchis JM, Saez U, Gay C, Bagan JV. Oral hygiene and postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2001;92(3):260-4.
91. Larrazabal C, Garcia B, Penarrocha M, Penarrocha M. Influence of oral hygiene and smoking on pain and swelling after surgical extraction of impacted mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(1):43-6.
92. Meechan JG, Macgregor ID, Rogers SN, Hobson RS, Bate JP, Dennison M. The effect of smoking on immediate post-extraction socket filling with blood and on the incidence of painful socket. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1988;26(5):402-9.
93. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;77(4):341-3.
94. Heng CK, Badner VM, Clemens DL, Mercer LT, Mercer DW. The relationship of cigarette smoking to postoperative complications from dental extractions among female inmates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(6):757-62.

95. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Creminelli L, Santoro F. Assessing postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(5):901-17.
96. de Santana-Santos T, de Souza-Santos A, Martins-Filho PR, da Silva LC, de Oliveira ESED, Gomes AC. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(1):e65-70.
97. Carvalho RW, do Egito Vasconcelos BC. Assessment of factors associated with surgical difficulty during removal of impacted lower third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(11):2714-21.
98. van der Vlis M, Dentino KM, Vervloet B, Padwa BL. Postoperative swelling after orthognathic surgery: a prospective volumetric analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(11):2241-7.
99. Perez-Gonzalez JM, Esparza-Villalpando V, Martinez-Rider R, Noyola-Frias MA, Pozos-Guillen A. Clinical and Radiographic Characteristics as Predictive Factors of Swelling and Trismus after Mandibular Third Molar Surgery: A Longitudinal Approach. *Pain Res Manag.* 2018;2018:7938492.
100. Kantor ED, Lampe JW, Kratz M, White E. Lifestyle factors and inflammation: associations by body mass index. *PLoS One.* 2013;8(7):e67833.
101. Matijevic M, Uzarevic Z, Gvozdic V, Leovic D, Ivanisevic Z, Matijevic-Mikelic V, et al. Does body mass index and position of impacted lower third molar affect the postoperative pain intensity? *Coll Antropol.* 2012;36(4):1279-85.
102. Benediktsdottir IS, Wenzel A, Petersen JK, Hintze H. Mandibular third molar removal: risk indicators for extended operation time, postoperative pain, and complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(4):438-46.
103. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head Face Med.* 2011;7:8.
104. Pogrel MA. What is the effect of timing of removal on the incidence and severity of complications? *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(9 Suppl 1):S37-40.

105. Mobilio N, Vecchiatini R, Vasquez M, Calura G, Catapano S. Effect of flap design and duration of surgery on acute postoperative symptoms and signs after extraction of lower third molars: A randomized prospective study. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017;11(3):156-60.
106. Khattak ZG, Benington PC, Khambay BS, Green L, Walker F, Ayoub AF. An assessment of the quality of care provided to orthognathic surgery patients through a multidisciplinary clinic. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(3):243-7.
107. van Gool AV, Ten Bosch JJ, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Surg*. 1977;6(1):29-37.
108. Cerqueira PR, Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(1):57-61.
109. Arindra, P.K., Indrapradana, A. 2018. Comparison of three flap designs on postoperative complication after third molar surgery. *Intisari Sains Medis* 9(2): 89-94.
110. Balakrishnan G, Narendar R, Kavin T, Venkataraman S, Gokulanathan S. Incidence of Trismus in Transalveolar Extraction of Lower Third Molar. *J Pharm Bioallied Sci*. 2017;9(Suppl 1):S222-S7.
111. Dolanmaz D, Esen A, Isik K, Candirli C. Effect of 2 flap designs on postoperative pain and swelling after impacted third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;116(4):e244-6.
112. Kirk DG, Liston PN, Tong DC, Love RM. Influence of two different flap designs on incidence of pain, swelling, trismus, and alveolar osteitis in the week following third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104(1):e1-6.
113. Sandhu A, Sandhu S, Kaur T. Comparison of two different flap designs in the surgical removal of bilateral impacted mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010;39(11):1091-6.
114. Holland CS, Hindle MO. The influence of closure or dressing of third molar sockets on post-operative swelling and pain. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1984;22(1):65-71.

115. Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(1):52-7.
116. Danda AK, Krishna Tatiparthi M, Narayanan V, Siddareddi A. Influence of primary and secondary closure of surgical wound after impacted mandibular third molar removal on postoperative pain and swelling--a comparative and split mouth study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(2):309-12.
117. Rakprasitkul S, Pairuchvej V. Mandibular third molar surgery with primary closure and tube drain. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997;26(3):187-90.
118. de Brabander EC, Cattaneo G. The effect of surgical drain together with a secondary closure technique on postoperative trismus, swelling and pain after mandibular third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1988;17(2):119-21.
119. Osunde OD, Saheeb BD, Adebola RA. Comparative study of effect of single and multiple suture techniques on inflammatory complications after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011;69(4):971-6.
120. Waite PD, Cherala S. Surgical outcomes for suture-less surgery in 366 impacted third molar patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(4):669-73.
121. Muhonen A, Venta I, Ylipaavalniemi P. Factors predisposing to postoperative complications related to wisdom tooth surgery among university students. *J Am Coll Health.* 1997;46(1):39-42.
122. Bloomer CR. Alveolar osteitis prevention by immediate placement of medicated packing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2000;90(3):282-4.
123. Phillips C, White RP, Jr., Shugars DA, Zhou X. Risk factors associated with prolonged recovery and delayed healing after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(12):1436-48.
124. Halabi D, Escobar J, Munoz C, Uribe S. Logistic regression analysis of risk factors for the development of alveolar osteitis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(5):1040-4.
125. Conrad SM, Blakey GH, Shugars DA, Marciani RD, Phillips C, White RP, Jr. Patients' perception of recovery after third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(11):1288-94; discussion 95-6.

