

# Uloga Candide albicans u nastanku periimplantatnih bolesti

---

**Balać, Dora**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**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:127:229713>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-27**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Dora Balać

**ULOGA *CANDIDE ALBICANS* U  
NASTANKU PERIIMPLANTATNIH  
BOLESTI**

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2020.

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

Naziv poslijediplomskoga specijalističkog studija: Dentalna implantologija

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Dragana Gabrić, Zavod za oralnu kirurgiju,  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Tina Mihić, mag. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Natalija Đedović, prof. engleskog jezika

Sastav Povjerenstva za ocjenu i obranu poslijediplomskoga specijalističkog rada:

1. prof.dr.sc. Sanja Šegović
2. izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić
3. doc.dr.sc. Ana Badovinac
4. izv.prof.dr.sc. Vlaho Brailo, zamjena

Datum obrane rada: 11. prosinca 2020.

Rad sadrži: 54 stranice

9 slika

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 specijalističkog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## Sažetak

### ULOGA *CANDIDE ALBICANS* U NASTANKU PERIIMPLANTATNIH BOLESTI

Povećana dostupnost implantoprotetske terapije i proširene indikacije rezultirale su porastom godišnjeg broja ugrađenih implantata. Uslijed toga povećana je prevalencija periimplantatnih bolesti, uzrokovanih brojnim čimbenicima kao što su loša oralna higijena, parodontitis u početnoj anamnezi, neliječeni parodontitis, pušenje, zaostali cement, malokluzija, nepostojanje keratinizirane sluznice te ostali jatrogeni čimbenici. Periimplantatne bolesti primarno su bakterijske infekcije koje se razvijaju iz periimplantatnog biofilma, a jedan je od uzročnika i gljiva *Candida albicans* koja je inače prirodan stanovnik usne šupljine u većeg broja pojedinaca, ali u izmijenjenim uvjetima mijenja svoju virulenciju i postaje patogen. Budući da su periimplantatne bolesti heterogene infekcije, virulencija *Candida albicans* mijenja se uz prisutnost osnovnih patogena infekcije. Njezina prisutnost dokazana je na spoju implantata i protetske suprastrukture, a već je otprije poznato da u većoj mjeri naseljava protetske nadomjestke kao što je totalna proteza. Zasad još nije dovoljno istražena interakcija *Candida albicans* s ostalim parodontopatogenima, međutim postoje naznake da se njezina virulencija mijenja uz prisutnost bakterija, ali da njezina prisutnost nije ključna za razvoj periimplantatnih bolesti. Za kliničare je važno dobro poznavanje etiologije, patogeneze i mikrobiologije periimplantatnih bolesti kako bi znali postaviti dijagnozu i pristupiti ciljanom liječenju.

**Ključne riječi:** periimplantatne bolesti; *Candida albicans*; zubni implantati

## Summary

### THE ROLE OF *CANDIDA ALBICANS* IN THE DEVELOPMENT OF PERI-IMPLANT DISEASES

The increased availability of implant-prosthetic therapy and broader indications have resulted in an increasing number of implants placed annually. This has led to a higher prevalence of peri-implant diseases. They are caused by numerous factors such as poor oral hygiene, history of periodontitis, untreated periodontitis, smoking, residual cementum, malocclusion, absence of keratinized mucosa and other iatrogenic factors. Peri-implant diseases are primarily bacterial infections developing from peri-implant biofilm. However, fungus *Candida albicans* is also one of the causes of peri-implant diseases. Although *Candida albicans* is commonly found in oral cavity of most humans, in disrupted conditions it changes its virulence and becomes pathogenic. Given that peri-implant diseases are various infections, the virulence of *Candida albicans* changes with the presence of primary infectious agents. *Candida albicans* has been proven to exist at the connection of implant to prosthetic superstructure and it has already been known that it resides in prosthetic replacements such as complete dentures. So far, the interaction of *Candida albicans* with other periodontal pathogens has been insufficiently researched; however, there are certain indications that its virulence changes with the presence of bacteria, but its presence is not crucial for the development of peri-implant diseases. It is important for clinicians to have thorough knowledge of the etiology, pathogenesis and microbiology of peri-implant diseases in order to make a diagnosis and administer targeted treatment.

**Keywords:** peri-implant disease; *Candida albicans*; dental implants

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. OSEOINTEGRACIJA .....	4
3. PERIIMPLANTATNE BOLESTI .....	6
3.1. Transmukozni pričvrstak .....	7
3.2. Periimplantatni mukozitis.....	9
3.3. Periimplantitis.....	11
3.4. Retrogradni periimplantitis.....	14
3.5. Rizični faktori za razvoj periimplantatnih bolesti .....	14
3.6. Prevalencija periimplantatnih bolesti .....	16
3.7. Mikrobiologija periimplantatnih bolesti.....	17
4. <i>CANIDA ALBICANS</i> .....	19
4.1. Interakcija <i>Candide albicans</i> s epitelnim stanicama .....	21
4.2. Adherencija <i>Candide albicans</i> na različite umjetne površine .....	23
4.3. Interakcija <i>Candide albicans</i> i bakterija u periimplantatnom biofilmu.....	25
4.4. Terapija.....	27
4.4.1. Protokol A.....	27
4.4.2. Protokol B .....	28
4.4.3. Protokol C .....	28
4.4.4. Protokol D.....	28
5. RASPRAVA.....	32
6. ZAKLJUČAK .....	36
7. LITERATURA.....	38
8. ŽIVOTOPIS .....	53

## **Popis skraćenica**

OB – oralni biofilm

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

PIE – periimplantatni epitel

PISE – periimplantatni sulkusni epitel

OE – oralni epitel

OSE – oralni sulkusni epitel

IBL – interna bazalna lamina

LL – *lat. lamina lucida*

LD – *lat. lamina densa*

KM – keratinizirana mukoza

IL 1 $\beta$  – interleukin 1 $\beta$

TNF  $\alpha$  – faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (*eng. tumor necrosis factor alpha*)

BOP – krvarenje nakon sondiranja (*eng. bleeding on probing*)

PD – dubina sondiranja (*eng. periodontal depth*)

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

AIDS – *eng. Acquired Immunodeficiency Syndrom*

ZrO<sub>2</sub> – cirkonijev dioksid

PEEK – polietereeterketon

PMMA – polimetilmetakrilat

ALS – sekvence slične aglutininu (*eng. agglutinin like sequence*)

GPI – glikozilfosfatidilinozitol

HWP 1 – hifalni zidni protein 1 (*eng. hyphal wall protein 1*)

Co-Cr – kobalt-krom

LS<sub>2</sub> – litijdisilikatna keramika

SAP – aspartil-proteinaza

PL – fosfolipaza

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

CIST – kumulativna interceptivna potporna terapija (*eng. Cumulative Interceptive Supportive Treatment*)

EDTA – etilendiaminotetraoctena kiselina

Er:YAG – erbij: itrij-aluminij-garnet (*engl. Erbium Yttrium Aluminium Garnet*)



## **1. UVOD**

Stomatologija je kao grana medicine u posljednjih dvadesetak godina izuzetno napredovala. Moderna tehnologija, brojna istraživanja i prikupljeno znanje omogućili su velikom broju pacijenata kvalitetnu oralnu rehabilitaciju te iznimno povećanje kvalitete života. Sve više pacijenata odlučuje se za radove poduprte implantatima, bilo fiksne ili mobilne.

Velik dio stomatološke industrije usmjeren je k unapređenju tehnika upotrijebljenih u liječenju pacijenata i dostupnosti uređaja i materijala. Dentalna implantologija jedna je od grana stomatologije koja se razvija velikom brzinom i u svoje sfere sve više uključuje primjenu digitalnih rješenja. Ugradnja implantata omogućila je pacijentima povratak žvačne funkcije, ali i poboljšanje estetike i fonacije.

Velik broj godišnje ugrađenih implantata otvara prostor za razvoj komplikacija. Upale tkiva oko implantata nazivaju se periimplantatnim bolestima. Razlikuju se rane komplikacije, neposredno po ugradnji implantata te prije opterećenja, te kasne komplikacije koje se javljaju nakon što je implantat stavljen u funkciju, odnosno nakon što je na njemu izrađen protetski nadomjestak.