126. Larsen PE. Alveolar osteitis after surgical removal of impacted mandibular third molars. Identification of the patient at risk. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(4):393-7.
127. Jerjes W, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, D'Sa S, et al. Experience versus complication rate in third molar surgery. *Head Face Med.* 2006;2:14.
128. Cassetta M, Bellardini M. How much does experience in guided implant surgery play a role in accuracy? A randomized controlled pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(7):922-30.
129. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(12):1379-89.
130. Precious DS, Mercier P, Payette F. [Risks and benefits of extraction of impacted third molars: A critical review of the literature. 2]. *J Can Dent Assoc.* 1992;58(10):845-52.
131. Grossi GB, Maiorana C, Garramone RA, Borgonovo A, Beretta M, Farronato D, et al. Effect of submucosal injection of dexamethasone on postoperative discomfort after third molar surgery: a prospective study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(11):2218-26.
132. Olmedo-Gaya MV, Vallecillo-Capilla M, Galvez-Mateos R. Relation of patient and surgical variables to postoperative pain and inflammation in the extraction of third molars. *Med Oral.* 2002;7(5):360-9.
133. Osborn TP, Frederickson G, Jr., Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(10):767-9.
134. Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(4):325.
135. Bruce RA, Frederickson GC, Small GS. Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery. *J Am Dent Assoc.* 1980;101(2):240-5.
136. Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1985;23(6):410-8.
137. Fillingim RB. Sex, gender, and pain: women and men really are different. *Curr Rev Pain.* 2000;4(1):24-30.

138. Keefe FJ, Lefebvre JC, Egert JR, Affleck G, Sullivan MJ, Caldwell DS. The relationship of gender to pain, pain behavior, and disability in osteoarthritis patients: the role of catastrophizing. *Pain*. 2000;87(3):325-34.
139. Garcia AG, Grana PM, Sampetro FG, Diago MP, Rey JM. Does oral contraceptive use affect the incidence of complications after extraction of a mandibular third molar? *Br Dent J*. 2003;194(8):453-5; discussion 45.
140. Catellani JE, Harvey S, Erickson SH, Cherkin D. Effect of oral contraceptive cycle on dry socket (localized alveolar osteitis). *J Am Dent Assoc*. 1980;101(5):777-80.
141. MacGregor AJ. The radiological assessment of ectopic lower third molars. *Ann R Coll Surg Engl*. 1979;61(2):107-13.
142. Berge TI, Boe OE. Predictor evaluation of postoperative morbidity after surgical removal of mandibular third molars. *Acta Odontol Scand*. 1994;52(3):162-9.
143. Blaszczyk U, Duda-Chodak A. Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis. *Rocz Panstw Zakl Hig*. 2013;64(3):165-71.
144. Hermes Sales C, Azevedo Nascimento D, Queiroz Medeiros AC, Costa Lima K, Campos Pedrosa LF, Colli C. There is chronic latent magnesium deficiency in apparently healthy university students. *Nutr Hosp*. 2014;30(1):200-4.
145. Schwalfenberg GK, Genus SJ. The Importance of Magnesium in Clinical Healthcare. *Scientifica (Cairo)*. 2017;2017:4179326.
146. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal* 2015;13:4186
147. Narodne novine. Pravilnik o tvarima koje se mogu dodavati hrani i koristiti u proizvodnji hrane te tvarima čije je korištenje u hrani zabranjeno ili ograničeno. Zagreb: Narodne novine br. 160/2013. Dostupno na: https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_12_160_3359.html. Datum pristupa: 8. 9. 2019. .
148. Dube L, Granry JC. The therapeutic use of magnesium in anesthesiology, intensive care and emergency medicine: a review. *Can J Anaesth*. 2003;50(7):732-46.

149. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies), 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. *EFSA Journal* 2015;13:4186. Dostupno na: <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4186>. Datum pristupa: 3. 9. 2019
150. Grober U, Schmidt J, Kisters K. Magnesium in Prevention and Therapy. *Nutrients*. 2015;7(9):8199-226.
151. Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR, Pak CY. Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J Am Coll Nutr*. 1990;9(1):48-55.
152. Vormann J. Magnesium: Nutrition and Homoeostasis. *AIMS Public Health*. 2016;3(2):329-40.
153. Pham PC, Pham PA, Pham SV, Pham PT, Pham PM, Pham PT. Hypomagnesemia: a clinical perspective. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2014;7:219-30.
154. de Baaij JH, Hoenderop JG, Bindels RJ. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015;95(1):1-46.
155. Pisani LF, Filippi E, Vavassori S, Munizio N, Vecchi M, Pastorelli L. Effect of proton pump inhibitors on magnesium balance: is there a link to cardiovascular risk? *Magnes Res*. 2016;29(1):1-10.
156. Dickenson AH. Spinal cord pharmacology of pain. *Br J Anaesth*. 1995;75(2):193-200.
157. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. *Anesth Analg*. 2004;98(5):1385-400, table of contents.
158. Carlton SM, Zhou S, Coggeshall RE. Evidence for the interaction of glutamate and NK1 receptors in the periphery. *Brain Res*. 1998;790(1-2):160-9.
159. Sirvinskas E, Laurinaitis R. [Use of magnesium sulfate in anesthesiology]. *Medicina (Kaunas)*. 2002;38(7):695-8.
160. Kogler J. The analgesic effect of magnesium sulfate in patients undergoing thoracotomy. *Acta Clin Croat*. 2009;48(1):19-26.
161. Petrenko AB, Yamakura T, Baba H, Shimoji K. The role of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors in pain: a review. *Anesth Analg*. 2003;97(4):1108-16.
162. Nechifor M. Magnesium involvement in pain. *Magnes Res*. 2011;24(4):220-2.

163. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology*. 1996;84(2):340-7.
164. Oguzhan N, Gunday I, Turan A. Effect of magnesium sulfate infusion on sevoflurane consumption, hemodynamics, and perioperative opioid consumption in lumbar disc surgery. *J Opioid Manag*. 2008;4(2):105-10.
165. Ryu JH, Sohn IS, Do SH. Controlled hypotension for middle ear surgery: a comparison between remifentanyl and magnesium sulphate. *Br J Anaesth*. 2009;103(4):490-5.
166. Seyhan TO, Tugrul M, Sungur MO, Kayacan S, Telci L, Pembeci K, et al. Effects of three different dose regimens of magnesium on propofol requirements, haemodynamic variables and postoperative pain relief in gynaecological surgery. *Br J Anaesth*. 2006;96(2):247-52.
167. Choi JC, Yoon KB, Um DJ, Kim C, Kim JS, Lee SG. Intravenous magnesium sulfate administration reduces propofol infusion requirements during maintenance of propofol-N₂O anesthesia: part I: comparing propofol requirements according to hemodynamic responses: part II: comparing bispectral index in control and magnesium groups. *Anesthesiology*. 2002;97(5):1137-41.
168. Brill S, Sedgwick PM, Hamann W, Di Vadi PP. Efficacy of intravenous magnesium in neuropathic pain. *Br J Anaesth*. 2002;89(5):711-4.
169. Arumugam S, Sidhom M, Xing A, Holloway L. An online x-ray based position validation system for prostate hypofractionated radiotherapy. *Med Phys*. 2016;43(2):961-74.
170. Albrecht E, Kirkham KR, Liu SS, Brull R. Peri-operative intravenous administration of magnesium sulphate and postoperative pain: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2013;68(1):79-90.
171. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain*. 1991;44(3):293-9.
172. Buvanendran A, McCarthy RJ, Kroin JS, Leong W, Perry P, Tuman KJ. Intrathecal magnesium prolongs fentanyl analgesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2002;95(3):661-6, table of contents.

173. Ozalevli M, Cetin TO, Unlugenc H, Guler T, Isik G. The effect of adding intrathecal magnesium sulphate to bupivacaine-fentanyl spinal anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(10):1514-9.
174. Arcioni R, Palmisani S, Tigano S, Santorsola C, Sauli V, Romano S, et al. Combined intrathecal and epidural magnesium sulfate supplementation of spinal anesthesia to reduce post-operative analgesic requirements: a prospective, randomized, double-blind, controlled trial in patients undergoing major orthopedic surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(4):482-9.
175. Turan A, Memis D, Karamanlioglu B, Guler T, Pamukcu Z. Intravenous regional anesthesia using lidocaine and magnesium. *Anesth Analg.* 2005;100(4):1189-92.
176. Ko SH, Lim HR, Kim DC, Han YJ, Choe H, Song HS. Magnesium sulfate does not reduce postoperative analgesic requirements. *Anesthesiology.* 2001;95(3):640-6.
177. Paech MJ, Magann EF, Doherty DA, Verity LJ, Newnham JP. Does magnesium sulfate reduce the short- and long-term requirements for pain relief after caesarean delivery? A double-blind placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(6):1596-602; discussion 602-3.
178. Tramer MR, Glynn CJ. An evaluation of a single dose of magnesium to supplement analgesia after ambulatory surgery: randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2007;104(6):1374-9, table of contents.
179. Shechter M, Bairey Merz CN, Stuehlinger HG, Slany J, Pachinger O, Rabinowitz B. Effects of oral magnesium therapy on exercise tolerance, exercise-induced chest pain, and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2003;91(5):517-21.
180. Chiu HY, Yeh TH, Huang YC, Chen PY. Effects of Intravenous and Oral Magnesium on Reducing Migraine: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain Physician.* 2016;19(1):E97-112.
181. Kuriyama A, Maeda H, Sun R. Topical application of magnesium to prevent intubation-related sore throat in adult surgical patients: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth.* 2019;66(9):1082-94.
182. Karaaslan K, Yilmaz F, Gulcu N, Sarpkaya A, Colak C, Kocoglu H. The effects of levobupivacaine versus levobupivacaine plus magnesium infiltration on postoperative analgesia and laryngospasm in pediatric tonsillectomy patients. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(5):675-81.