U periimplantatnim bolestima razlikuju se entiteti periimplantatni mukozitis i periimplantitis. To su upale uzrokovane primarno bakterijama iz oralnog biofilma (OB), međutim, mikrobiološkim analizama utvrđena je prisutnost i virusa te gljiva.

Istraživanjem mikrobioloških kultura i DNK analizom utvrđeno je da zdrava i bolesna tkiva oko implantata u najvećoj mjeri naseljavaju slični parodontopatogeni (1).

Međutim, u usporedbi sa zdravim periimplantatnim tkivima, u upalom zahvaćenim tkivima oko implantata pronađeno je 19 vrsta bakterija u većem broju. Primarno su to *Porphyromonas gingivalis* i *Tannerella forsythia* (2). Nadalje, istraživanja su utvrdila da se u periimplantitisom zahvaćenim tkivima mogu pronaći oportunistički patogeni *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* (3, 4), gljivice *Candida albicans*, *Candida boidini*, *Penicillum spp.*, *Rhadorula laryngis*, *Paelicomzces spp.* (3, 5, 6) te virusi humani citomegalovirus i virus Epstein-Barr (7). To ukazuje na heterogenost i kompleksnost upale. U navedenim istraživanja dokazana je prisutnost oportunističkih patogenih gljiva.

*Candida albicans* oportunistički je patogen i čini normalnu floru usne šupljine (8, 9). Njezin rezervoar u ustima većinom je jezik (8), a patogenost dolazi do izražaja u promijenjenim uvjetima, kao na primjer u stanjima smanjene imunosti, u kroničnoj hiperglikemiji, kod ljudi s

navikom pušenja, pri nedostatnoj oralnoj higijeni, u stanjima bezubosti i posljedično tome dugotrajnim nošenjima protetskih radova te pri primjeni antibiotika (9 – 12).

Recentnim istraživanjima utvrđeno je da se u upalnim tkivima oko implantata mogu pronaći povišene razine *Candida albicans* povećane virulencije. Postavlja se pitanje u kojim koncentracijama kolonija *Candida albicans* mora biti prisutna da bi se utjecalo na patogenost i virulenciju (4,13).

Svrha je rada okupiti saznanja iz najnovijih istraživanja te ustanoviti mogući utjecaj *Candida albicans* na razvoj periimplantitisa te moguću modulaciju upalnog odgovora domaćina. Također, cilj je utvrditi moguće interakcije s pojedinim bakterijama koje se pronalaze u stanjima periimplantatne upale. Također, u ovom radu nastojat će se naglasiti uloga gljive *Candida albicans* u etiologiji periimplantatnih upala, promjena njezine virulencije u okruženju pojedinih bakterija periimplantatnog biofima te mogućnosti i ishodi liječenja.

## **2. OSEOINTEGRACIJA**

Po definiciji prof. Albrektssona i sur. iz 1981. godine oseointegracija je izravna i strukturna veza između kosti i površine implantata koji je pod opterećenjem (14).

Proces oseointegracije može se podijeliti u nekoliko faza. U prvoj fazi, neposredno nakon osteotomije i umetanja implantata u kost, navoji implantata ostvaruju bliski kontakt s kosti i to dovodi do stvaranja primarne stabilnosti. Prostor između implantata i kosti omogućuje stvaranje ugruška te nakupljanje eritrocita, neutrofila, monocita/makrofaga koji se nalaze uklopljeni u mrežu fibrina. Potom, nakon četiri dana, krvni se ugrušak zamjenjuje primitivnim granulacijskim tkivom. To tkivo bogato je mezenhimnim stanicama, stanicama izvanstaničnog matriksa, te ga karakterizira faza angiogeneze, odnosno stvaranja novih krvnih žila. Tjedan dana nakon implantacije između implantata i kosti nalazi se nezrelo vezivno tkivo s vrlo malim udjelom upalnih stanica. Započinje stvaranje nezrele kosti bogate stanicama takozvane vlaknaste kosti. Time završava prva faza oseointegracije (15).

Četrnaest dana nakon implantacije nastavlja se proces stvaranja kosti u rani. Kost sada zauzima veći dio prostora i nastavlja sazrijevati tijekom vremena. U prostoru rane dijelovi nove vlaknaste kosti protežu se od matične kosti te počinju doticati titansku površinu implantata. Istodobno se pronalazi i osteoklastična aktivnost primarno one kosti koja je bila u izravnom doticaju s implantatom i koju je implantat izravno pritiskao neposredno nakon osteotomije i implantacije. Upravo je ta kost bila zaslužna za primarnu stabilnost koja sada svakim danom biva sve manja, a počinje se stvarati sekundarna stabilnost koja izravno ovisi o oseointegraciji (15).

Nakon mjesec dana novoformirana se kost mineralizira i širi od područja osteotomije prema implantatu te u toj fazi sloj vlaknaste kosti bogate stanicama u potpunosti prekriva implantat. Središnji dio rane ispunjen je spongiozom koja je puna mezenhimnih stanica te novih krvnih žila (15).

Između 6. i 12. tjedna većina prostora ispunjena je mineraliziranom kosti, a sastoji se od trabekularne i lamelarne kosti ispunjene krvnim žilama, mezenhimnim stanicama i adipocitima. Na histološkim preparatima mogu se uočiti primarni i sekundarni osteoni (15).

### **3. PERIIMPLANTATNE BOLESTI**

### 3.1. Transmukozni pričvrstak

Meka tkiva oko implantata razlikuju se od mekih tkiva na prirodnom zubu. Mukoza koja okružuje implantat nalikuje na spojni epitel na prirodnom zubu, koji se sastoji od triju dijelova: periimplantatni epitel (PIE), periimplantatni sulkusni epitel (PISE) i oralni epitel (OE) (16). Biološka širina kod implantata nešto je veća nego kod zuba i iznosi u prosjeku tri do četiri milimetra (17) (Slika 1).

PIE ima jednaku ulogu kao i spojni epitel. Histološki gledano, sastavljen je od tankog sloja od tri do četiri stanice te sadrži imunoglobuline, neutrofile, limfocite i plazma-stanice u širokom međustaničnom prostoru, a uloga mu je zaštita dubljih prostora od noksi (18). Za razliku od zuba, to tkivo ima manju mogućnost brtvljenja nego spojni epitel zuba. Istraživanje Goulda i sur. (19) utvrdilo je da su stanice PIE-a vezane na titansku površinu na isti način kao što je spojni epitel zuba vezan na prirodan zub. Tu vezu čine hemidezmosomi i interna bazalna lamina (IBL) (LL – *lamina lucida*, LD – *lamina densa* i *sublamina lucida*) (19). Također, istraživanjima je utvrđeno da stanice PIE-a potječu od stanica OE-a (20).

Osim epitelnog pričvrstka oko implantata pronalazi se i vezivni pričvrstak koji čini dio biološke širine implantata. Vezivni pričvrstak prirodnog zuba nalazi se apikalno od spojnog epitela i predstavlja glavnu prepreku za prodor bakterija iz sulkusa u područje alveolarne kosti. Omogućuje snažnu adheziju među posebnim vlaknima parodontalnog ligamenta i cementa. Tu prevladavaju kolagena vlakna tipa III (21).

Vezivni pričvrstak oko implantata nešto je drukčiji. Prevladavaju kolagena vlakna tipa V koja su otporna na kolagenazu. Osnovna je razlika od prirodnog zuba odsutnost parodontalnog ligamenta i cementa. Vlakna vezivnog pričvrstka implantata usmjerena su paralelno s implantatom i nadogradnjom (22). Upravo takva usmjerenost olakšava prodor bakterija u apikalne dijelove i dugoročno uzrokuje horizontalnu resorpciju. Nadalje, opskrba krvlju razlikuje se u vezivnom pričvrstku zuba i implantata. Dok kod zuba opskrba dolazi iz gingivnog spleta, prilježće alveolarne kosti i parodontalnog ligamenta (23), kod implantata opskrba krvlju dolazi samo iz alveolarne kosti (24). Smanjeni protok krvi oko implantata doprinosi smanjenoj otpornosti na vanjske nokse te reduciranu mogućnost upalnog odgovora uzrokovanog bakterijskom invazijom. Također, zbog smanjene prokrvljenosti upalni produkti teže se otplavljaju dalje u krvotok i time tkiva oko implantata predstavljaju osjetljivo područje sklonije upali (23).