183. Sun J, Wu X, Zhao X, Chen F, Wang W. Pre-emptive peritonsillar infiltration of magnesium sulphate and ropivacaine vs. ropivacaine or magnesium alone for relief of post-adenotonsillectomy pain in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015;79(4):499-503.
184. Mousavi SA, Sadaghiani L, Shahnasari S, Zandian A, Farnell DJJ, Vianna ME. Effect of magnesium sulphate added to lidocaine on inferior alveolar nerve block success in patients with symptoms of irreversible pulpitis: a prospective, randomized clinical trial. *Int Endod J.* 2020;53(2):145-53.
185. Shetty KP, Satish SV, Kilaru KR, Sardar P, Luke AM. Comparison of anesthetic efficacy between lidocaine with and without magnesium sulfate USP 50% for inferior alveolar nerve blocks in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2015;41(4):431-3.
186. Lan QB, Yang C. [Clinical observation of magnesium propylvalerate on treating migraine]. *J Youjiang Medical College for Nationalities* 1998; 21:639-640
187. Maizels M, Blumenfeld A, Burchette R. A combination of riboflavin, magnesium, and feverfew for migraine prophylaxis: A randomized trial. *Headache* 2004; 44:885-890.
188. Yang JD, Yuan RF, Xu XP, Zhang LF. [Randomized double blind controlled trial of magnesium valproate in migraine prophylaxis]. *China J Hospital Pharmacy* 2005; 25:649-651),
189. Peikert A, Wilimzig C, Kohne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. *Cephalalgia.* 1996;16(4):257-63.
190. Tang XY, Lin WZ, Zheng XM, Liu CS. [Observation of effects of nimodipine and magnesium sulfate combination for treating migraine]. *J Qiqihar Medical College* 1998; 19:5-6.
191. Hu CS, Zhou LB. [Observation of clinical effects of magnesium valproate combined with venlafaxine HCl in 54 individual with migraine]. *China Modern Med* 2011; 18:62
192. Chukwunke FN, Oji C, Saheeb DB. A comparative study of the effect of using a rubber drain on postoperative discomfort following lower third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(4):341-4.
193. Hashemi HM, Beshkar M, Aghajani R. The effect of sutureless wound closure on postoperative pain and swelling after impacted mandibular third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(3):256-8.

194. Osunde OD, Saheeb BD. Effect of age, sex and level of surgical difficulty on inflammatory complications after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2015;14(1):7-12.
195. Bondok RS, Abd El-Hady AM. Intra-articular magnesium is effective for postoperative analgesia in arthroscopic knee surgery. *Br J Anaesth.* 2006;97(3):389-92.
196. Ghezel-Ahmadi V, Ghezel-Ahmadi D, Schirren J, Tsapopiorgas C, Beck G, Bolukbas S. Perioperative systemic magnesium sulphate to minimize acute and chronic post-thoracotomy pain: a prospective observational study. *J Thorac Dis.* 2019;11(2):418-26.
197. Vlok R, Melhuish TM, Chong C, Ryan T, White LD. Adjuncts to local anaesthetics in tonsillectomy: a systematic review and meta-analysis. *J Anesth.* 2017;31(4):608-16.
198. Potter JD, Robertson SP, Johnson JD. Magnesium and the regulation of muscle contraction. *Fed Proc.* 1981;40(12):2653-6.
199. Sonna LA, Hirshman CA, Croxton TL. Role of calcium channel blockade in relaxation of tracheal smooth muscle by extracellular Mg²⁺. *Am J Physiol.* 1996;271(2 Pt 1):L251-7.
200. D'Angelo EK, Singer HA, Rembold CM. Magnesium relaxes arterial smooth muscle by decreasing intracellular Ca²⁺ without changing intracellular Mg²⁺. *J Clin Invest.* 1992;89(6):1988-94.
201. Eby GA. Rescue treatment and prevention of asthma using magnesium throat lozenges: Hypothesis for a mouth-lung biologically closed electric circuit. *Med Hypotheses.* 2006;67(5):1136-41.
202. Pathak S, Vashisth S, Mishra S, Singh SP, Sharma S. Grading of Extraction and Its Relationship with Post-operative Pain and Trismus, along with Proposed Grading for Trismus. *J Clin Diagn Res.* 2014;8(6):ZC09-11.
203. Pedersen A. Interrelation of complaints after removal of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Surg.* 1985;14(3):241-4.
204. Agarwal HC, Brookes VJ, Cheldelin VH, Newburgh RW. Formate Oxidation by *Phormia Regina* Larvae. *Comp Biochem Physiol.* 1963;9:153-61.