Keratinizirana mukoza (KM) jest mastikatorna sluznica koja priliježe uz protetsku suprastrukturu na implantatu. Obuhvaća prostor od ruba gingive uz nadogradnju do mukogingivne granice, granice s oralnom sluznicom. To je nepomični dio sluznice, a sastoji se od *lamine proprije* u kojoj većinom prevladavaju kolagena vlakna tipa I i III te je prekrivena ortokeratiniziranim pločastim epitelom. Smatra se da zbog resorpcije kosti uslijed vađenja zuba dolazi do stanjivanja sloja keratinizirane mukoze (25).

I dalje nije usuglašeno mišljenje ni potvrđena činjenica o postojanju minimalne debljine KM-a oko implantata, potrebne za dugoročno očuvanje zdravlja oko implantata. Međutim, neka istraživanja pokazuju da zona KM-a manja od dva milimetra dovodi do povećanog nakupljanja plaka, otežanog čišćenja te naposljetku češćeg nastanka periimplantatne upale (26–30).



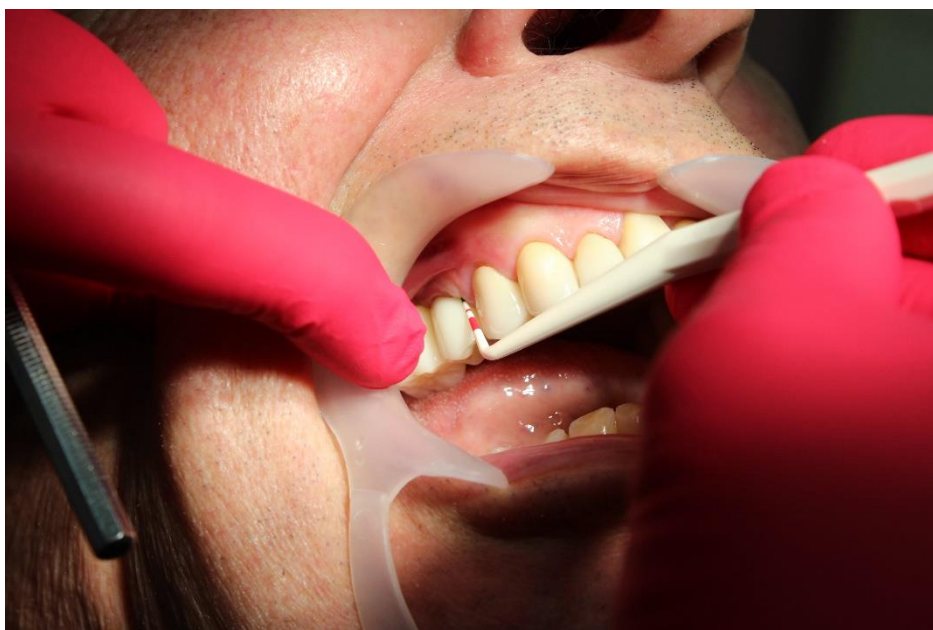
Slika 1. Biološka širina implantata.



### **3.2. Periimplantatni mukozitis**

Periimplantatni mukozitis je upalno stanje koje prethodi periimplantitisu, a kao klinički entitet slični gingivitisu. Za dijagnostiku periimplantatnog mukozitisa potrebno je imati dobro dokumentirane dubine sondiranja neposredno nakon postavljanja protetske suprastrukture (Slika 2.) te radiološku snimku snimljenu neposredno nakon postavljanja protetskog rada. Za dijagnostiku je potreban vizualan klinički pregled kojim se mogu dokazati znakovi upale, a to su povećano crvenilo tkiva, otečenost tkiva više nego na zdravim mjestima, nepostojanje zdrave čvrste gingive koja pranja uz implantatnu nadogradnju te povećano krvarenje nakon sondiranja (31). Tu je potreban oprez jer se krvarenje može izazvati već malo jačim sondiranjem, s obzirom na to da parodontalna sonda vrlo lako i bez otpora prolazi apikalno od sulkusa. Smatra se da je pravo krvarenje onda kada se nakon sondiranja stvori linija ili kapljica krvi na mjestu prodora sonde te kad postoje klinički vidljivi znakovi upale (31). Nadalje, mogu se izmjeriti povećane dubine sondiranja, ali također uzimajući u obzir nastale pseudodžepove. U bitnu razliku od periimplantitisa uključeno je nepostojanje gubitka kosti. Drugim riječima, gubitak kosti ne bi trebao biti veći od milimetra od početne situacije u kojoj postoji faza remodelacije nakon inicijalnog cijeljenja i protetskog opterećenja implantata (31).

Također, tijekom kliničkog pregleda valja uzeti u obzir i neka patološka stanja koja nisu periimplantatne etiologije, a to su moguće druge bolesti kao što su primarni planocelularni karcinom, metastatska bolest te gigantocelularni granulom i piogeni granulom (32).



Slika 2. Sondiranje implantata plastičnom parodontalnom sondom.

### 3.3. Periimplantitis

Kriteriji za dijagnostiku periimplantitisa (Slika 3.) uključuju sve navedene simptome periimplantatnog mukozitisa te uz to uključuju dokazani gubitak kosti veći od tri milimetra. Također, vrlo se često oko takvih implantata pronalazi supuracija. Dubina sondiranja povećana je i u tom slučaju važno je imati vrijednosti izmjerene na početku protetskog opterećenja. Nadalje, kriteriji uključuju povećanu dubinu sondiranja veću od šest milimetara s profuznim krvarenjem (31).

Za potvrđnu dijagnozu periimplantitisa potrebno je imati radiološku snimku (Slika 4. i 5.). Sadašnji protokoli nalažu izradu radiološke snimke neposredno nakon stavljanja protetske nadogradnje i pričvršćivanja moment-ključem. Na taj način postoji dokaz o početnoj razini kosti te se naknadno može uspoređivati s radiološkim snimkama na kontrolnim pregledima. Smatra se da je gubitak kosti do dvaju milimetara uzrokovan fiziološkom pregradnjom kosti u prvoj godini nakon stavljanja protetskog rada poduprtog implantatima u funkciji (31). Sve situacije u kojima se pronalazi gubitak kosti veći od dvaju milimetara, a popraćene su i prethodno navedenim simptomima, potrebno je dobro klinički analizirati te postaviti dijagnozu (31).

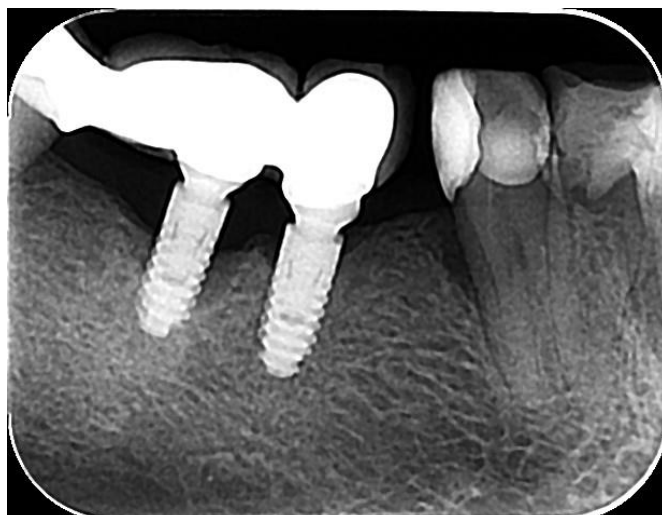
Osim kliničkih i radioloških parametara, dva sistematska pregledna rada pokazuju razine specifičnih proupalnih i antiupalnih citokina (32,33). Pronađene su veće koncentracije proupalnih citokina u periimplantatnoj sulkusna tekućini. Izmjerene koncentracije interleukina  $1\beta$  (IL- $1\beta$ ) i tumorskoga nekrotizirajućeg faktora  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) bile su znatno povećane u periimplantitisu u usporedbi sa zdravim periimplantatnim tkivom (32, 33). Međutim, u usporedbi sa stanjem periimplantatnog mukozitisa, razine IL- $1\beta$  nisu bile značajno povećane (34). Također, u istraživanje su bili uključeni i citokini kao što su IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 i IL-17. Zaključak je bio da su generalno porasle razine svih navedenih citokina u progresiji periimplantitisa (34).

Nadalje, u usporedbi s periimplantatnim mukozitisom, lezije zahvaćene periimplantitisom sadrže više neutrofila i više CD 19+ B limfocita (35). Slično kao i kod parodontitisa, u takvim lezijama dominiraju plazma-stanice i limfociti (35-37) s predominacijom polimorfonuklearnih leukocita i makrofoga (37, 38). Nedavna istraživanja utvrdila su da su lezije nastale progresijom periimplantatnih bolesti (u slučajevima krvarenja nakon sondiranja (BOP) + i PD  $\geq$  7) voluminozno veće nego lezije nastale progresijom parodontitisa (3,5 mm<sup>2</sup> naspram 1,5 mm<sup>2</sup>)

(39-41) te imaju i veći broj upalnih stanica, infiltrata i pojačanu vaskularnu mrežu izvan upalnog infiltrata i lateralno od njega (41). Što se tiče aktivnosti interleukina, imunohistokemijsko istraživanje pokazalo je da je IL-1 $\alpha$  bio dominantni citokin u aktivaciji osteoklastične aktivnosti (42).



Slika 3. Izgled periimplantatnih tkiva zahvaćenih periimplantitisom.



Slika 4. Periimplantitis u posteriornjoj zoni.



Slika 5. Periimplantitis u estetskoj zoni.

### **3.4. Retrogradni periimplantitis**

U ponekim slučajevima može se pronaći upala oko apikalnog dijela implantata, s vidljivim kliničkim znakovima upale poput crvenila, oteklina, povećane dubine sondiranja, krvarenja nakon sondiranja, supuracije, fistule i ostalih znakova ili bez njih. Takva dijagnoza postavlja se na temelju radiološke snimke, a kao najčešći uzroci nastanka takve vrste periimplantatnih bolesti navode se perzistentna periapikalna endodontska lezija susjednih zuba (32).

### **3.5. Rizični faktori za razvoj periimplantatnih bolesti**

Saznanja o rizičnim faktorima vrlo su važna jer su bitna za provođenje preventivnih mjera, ranu dijagnostiku te liječenje. U tu svrhu napravljene su brojne studije u vidu preglednih radova i metaanaliza (31,42,43). Kao najčešći faktori rizika navode se parodontitis u početnoj anamnezi, aktivni prisutni parodontitis, pušenje, dijabetes i ostale sistemske bolesti, loša oralna higijena, manjak pričvrstne keratinizirane sluznice, zaostali cement, okluzalno preopterećenje, zaostala titanska prašina te ostali jatrogeni čimbenici.

U dvije desetogodišnje longitudinalne studije utvrđena je povezanost povećane pojavnosti periimplantatnih bolesti i parodontitisa u početnoj anamnezi (43, 44). U zdravih pacijenata periimplantitis se javio u 6 % slučajeva, a kod pacijenata s parodontitisom u anamnezi javio se u 29 % slučajeva (44). Rocuzzo i sur. (45,46) u svojim istraživanjima dobili su slične rezultate te su još utvrdili da je kod zdravih pacijenata ishod liječenja periimplantitisa bio bolji. U studiji koja je uključivala 216 pacijenata procjenjivalo se zdravlje periimplantatnih tkiva u razdoblju od 9 i 14 godina nakon implantološke terapije te je utvrđeno da su pacijenti s parodontitisom u početnoj anamnezi imali značajno veći rizik od razvoja periimplantatnih bolesti negoli pacijenti koji nisu imali parodontitis kao početno stanje (46). Po svim navedenim čimbenicima može se utvrditi da je parodontitis u početnoj anamnezi važan faktor rizika za kasniji razvoj periimplantatnih bolesti.

Lindquist i sur. (47) istraživali su pušenje kao rizični faktor te su utvrdili da su pušači sa nedostatnom oralnom higijenom imali tri puta veći gubitak kosti oko implantata nego li nepušači s dobrom higijenom. Međutim, većina istraživanja nije mogla dokazati pušenje kao

samostalan rizični faktor (47–50), odnosno nije pronašla povećanu incidenciju periimplantitisa u populaciji pušača. Zasad se ne znaju razlozi zbog kojih dolazi do rezultata koji nisu jednaki, odnosno ne podudaraju se, vjerojatno zato što se faktor pušenja od studije do studije različito evaluira. Shodno tomu, po sadašnjim saznanjima nema usuglašenog konsenzusa o pušenju kao samostalnom rizičnom faktoru (32).

Što se tiče dijabetesa kao sistemske autoimune bolesti, različita istraživanja pokazala su različite rezultate. Kod dijabetesa melitusa važna je dobra kontrola bolesti, a mjerljivi objektivni parametar razina je glikoziliranog hemoglobina (HbA1c) (51). Tawil i sur.(51) pratili su 45 pacijenata s dijagnozom dijabetesa tijekom 42 mjeseca. Utvrdili su da kod pacijenata koji su imali HbA1c < 7 % nije bilo implantata zahvaćenih periimplantitisom, a kod pacijenata koji su imali HbA1c 7 % – 9 % , šest od 141 implantata bilo je zahvaćeno upalom. Sukladno tomu, dosta studija nije utvrdilo da dijabetes melitus nosi povećan rizik za razvoj periimplantitisa (51, 52). Sukladno navedenim studijama, zasad ne postoji konsenzus oko činjenice je li dijabetes rizičan faktor ili nije (32).

Kontrola plaka smatra se jednim od najvažnijih čimbenika za dugoročan uspjeh implantoprotetske terapije. Brojne studije to su i dokazale. Jedna studija pokazala je da se u razdoblju praćenja od pet godina kod ljudi koji su redovito dolazili na preglede i čišćenje u 18 % slučajeva javljao periimplantitis, a kod ljudi koji nisu redovito dolazili, pojavio se u 44 % slučajeva. To potvrđuje i istraživanje Rocuzzi i sur. (45). Nadalje, još neke studije dokazale su da je loša oralna higijena bila statistički značajan prediktor u razvoju periimplantatnih bolesti (48,52-55). Souza i sur.(56) u svom istraživanju istaknuli su važnost keratinizirane pričvrstne sluznice oko implantata. Utvrdili su postojanje veće količine plaka i veći BOP te veću nelagodu tijekom čišćenja kod pacijenata kod kojih je sloj keratinizirane sluznice oko implantata bio manji od dvaju milimetara (56). Zaključno, može se reći da postoje čvrsti dokazi o povezanosti loše oralne higijene i periimplantatnih bolesti (32).

Kod implantoprotetskih radova koji se cementiraju na nadogradnje, postoji rizik od prodora cementa u subgingivno područje i njegova zaostajanja. Postoje indicije da zbog nemogućnosti apsolutne kontrole cementa tijekom cementiranja jedan dio cementa prodire u područje transmukoznog pričvrstka (57). Ako se ne očisti i ostane, može postati trajni iritans i uzrokovati upalu. Neka istraživanja govore tome u prilog iako to i dalje ostaje nedovoljno istražen faktor (57-59). Zaključno, smatra se da zaostatni cement predstavlja potencijalni rizik za razvoj periimplantatnih bolesti (32).