205. Jain N, Maria A. Randomized double blind comparative study on the efficacy of Ibuprofen and aceclofenac in controlling post-operative sequelae after third molar surgery. *J Maxillofac Oral Surg.* 2011;10(2):118-22.
206. De Menezes SA, Cury PR. Efficacy of nimesulide versus meloxicam in the control of pain, swelling and trismus following extraction of impacted lower third molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010;39(6):580-4.
207. Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Ketoprofen 75 mg qid versus acetaminophen 1000 mg qid for 3 days on swelling, pain, and other postoperative events after third-molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 2003;43(3):305-14.
208. Selimovic E, Ibrahimagic-Seper L, Sisic I, Sivic S, Huseinagic S. Prevention of trismus with different pharmacological therapies after surgical extraction of impacted mandibular third molar. *Med Glas (Zenica).* 2017;14(1):145-51.
209. Lopez Carriches C, Martinez Gonzalez JM, Donado Rodriguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(5):E440-5.
210. Buyukkurt MC, Gungormus M, Kaya O. The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(12):1761-6.
211. Darawade DA, Kumar S, Mehta R, Sharma AR, Reddy GS. In search of a better option: dexamethasone versus methylprednisolone in third molar impaction surgery. *J Int Oral Health.* 2014;6(6):14-7.
212. van der Westhuijzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(3):281-6.
213. Lawand NB, Willis WD, Westlund KN. Excitatory amino acid receptor involvement in peripheral nociceptive transmission in rats. *Eur J Pharmacol.* 1997;324(2-3):169-77.
214. Mazur A, Maier JA, Rock E, Gueux E, Nowacki W, Rayssiguier Y. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implications. *Arch Biochem Biophys.* 2007;458(1):48-56.

215. Libako P, Nowacki W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A. Phagocyte priming by low magnesium status: input to the enhanced inflammatory and oxidative stress responses. *Magnes Res.* 2010;23(1):1-4.
216. Weglicki WB, Phillips TM, Freedman AM, Cassidy MM, Dickens BF. Magnesium-deficiency elevates circulating levels of inflammatory cytokines and endothelin. *Mol Cell Biochem.* 1992;110(2):169-73.
217. King DE, Mainous AG, 3rd, Geesey ME, Woolson RF. Dietary magnesium and C-reactive protein levels. *J Am Coll Nutr.* 2005;24(3):166-71.
218. Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S. Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care.* 2005;28(6):1438-44.
219. Bo S, Durazzo M, Guidi S, Carello M, Sacerdote C, Silli B, et al. Dietary magnesium and fiber intakes and inflammatory and metabolic indicators in middle-aged subjects from a population-based cohort. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(5):1062-9.
220. Song Y, Li TY, van Dam RM, Manson JE, Hu FB. Magnesium intake and plasma concentrations of markers of systemic inflammation and endothelial dysfunction in women. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(4):1068-74.
221. Chacko SA, Song Y, Nathan L, Tinker L, de Boer IH, Tylavsky F, et al. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2010;33(2):304-10.
222. Rayssiguier Y, Mazur A. [Magnesium and inflammation: lessons from animal models]. *Clin Calcium.* 2005;15(2):245-8.
223. Altura BM, Gebrewold A, Zhang A, Altura BT. Low extracellular magnesium ions induce lipid peroxidation and activation of nuclear factor-kappa B in canine cerebral vascular smooth muscle: possible relation to traumatic brain injury and strokes. *Neurosci Lett.* 2003;341(3):189-92.
224. Osunde OD, Adebola RA, Omeje UK. Management of inflammatory complications in third molar surgery: a review of the literature. *Afr Health Sci.* 2011;11(3):530-7.

8. ŽIVOTOPIS

Daniel Jerković, doktor dentalne medicine, specijalist oralne kirurgije, rođen je 10.08.1988. godine u Splitu. Osnovnu školu oca Petra Perice i Srednju školu fra Andrije Kačića Miošića-gimnazija, završava u Makarskoj nakon čega 2007. godine upisuje Studij dentalne medicine, Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Splitu, kojeg završava 2012. godine. Tijekom studija bio je demonstrator na predmetima Stomatološka protetika, Endodoncija i Restaurativna dentalna medicina.

Pod mentorstvom prof. Darka Macana u listopadu 2015. godine započinje specijalizaciju iz oralne kirurgije na Klinici za kirurgiju lica, čeljusti i usta KB Dubrava Zagreb. Tijekom specijalizacije upisuje Poslijediplomski doktorski studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U srpnju 2019. godine polaže specijalistički ispit iz oralne kirurgije te se zapošljava u KBC Split, Odjelu za maksilofacijalnu kirurgiju. U siječnju 2020. godine postaje naslovni asistent na Katedri za oralnu kirurgiju, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu.

Aktivno sudjeluje na brojnim domaćim i međunarodnim kongresima iz područja oralne kirurgije i dentalne implantologije, autor je i koautor članaka objavljenih u stranim i domaćim stručnim časopisima. Dobitnik je nagrade "Primarijus Mikolji" za specijalizanta 2018. godine, u znak priznanja za najbolju prezentaciju rada XIII kongresa Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata i VII. kongresa Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju u Splitu.