Razmatrajući genetiku, rađene su studije o utjecaju različitoga genetskog polimorfizma na pojavnost periimplantitisa, koje su usmjerile su pažnju na potencijalnu povezanost pojavnosti IL-1 s pojavnošću periimplantitisa (60 – 64). Primjerice, Laine i sur. (60) otkrili su značajno višu prevalenciju polimorfizma antagonista IL-1 receptora kod pacijenata s dijagnosticiranim periimplantitisom (60). Može se zaključiti da su potrebne opsežnije i detaljnije studije o različitom genetskom polimorfizmu i njegovu utjecaju u razvoju periimplantitisa (32).

Postoje sumnje da sistemske bolesti mogu pridonijeti većoj pojavnosti periimplantatnih bolesti, međutim zasad nema dovoljno detaljnih i opsežnih istraživanja koja to mogu potvrditi (32).

Nadalje, kao rizični faktori navode se i takozvani jatrogeni faktori, kao što su neadekvatan protetski rad na implantatu, nepravilna pozicija implantata i neadekvatan dizajn protetskog nadomjestka. Svi navedeni čimbenici mogu pridonijeti otežanoj higijeni te pod tom pretpostavkom prethodno navedeni parametri predstavljaju rizik, ali o tome ne postoji konsenzus jer ne postoji dovoljan broj studija koje su to dokazale (32).

Kao još jedan faktor rizika spominje se okluzijsko preopterećenje i opterećenje u lateralnim kretnjama. Zasad postoje oprečni rezultati studija, odnosno nije dokazano da okluzijsko preopterećenje pridonosi razvoju upale (32).

### **3.6. Prevalencija periimplantatnih bolesti**

Podatci temeljeni na studiji Roos-Jansakera i sur. (65) rađenoj na 218 pacijenata i 999 implantata nakon 9-14 godina od funkcije, pokazali su da je prevalencija periimplantatnog mukozitisa bila 18.3%-76.6%, dok je prevalencija periimplantitisa bila 3.7%-28.7. Drugo istraživanje navodi da je prevalencija periimplantatnog mukozitisa 19 – 65%, dok je prevalencija periimplantitisa 1 – 47 % (66). Pojavnost periimplantitisa u prvih pet godina, promatrajući broj ugrađenih implantata iznosi 0 – 3.4%, te 5.8 – 16.9% za razdoblje praćenja od deset godina (67). Zaključno, nakon deset godina periimplantitis se može očekivati na zamjetnom broju implantata. Smatra se da je potrebno pacijenta zvati radi programa održavanja svakih pet do šest mjeseci jer to značajno smanjuje mogućnost razvoja periimplantatnih bolesti (68).



### 3.7. Mikrobiologija periimplantatnih bolesti

Ugradnjom implantata u usnu se šupljinu unose novi mediji, odnosno površina koju će kolonizirati bakterije. Titanska površina ima drukčija svojstva od površine korijena prirodnog zuba i pod tom pretpostavkom očekuje se drukčija prijemčivost za patogene. Površine se suvremenih implantata pjeskare, jetkaju te se na njih nanose različiti premazi, a sve u cilju bolje, brže i kvalitetnije oseintegracije, pa čak i u kompromitiranoj kosti i kosti slabije kvalitete.

Na titansku površinu pričvršćuju se salivarni proteini, peptidi i ostale tvari. Time se stvara pelikula koja slični pelikuli na prirodnim zubima. Pelikula omogućuje stvaranje receptora za adhezine za specifične vrste oralnih bakterija, a to su primarno bakterije roda *Streptococcus*, *Actinomyces* i *Veillonella* (15). To su rani kolonizatori. Razlikuju se aktinomicete: *A. gerencseriae*, *A. israeli*, *A. naeslundii* 1, *A. naeslundii* 2; žuti kompleks: *S. gordonii*, *S. intermedius*, *S. mitis*, *S. oralis*, *S. sanguis*. Također, u rane kolonizatore ubrajaju se i bakterije zelenog kompleksa: *A. actinomycetemcomitans*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga sputigena*, *Eikenella corrodens* te ljubičastog kompleksa: *A. odontolyticus*, *V. parvula*. S vremenom mikrobiološka flora postaje sve složenija. Mogu nastati džepovi koji pohranjuju povećani udio crvenih kompleksnih vrsta (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola*) slično kao i kod zuba (69) i narančastih kompleksnih vrsta (*Prevotella intermedia* i *Fusobacterium nucleatum*) (70).

Istraživanjima je potvrđeno da je bakterija *P. gingivalis* bila najčešći patogen crvenog kompleksa u tkivima zahvaćenim periimplantatnom bolešću (70-73). Nakon toga slijede bakterije *T. forsythia*, *P. intermedia*, *F. nucleatum* i *Parvimonas micra*. U nešto rjeđim slučajevima dokazivane su bakterije *Campylobacter rectus* i *E. corrodens*. Pojedina istraživanja utvrdila su prisutnost gram-negativnih sojeva i bakterije *Staphylococcus aureus* (71, 72).

Također, provedeno je i istraživanje u razlici mikrobiološkog sastava biofilma u periimplantatnim bolestima i parodontitisu. Utvrđeno je da je kumulacija bakterije *P. gingivalis* bila slična u obama slučajevima, a bakterije *P. intermedia*, *C. rectus* i *T. forsythia* bile su češće zastupljene u parodontitisu (72).

Zanimljivo, enteroštapići (74), *P. aeruginosa*, *S. aureus* i *Candida albicans* bili su dokazani u znatnije većim koncentracijama u periimplantitisu nego u parodontitisu, što dalje implicira da bi ti mikroorganizmi mogli pridonijeti neuspjehu implantološke terapije (6).

Istraživanja *in vitro* pokazala su da *P. aeruginosa* (75), *S. aureus* (75) i gljive imaju visoki afinitet prema titanskim površinama. Neki od tih patogena mogu uzrokovati rane postkirurške infekcije (76).

Studija Albertinija i sur. (6) pokazala je visoku prevalenciju pojavnosti navedenih patogena u tkivima zahvaćenima periimplantitisom. U njihovu istraživanju bakterija *Pseudomonas aeruginosa* bila je najzastupljenija. Navedena bakterija pokazuje dosta visoku otpornost i ima velike kapacitete za aktiviranje snažnijih mehanizama vlastite obrane (77).

#### **4. *CANIDA ALBICANS***

*Candida albicans* po prevalenciji je najzastupljenija gljiva u usnoj šupljini. Dio je normalne flore i u normalnim fiziološkim uvjetima ne uzrokuje nikakva patološka stanja ni simptome. Njezina se pojavnost najčešće povezuje s protetskim stomatitisom kod pacijenata nositelja mobilnih proteza (78 – 81). Smatra se da čak do 67 % pacijenata koji imaju mobilni protetski rad imaju infekciju uzrokovanu *Candidom albicans* (79). Nadalje, oralna kandidijaza patološko je stanje koje se najčešće dijagnosticira kod pacijenata koji su imunokompromitirani, kao primjerice bolesnika od AIDS-a, te kod pacijenata koji su na imunosupresivnoj terapiji zbog transplantacije organa (82-84). Najvećim rezervoarima *Candide albicans* u ustima smatra se dorzum jezika (8), međutim pronalazi se i na bukalnoj sluznici, nepcu i u subgingivnim područjima (9). U istraživanju Sanje Matić Petrović i sur. (9) utvrđeno je da je u čak 15.6 % ispitanika *Candida albicans* dokazana samo u subgingivnim područjima, a na jeziku je nisu mogli dokazati. Nadalje, osim što se lako veže na oralnu sluznicu i površinu prirodnih zuba, gljive se također adheriraju na umjetne materijale kao što su titanske površine (85), površine od cirkonijeva dioksida ( $ZrO_2$ ), polietereeterketona (PEEK) (86) i polimetilmetakrilata (PMMA) (87,88).

Uzimajući u obzir sva navedena mjesta u usnoj šupljini na kojima je moguće dokazati *Candidu albicans*, nametnula se i pretpostavka da je se može pronaći u periimplantatnim tkivima, što je i pokazalo istraživanje Alrabiaha i sur. (13) koji su utvrdili značajno višu razinu gljive *Candida albicans* u bolesnim periimplantatnim tkivima negoli u zdravima.

Studije su pokazale da su rizični faktori za naseljavanje *Candide albicans* navika pušenja, stanja kronične hiperglikemije (pacijenti s predijabetesom i *dijabetes melitusom*), bezubost, nošenje proteza i loša oralna higijena (9 – 12, 89). Dakako, sva ta stanja i navike same po sebi nose i rizik za razvoj periimplantatnih bolesti (90 – 92).

#### 4.1. Interakcija *Candida albicans* s epitelnim stanicama

Kao što je već navedeno, *Candida albicans* dio je normalne flore te se može izolirati u području orofarinksa, gastrointestinalnog sustava i u vaginalnim područjima. Kad se poremeti obrambeni sustav domaćina, odnosno kada je kompromitiran imunološki odgovor, dolazi do razvoja patoloških stanja koja se nazivaju kandidijaze. Najgora je komplikacija kandidijaze hematogeno diseminirana kandidijaza (93).

Tijekom kolonizacije *Candida albicans* dolazi u interakciju s epitelnim stanicama. To uključuje procese adherencije na stanice, invazije te razaranje stanica. Adherencija je prva i ključna faza infekcije jer omogućava opstojnost *Candida albicans* na površinama. Upravo zbog toga ti organizmi iskazuju na svojim staničnim površinama različite grupe adhezina te se to razlikuje u oblicima kvasnica i hifa. Jedna grupa adhezina kodirana je sekvencama sličnim aglutininu (*agglutinin-like-sequence*) – ALS genima. Ta grupa gena kodira osam glikozilfosfatidilinositol (GPI) površinskih proteina koji su posrednici u vezivanju na različite supstrate stanica domaćina. Svaki ALS protein ima tri domene: N-terminalnu domenu, centralnu domenu i C-terminalnu domenu. N-domena sadrži područje za vezanje supstrata, centralna domena sastoji se od varijabilnog broja sekvenci, a C-domena bogata je serinom i threoninom (93).

Istraživanja utjecaja ALS gena na adherenciju *Candida albicans* na epitelne stanice utvrdila su da ALS1, ALS3, ALS5, ALS6, ALS7 i ALS9 imaju različitu i povremeno preklapajuću ulogu u adherenciji na supstrat domaćina. ALS1, ALS3 i ALS5 sudjeluju u interakciji s brojnim supstratima domaćina uključujući i epitelne stanice. ALS6 i ALS9 imaju ograničenu ulogu vezivanja na supstrate domaćina i ne vežu se na epitelne stanice domaćina. Uloga gena ALS2 i ALS4 još nije istražena (93).

Dokazano je da delecija gena ALS5, ALS6 i ALS7 sudjeluje u znatnom povišenju adherencije na epitel. Objašnjenje studije moglo bi biti da delecija tih gena uzrokuje promjene u staničnoj membrani epitelnih stanica (93).

Hifalni zidni protein (*hyphal wall protein*) (HWP1) jest GPI protein koji se pojavljuje na staničnoj membrani hife *Candida albicans* i sudjeluje u interakciji s epitelnim stanicama oralnog epitela na jedinstven način. On se veže svojom N terminalnom domenom na staničnu membranu domaćina imitirajući stanične proteine domaćina. Istraživanje Sundstroma i sur. (94) iz 2002. naglašava važnost proteina HWP1 u iskazivanju maksimalne virulencije

tijekom infekcije. Također, nedavno je utvrđeno da se protein HWP1 veže na gene ALS1 i ALS2, čime se hife međusobno povezuju, što svakako doprinosi virulenciji i stvaranju biofilma (94). Nadalje, utvrđeno je postojanje proteina IFF4. Istraživanjima je utvrđeno da je potrebna određena razina ekspresije gena za protein IFF4 za iskazivanje povećane virulencije *Candida albicans* (95,96).

Najvirulentniji oblik *Candida albicans* hifalni je oblik, a hifama kvasnica prodire u stanice. Međutim, kada je u obliku kvasnica, ne može napadati stanice, već se nalazi između njih. Smatra se da postoje dva načina na koje *Candida albicans* može napasti epitelnu stanicu. Jedan je način indukcija endocitoze epitelne stanice koja je potaknuta proteinima na površini hifa *Candida albicans*. Drugi je način aktivan ulazak hifa unutar ili između epitelnih stanica. U usnoj šupljini *Candida albicans* djeluje na oba opisana načina, što nije slučaj u ostalim dijelovima ljudskog organizma (93).

#### 4.2. Adherencija *Candida albicans* na različite umjetne površine

Prvi je važan korak u promatranju patogenosti *Candida albicans* adherencija na površinu domaćina ili površinu protetskog nadomjestka kao što su implantati, proteze i ostale suprastrukture nošene implantatima. Stanice kvasnica pokazale su visok potencijal za adherenciju na umjetne materijale u gotovo istoj mjeri kao i na biološke površine. Ta prijemčivost *Candida albicans* na umjetne površine uvelike ovisi o svojstvima materijala, a to su fizikalna svojstva, poput površinske hrapavosti i površinske napetosti, te kemijska svojstva (97-99). Promatrajući titansku površinu može se donijeti zaključak da je površinska hrapavost važna za razvoj biofilma *in vivo* (98), međutim isto tako naglašeno je da je za prijemčivost *Candida albicans* na titan i na cirkonij važnija površinska napetost (100). Naime, površine stanica mikroorganizama u biofilmu imaju visoku površinsku napetost i s obzirom na to lakše se vežu na površine s visokom površinskom napetošću. Upravo taj podatak bio je pretpostavka da bi se određenim premazima mogla smanjiti površinska napetost i time smanjiti adherencija *Candida albicans* (99). U tom smjeru išlo je istraživanje Villarda i sur. (101) koje je utvrdilo da su se silanizacijom značajno modificirale i titanska i cirkonijska površina te se time potvrdila mogućnost smanjene adherencije *Candida albicans* na silanizirane površine.

Povećana površinska hrapavost pridonosi boljoj i kvalitetnijoj vezi implantata i kosti, ali istodobno stvara predilekcijska mjesta za adherenciju patogena, uključujući i gljive. Može se očekivati da se mikroorganizmi s visokim stupnjem slobodne površinske energije brže i lakše zalijepe na površine s visokim stupnjem površinske energije i obratno (100). Neposredno nakon ugradnje sterilnog implantata u biološki kompleksan medij, a to su kost i okolna tkiva, on postaje prekriven salivarnom pelikulom. Upravo taj događaj bitan je za kasniju adherenciju *Candida albicans*. Dosadašnja istraživanja donose oprečne rezultate o tome povećava li ili smanjuje salivarna pelikula adherenciju kvasnica (98, 102, 103). Zbog poštovanja etičkih načela teško je napraviti opsežna istraživanja *in vivo* o adherenciji kvasnica na implantate i nadogradnje.

Burgers i sur. (100) proučavali su adherenciju *Candida albicans* u *in vitro* uvjetima na četirima različito obrađenim površinama implantata: strojno obrađenom titanskom implantatu, pjeskarenom implantatu, pjeskarenom i najetekanom implantatu te cirkonijskom implantatu. Rezultati su pokazali da cirkonijski keramički implantat, u usporedbi s ostalim trima, nije imao veću otpornost na adherenciju kvasnica te da je, iznenađujuće, pjeskareni implantat imao najmanju adherenciju neovisno o vrsti pelikule koja se na njega primijenila. Time se pokazalo

da površinska hrapavost nema utjecaja na adherenciju kvasnica (100). Također, istraživanjima se nastojao utvrditi utjecaj površinske napetosti na adherenciju *Candida albicans*. Rezultati istraživanja bili su oprečni (102,104). Minagi i sur. (102) dokazali su povećanu adherenciju na površine s visokim stupnjem površinske napetosti, a Klotz i sur. (97) potvrdili su da je adherencija veća na hidrofobnim površinama, odnosno površinama s niskom površinskom napetošću (97). Izvjesno je da će biti potrebna daljnja istraživanja u tom smjeru kako bi se dokazala hipoteza o površinskoj napetosti.