Na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu u srpnju 2020. godine je obranio temu doktorskog rada pod nazivom „Utjecaj peroralnog magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju kod operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara“

POPIS OBJAVLJENIH RADOVA

Radovi u Current Contentsu:

1. Tadin A, Gavic L, Jurkovic I, Vidovic N, **Jerkoivic D**, Zeljezic D. Cytogenetic Biomonitoring of Dental Technicians: A Cross-Sectional Study. *J Prosthodont.* 2019;28(2):106-12.
2. Tadin A, Gavic L, Roguljic M, **Jerkoivic D**, Zeljezic D. Nuclear morphological changes in gingival epithelial cells of patients with periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(10): 3749-3757.
3. **Jerkoivic D**, Tadin A, Gavic L, Vladislavic NZ, Grgic N, Macan D. Effect of orally administered magnesium on postoperative pain level and trismus after surgical removal of the lower third molars: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Oral Investig.* 2020;24(12):4649-59.
4. Ivkosic I, Gavic L, **Jerkoivic D**, Macan D, Vladislavic NZ, Galic N, et al. Knowledge and Attitudes about Dental Trauma Among the Students of the University of Split. *Acta Stomatol Croat.* 2020;54(3):302-13.

Radovi objavljeni u casopisima zastupljenim u ostalim međunarodnim citiranim bazama

1. Zuzul I, Andabak Rogulj A, Terlevic D, Pavic, Granic I, Vuletic M, **Jerkoivic D**. The Role Of Ki-67 In Oral Leukoplakia-Review Article: *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences.* 2019;10(2):36-40
2. Mamic M, Manojlović L, **Jerkoivic D**, Uglesic V. Indistinctly Synchronous Lung and Base of the Tongue Adenocarcinoma: Case Report and Discussion of Possible Patterns of Disease Development. *Rad CASA - Medical Sciences.* 2020;543(50-51):73-74

Ostali radovi

1. Gović T, **Jerkoivic D**, Tadin A. Lokalni anestetici u dentalnoj medicini. *DentiSt.* 2016;5(1):44-48.
2. **Jerkoivic D**, Tadin A. Prevencija i terapija komplikacija nastalih tijekom ispiranja korijenskog kanala zuba. *DentiSt.* 2012;1(2):12-6.

Kongresna priopćenja:

1. **Jerković D**, Đanić P, Brajdić D, Biočić J, Grgić N, Bajan T, Macan D. Imedijatna implantacija uz primjenu autolognog vezivnog transplantata// Sažetci 7. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora 12.-14.10.2017., Osijek. Acta Stomatol Croat. 2017;51(4):360.
2. Grgić N, Brajdić D, **Jerković D**, Salarić I, Kopic V, Macan D. Imedijatno postavljanje dentalnih implantata u molarnoj regiji donje čeljusti // Sažetci 7. Međunarodnog kongresa Hrvatskoga društva za dentalnu implantologiju Hrvatskoga liječničkog zbora 12.-14.10.2017., Osijek. Acta Stomatol Croat. 2017;51:361.
3. Zorica Vladislavić N, Jurković I, Gavić L, **Jerković D**, Kovačić I, Tadin A. Procjena citogenetskih oštećenja u stanicama oralne sluznice dentalnih tehničara mikronukleus testom. Sažeci 4. Međunarodnog kongresa Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, 2.-3.3.2018., Zagreb . Acta Stomatol Croat. 2018;52(2):167.
4. Madunić D, Gavić L, Kelić M, **Jerković D**, Tadin A Needle sticks injuries among dental students and dentist:: knowledge, attitude and practice, Sažeci 5. Međunarodnog kongresa Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, , 2.-3.3.2018., Zagreb , Acta Stomatol Croat. 2019;53(3):289-90.
5. Radović M, **Jerković D**, Gavić L, Macan D, Srzentić I, Tadin A. Assessment of Dental Implant Genotoxicity in Gingival Cells. Abstracts of 8th International Congress of the Croatian Society of Dental Implantology. Split, 10.-12.10.2019. U: Acta Stomatol Croat. 2019;53(4):401.
6. Biočić J, Rogoznica J, Biočić A, Lončar Rogoznica A, Perić B, **Jerković D**. Implantoprothetic rehabilitation of patients with posttraumatic bone defect in premaxilla. Abstracts of 8th International Congress of the Croatian Society of Dental Implantology of the Croatian Medical Association, Split, 10.-12.10.2019. U: Acta Stomatol Croat 2019 ; 53(4):404

Neobjavljena sudjelovanja na skupovima.