Površina dentalnih implantata neposredno nakon izlaganja oralnim površinama na sebe navlači glikoproteinski omotač u vidu salivarne pelikule (105, 106). Upravo njezina prisutnost utječe na kvalitetu i kvantitetu adherencije kvasnica na supstrat (107). Neke studije pokazale su prisutnost albumina i mucina kao važnih strukturnih komponenata salivarane pelikule (103, 108 – 110), a studija Edgertona i sur. (103) donijela je saznanja o mucinu kao čimbeniku s važnom ulogom u adherenciji *Candida albicans*. Utvrdila se pozitivna korelacija između mucina i adherencije *Candida albicans*.

Tijekom izrade implantoprotetskih radova koriste se i neki drugi materijali osim titana, pa je sukladno tomu važno ustanoviti adherenciju *Candida albicans* na materijale kao što su polimetilmetakrilat (PMMA), polietereeterketon (PEEK), kobalt-krom (Co-Cr), cirkonijev dioksid ( $ZrO_2$ ), litijdisilikatna keramika ( $Li_2Si_2O_7$ ) i nanohibridni kompozit. Istraživanje *in vitro* Eguia i sur. (88) utvrdilo je da se na površinama od titana, kobalt-kroma i cirkonijeva dioksida biofilm stvara u sličnim količinama, ali svejedno puno manjim u usporedbi s količinama biofilma na PMMA površinama i nanohibridnom kompozitu. Oni su također analizirali spojeve među navedenim materijalima te ustanovili da je spoj između cirkonijeva dioksida i litijdisilikatne keramike najmanje prijemčiv za biofilm jer je mogućnost poliranja bila najveća. Dakako, to su istraživanja *in vitro* i bit će potrebne opsežnije studije da bi to potvrdile.

Uzimajući u obzir ostala područja na implantatu na koja se mogu naseliti patogeni, pa tako i *Candida albicans*, danas se zna da je mjesto potencijalnog naseljavanja patogena mjesto veze nadogradnje i implantata. Naime, u tom području, zbog učestalih žvačnih pokreta te prijenosa sile preko nadogradnje na implantat, događaju se mikropomaci i stvara se takozvana peristaltička pumpa koja istiskuje tekućinu u periimplantatni prostor. Studije *in vivo* i *in vitro* dokazale su prisutnost patogena u tim područjima (109,110). U svrhu smanjenja mogućnosti kolonizacije nastoji se utvrditi bi li se moglo ispunjavanjem tih prostora nekakvim materijalom smanjiti kolonizaciju. Upravo jedno takvo istraživanje ispitalo je razlike u kolonizaciji



biofilmom koji sadrži samo *Candidu albicans* i biofilmom koji sadrži *Candidu albicans* i *Enterococcus faecalis*, i to promatrajući implantate s vanjskim heksagonom i Morseovim konusom s grupama u kojima je upotrijebljen materijal za brtvljenje i u kojima nije. Utvrđena je vjerojatnost da materijal za brtvljenje smanjuje infiltraciju navedenih biofilmova. Vanjska heksagonalna veza imala je manju količinu zajedničkog biofilma *Candide albicans* i bakterije *E. faecalis*, neovisno o vremenu inkubacije (111).

#### **4.3. Interakcija *Candide albicans* i bakterija u periimplantatnom biofilmu**

Periimplantatni biofilm, kao i oralni biofilm oko prirodnog zuba, sadrži velik broj različitih vrsta bakterija. Budući da se zna da upravo taj biofilm, ako se ne provodi dobra oralna higijena, uzrokuje nastanak periimplantatnih bolesti, važno je utvrditi interakcije među pojedinim patogenima kako bi se terapijom mogao ciljano inhibirati razvoj kompleksnog biofilma. *Candida albicans*, kao oportunistički patogen, dokazana je u povišenim koncentracijama u tkivima zahvaćanima periimplantatnim bolestima te, pokazalo se, ulazi u interakcije s okolnim bakterijama i tako sudjeluje u promociji upalnog odgovora. Studije (112-114) uglavnom su istraživale interakcije *Candide albicans* s pojedinom bakterijom u vidu studija na dualnim biofilmovima te utvrđivale način na koji *Candida albicans* modulira upalu te mijenja virulenciju. Jasno je da međusobne interakcije utječu na ponašanje svakoga promatranog uzročnika (112). Zbog poštovanja etičkih načela takva su istraživanja većinom *in vitro*. Interakcija *Candide albicans* i bakterije *Streptococcus gordonii* povećava formaciju hifa *Candide albicans* (113). Nadalje, pronađena je kompleksna povezanost i s bakterijom *Streptococcus mutans* koja proizvodi glukan koji se veže na *Candidu albicans*. Pritom kvasnica stvara receptorska mjesta za bakterije, što rezultira povećanjem mase i volumena biofilma (114).

U *in vitro* studiji Janusa i sur. (112) kultivirana je *Candida albicans* i proučavan je njezin utjecaj na uzorcima oralnog biofilma. Utvrdilo se da je u aerobnim uvjetima u kolonijama koje su sadržavale *Candidu albicans* pronađen znatan porast kolonija bakterija roda *Prevotella* i *Fusobacterium*. Također, utvrđeno je da prisutnost gljive utječe na sastav mikrobioma povećavajući broj anaerobnih bakterija u svom sastavu.

Virulencija *Candide albicans* ovisi o sposobnosti adherencije na različite supstrate, proizvodnji hifa, sekreciji hidrolitičkih enzima, invaziji tkiva te aktivaciji upalnog odgovora (115). To je

kontrolirano ekspresijom brojnih gena od kojih su najznačajniji već objašnjeni ALS, HWP, aspartil proteinaza (*aspartyl-proteinase*) (SAP) i fosfolipaza (*phospholipases*) (PL) (116). Također, važno je naglasiti da se razvoj hifa i povećana ekspresija gena može modulirati lokalnim čimbenicima koji uključuju sastav nutrijenata i plinova u samoj okolini gljive (117, 118). Uzgoj *Candida albicans* u kulturi *in vitro* zajedno sa streptokokima u biofilmu dovodi do povećanog stvaranja hifa i povećane ekspresije pojedinih gena virulencije. Kokultivacija *Candida albicans* i streptokoka povećava njihovu međusobnu borbu za hranjivim tvarima, povećava razinu ugljikova dioksida te na taj način mijenja pH u biofilmu. Sve te promjene oblikuju uvjete u kojima dolazi do stvaranja stresnog okruženja i dovode do povećane ekspresije gena ALS3, HWP1, SAP2, SAP6 (119). U aerobnim biofilmovima *Candida albicans* i streptokoka izmjerena je povećana ekspresija gena HWP1 i SAP6, a u anaerobnim biofilmovima istih kombinacija kultura ustanovljena je povećana ekspresija gena ALS3 i SAP2. ALS3 i HWP1 specifični su hifalni adhezini koji su zaslužni za međusobnu adheziju hifa i okolnih bakterija (119). Još je jedan od načina međusobne povezanosti ekspresija ALS3 glikoproteina koji je sastavnica stanične membrane *Candida albicans*, a kojim se ona veže na streptokoke (111, 118). Međutim, potrebna su dodatna istraživanja da bi se to potvrdilo. Nadalje, promatrajući interakciju s bakterijom *P. gingivalis* pronađene su značajno niske ekspresije gena SAP4, ALS3, HWP1, što se povezuje sa smanjenim rastom hifa i smanjenom virulencijom te povećanom ekspresijom gena SAP2 i SAP6 (120). Istraživanjem je utvrđeno da je bakterija *P. gingivalis* uzrokovala smanjenu ekspresiju gena odgovornih za hifalnu proliferaciju (121, 122), što ne govori u prilog razvoju biofilma. Međutim, gledajući biofilm kao vrlo kompleksan sustav u kojemu se nalaze i brojne druge bakterije, vjerojatno interakcija s bakterijom *P. gingivalis* ne dolazi toliko do izražaja.