1. Grgić N, **Jerković D**, Đanić P, Brajdić D, Radović N, Muller D, Macan D. Epidermoidna cista gornje čeljusti koja radiološki imitira folikularnu cistu s impaktiranim umnjakom // XIII kongres Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata ; VII kongres Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju HLZ, Split, 11.-13.4.2018.
2. **Jerković D**, Biočić J, Blivajs I, Manojlović S, Perić B. „Kalcificirajući epitelni odontogeni tumor (Pindborgov tumor): prikaz slučaja i diferencijalna dijagnoza“, XII. Kongres Hrvatskog društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata VI. Kongres Hrvatskog društva za oralnu kirurgiju, Osijek, 02.06.-04.06 2016.
3. **Jerković D**, Biočić J, Perić B, Grgić N, Planinić D, Macan D. Idiopatska koštana šupljina čeljusti – prikaz slučaja // XIII kongres Hrvatskoga društva za maksilofacijalnu, plastičnu i rekonstrukcijsku kirurgiju glave i vrata ; VII kongres Hrvatskoga društva za oralnu kirurgiju HLZ, Split, 11.-13.4.2018.

Istraživački obrazac korišten u kliničkom ispitivanju

ISTRAŽIVAČKI OBRAZAC

ISTRAŽIVANJE: „Utjecaj peroralnog magnezija na anesteziju i postoperativnu analgeziju kod operativnog uklanjanja donjeg trećeg molara.“

ISTRAŽIVAČ: Daniel Jerković dr.med.dent.

MENTOR : prof.dr.sc. Darko Macan dr.med.dent.

IME ISPITANIKA _____

Redni broj ispitanika: _____

Dob: _____

Spol: _____

Tjelesna težina: _____

MEDICINSKA ANAMNEZA:

Alergije: _____

Prirodene greške: _____

Kardiovaskularne bolesti: _____

Bolesti središnjeg živčanog sustava: _____

Bolesti probavnog sustava: _____

Bolesti spolnog i urogenitalnog sustava: _____

Trudnoća/dojenje: _____

Bolesti endokrinološkog sustava: _____

Jetrene bolesti : _____

Uzimanje lijekova (kontraceptiva): _____

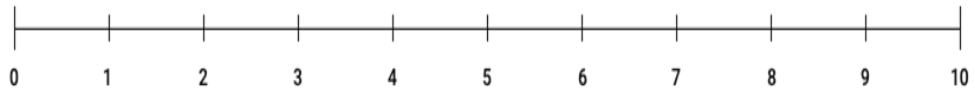
Infektivne bolesti : _____

Krvne bolesti: _____

Jeste li alergični na neki od lijekova iz istraživanja (Magnesium citrat-Solgar, Ubistesin, Neofen)? DA
NE

Raniji oralnokirurški zahvati: DA (koji i kad) _____
NE

Ranije postojanje boli u području u kojem se vrši operativni zahvat (0 BEZ BOLI; 10 NAJJAČA BOL)
(VAS)



Jeste li uzimali kakav lijek protiv bolova? Koji i kada?

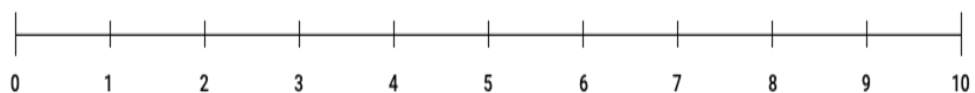
Jeste li bili na nekoj vrsti dijetalne prehrane i kada ?

Indikacije za alveotomiju i stupanj težine alveotomije prema Parant-u.

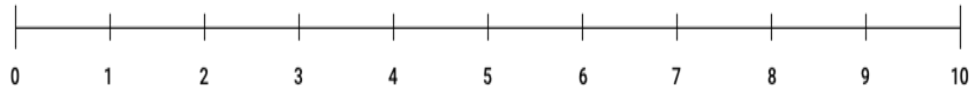
Vrijeme od trenutka aplikacije lok.anestetika do nastupa anestezije (PRIK TEST USNE) u min.;

Vrijeme trajanja alveotomije u min. (u koliko sati): _____

BOL PRILIKOM DAVANJA ANESTEZIJE (0 BEZ BOLI; 10 NAJJAČA BOL) (VAS):



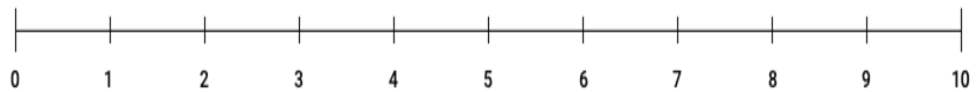
OSOBNI DOŽIVLJAJ OPERACIJE (0 NAJLOŠIJE ISKUSTVO; 10 NAJBOLJE) (VAS):



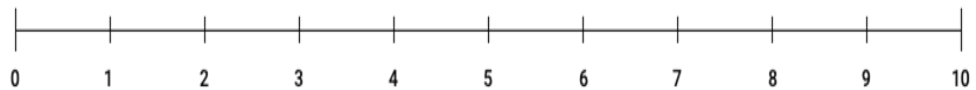
VRIJEME OD TRENUTKA NASTUPA ANESTEZIJE DO TRENUTKA PRESTANKA ANESTEZIJE U MIN.: _____

OSOBNI DOŽIVLJAJ OSJEĆAJA BOLI (VAS skala 0-10 u periodu od 2,4,6,12,24 sata)

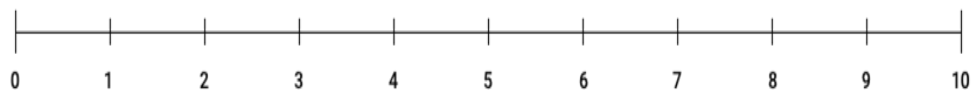
2 sata nakon operacije: (0 bez; 10 najjača):



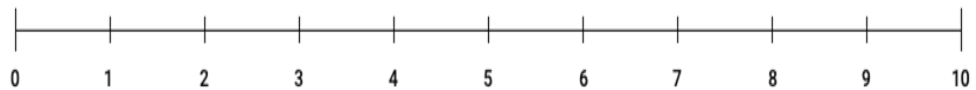
4 sata nakon operacije:



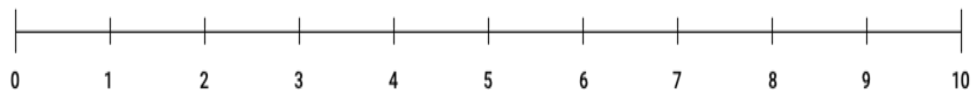
6 sata nakon operacije:



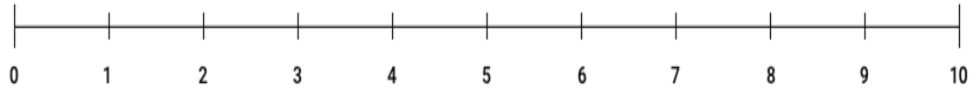
12 sata nakon operacije:



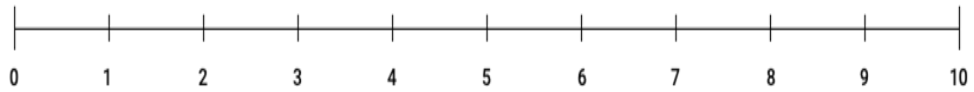
24 sata nakon operacije (1. post.op. dan):



48 sata nakon operacije (2. post. op. dan):



72 sata nakon operacije (3. post. op. dan):



OSOBNI DOŽIVLJAJ OTEKLINE I STUPANJ TRIZMUSA (OGRANIČENO OTVARANJA USTA) SVAKIH 24 SATA U PERIODU OD 3 DANA NAKON OPERACIJE:

Prvi dan nakon operacije (0 bez; 10 najjača):

oteklina

0.nema otekline

- 1.oteklina u usnoj šupljini u području operativnog zahvata
- 2.oteklina van usne šupljine u području operativnog zahvata
- 3.oteklina van usne šupljine, izvan područja operativnog zahvata

trizmus (ograničeno otvaranja usta)



Drugi dan nakon operacije:

oteklina

0.nema otekline

- 1.oteklina u usnoj šupljini u području operativnog zahvata
- 2.oteklina van usne šupljine u području operativnog zahvata
- 3.oteklina van usne šupljine izvan područja operativnog zahvata

trizmus (ograničeno otvaranja usta)



Treći dan nakon operacije:

oteklina

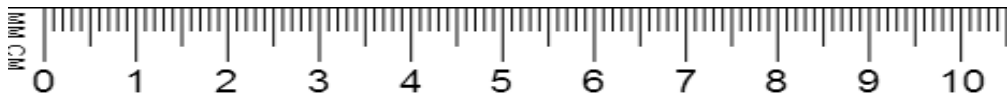
0.nema otekline

1.oteklina u usnoj šupljini u području operativnog zahvata

2.oteklina van usne šupljine u području operativnog zahvata

3.oteklina van usne šupljine, izvan područja operativnog zahvata

trismus (ograničeno otvaranja usta)



Nuspojave (povraćanje, mučnina, vrtoglavica, prtoljive, sotalo):

Trenutak uzimanje prvog analgetika- ibuprofen 400 mg (sat, dan)

UPIŠITE UKUPNU KOLIČINU UZETIH ANALGETIKA ISTI DAN NAKON OPERACIJE, TE SVAKIH 24SATA IDUĆA 3 DANA:

Na dan operacije:

1.postoperativni dan:

2.postoperativni dan:

3.postoperativni dan:

U SLUČAJU POJAVE ALERGIJSKIH REAKCIJA (OSIPA, URTIKA, OTEŽANOG GUTANJA, DISANJA, OTICANJA) ODMAH SE JAVITI LIJEČNIKU !

Preflight Results

Document Overview

Title:
Author: Windows korisnik
Creator: Microsoft® Word 2016
Producer: Microsoft® Word 2016

Preflight Information

Profile: Convert to PDF/A-1b
Version: Qoppa jPDFPreflight v2020R2.01
Date: Jul 6, 2021 3:04:05 AM

Legend: (X) - Can NOT be fixed by PDF/A-1b conversion.
(!X) - Could be fixed by PDF/A-1b conversion. User chose to be warned in PDF/A settings.

Page 1 Results

- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial is not embedded. Font Arial can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial is not embedded. Font Arial can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial is not embedded. Font Arial can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial,Bold is not embedded. Font Arial,Bold can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial is not embedded. Font Arial can not be embedded because: Could not find matching font to embed