#### **4.4. Terapija**

Terapija periimplantatnih bolesti može biti kirurška ili nekirurška, a njezin odabir ovisi o težini kliničke slike te o simptomima. Uz navedene simptome i kliničke parametre kliničar se odlučuje za terapiju kojoj je cilj redukcija periimplantatnog džepa, redukcija krvarenja nakon sondiranja (BOP), stabilizacija transmukoznog pričvrstka (Slika 6.) te ponovno uspostavljanje stabilne razine kosti. Posljednje ponekad nije moguće zbog ograničenja augmentacijskih tehnika, međutim važno je zaustaviti progresiju bolesti i zadržati razinu kosti (123,124). Danas su periimplantatne bolesti u porastu te se nameće potreba za izradom protokola za uspješno liječenje, odnosno liječenje s predvidljivim ishodima.

Početak novog tisućljeća uvedena je kumulativna interceptivna potporna terapija (*Cumulative Interceptive Supportive Treatment*) (CIST protokol) (125) koji su danas kliničari uvelike prihvatili. Navedeni protokol predstavlja progresivni algoritam predloženih zahvata koji ovise o težini kliničke slike. Ishod svake faze terapije ovisi o ishodima prethodno provedenih terapija.

##### **4.4.1. Protokol A**

Protokol A uključuje mehaničko čišćenje i trebao bi se provoditi na implantatima na kojima se sondira džep dubine manje od triju milimetara te na kojima se pronalazi plak i/ili kamenac i postoji ili ne postoji krvarenje nakon sondiranja (BOP). Preporuka je uporaba plastičnih kireta, polietereeterketon (PEEK) nastavaka za zvučno i ultrazvučno čišćenje te pjeskarenje s glicerinskim prahom (126).

#### **4.4.2. Protokol B**

Protokol B upotrebljava se za liječenje periimplantatnih lezija, pri čemu se sondira dubina džepa između triju i pet milimetara ili više od pet milimetara bez radiološki dokazanog gubitka kosti. Iako se klorheksidinom koristi u CIST protokolu kao antiseptikom (125), zasad još nije pronađen najuspješniji način dekontaminacije površine implantata (127). Zbog povećane dubine džepa u protokolu B samo mehaničko čišćenje mora biti nadopunjeno antiseptikom. Brojna su sredstva kojima se nastoje ukloniti bakterije: etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA), citrična kiselina, vodikov peroksid, lokani anestetik, cetilpiridin-klorid i tetraciklin. Protokol B uključuje antiseptički tretman klorheksidinom dva puta dnevno u trajanju od tri do četiri tjedna, nakon čega slijedi reevaluacija kliničke slike.

#### **4.4.3. Protokol C**

U protokolu C uključuju se implantati kod kojih je dubina sondiranja veća od pet milimetara, postoji krvarenje nakon sondiranja (BOP) i na radiološkoj je snimci vidljivo smanjenje koštane razine za dva milimetra. Duboke džepove koloniziraju anaerobne gram-negativne bakterije koje zahtijevaju antibiotsku terapiju. Antibiotik se uvodi u posljednjem tjednu liječenja B-faze protokola. Opcije za primjenu sistemskog antibiotika jesu: amoksicilin, metronidazol, klindamicin, amoksicilin s klavulonskom kiselinom, tetraciklin, sulfmetaksazol, trimetoprim i ciprofloksacin ili kombinacija navedenih. Zasad ne postoji konsenzus o preferiranom antibiotiku (128). Također, ispostavilo se da lokalni antibiotski pripravci imaju sličan učinak kao i sistemski dok god ih je moguće zadržati na željenom mjestu. U njih se ubrajaju minociklinske sfere i tetraciklinski lokalni pripravci (126).

#### **4.4.4. Protokol D**

Protokol D namijenjen je ozbiljnim periimplantatnim defektima te uključuje kiruršku terapiju. Upotrebljava se u situacijama u kojima postoji gubitak kosti oko implantata veći od dvaju milimetara, dubina sondiranja veća od pet milimetara te krvarenje nakon sondiranja (BOP). Od kirurških terapija rabe se metode podizanja mukoperiostalnog režnja i debridemant (Slika 7.) , resektivna kirurgija, zatim regenerativne metode s koštanim nadomjesnim materijalima i resorptivnim te neresorptivnim membranama (Slika 8.) (124).

Za liječenje periimplantatnih bolesti upotrebljavaju se i laseri (Slika 9.) koji povišenjem temperature na ciljanom mjestu denaturiraju proteine i uzrokuju smrt stanica mikroorganizama (129). CO<sub>2</sub> laseri i Er:YAG laseri pokazali su se najboljima za tu primjenu jer ne djeluju štetno na tijelo implantata (130).

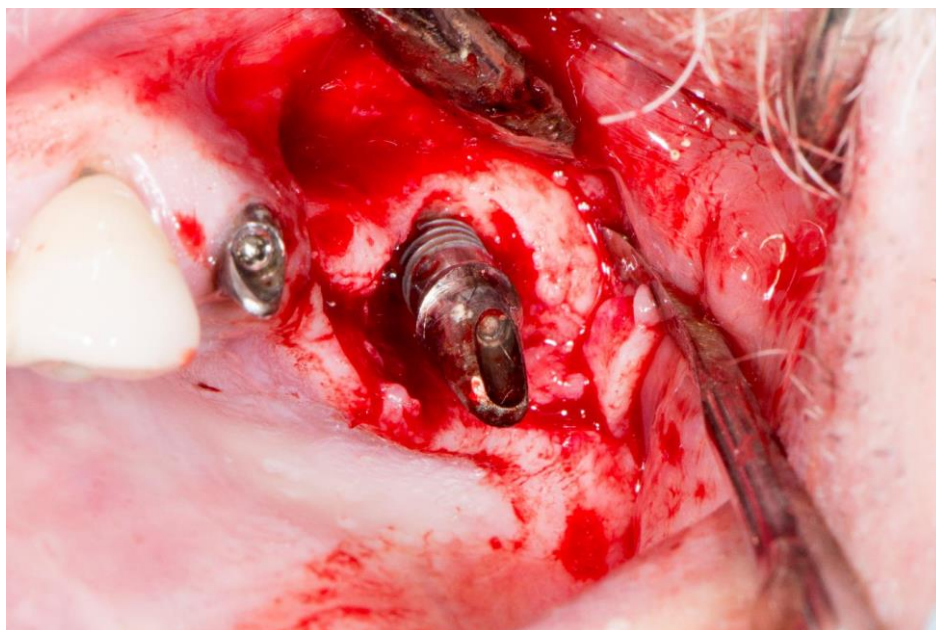
Budući da je cilj liječenja minimalizirati broj štetnih mikroorganizama u periimplantatnom tkivu, neke studije ispitivale su učinkovitost pojedinih kemijskih pripravaka u vidu sprječavanja stvaranja te uklanjanja biofilma periimplantatnih tkiva. Drago i sur. ispitivali su učinak praha za pjeskarenje koji sadrži eritritol i klorheksidin te došli do zaključka da oni pokazuju inhibitorni i mikrobiocidni učinak na sojeve bakterija *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Bacteroides fragilis* i *Candida albicans* u vidu smanjenja prethodno stvorenog biofilma i sprječavanja stvaranja novoga (131).

Burgers i sur. (132) 2012. godine ispitivali su učinak različitih antiseptika na *Candida albicans*, bakterije *Staphylococcus epidermidis* i *Streptococcus sanguis* te donijeli zaključak da je jedino natrijev hipoklorit bio učinkovit protiv svih triju navedenih mikroorganizma, međutim, zbog svoje moguće toksičnosti nije za preporučenu široku upotrebu. Također, utvrdili su da je vodikov peroksid sâm za sebe bio učinkovit protiv *Candida albicans* (132).

Zanimljivu studiju proveli su Verdugo i sur. (133) koji su proučavali rizik superinfekcije u liječenju periimplantitisa empirijski, antibioticima širokog spektra, te su utvrdili da kod imunokompromitiranih i posebno osjetljivih pojedinaca može doći do pojave superinfekcije čiji je jedan od izoliranih uzročnika i gljiva *Candida albicans*. Takvi rezultati pokazuju da bi se trebalo prije propisivanja antibiotske terapije utvrditi o kojim se bakterijama radi te sukladno tomu primijeniti ciljani antibiotik.



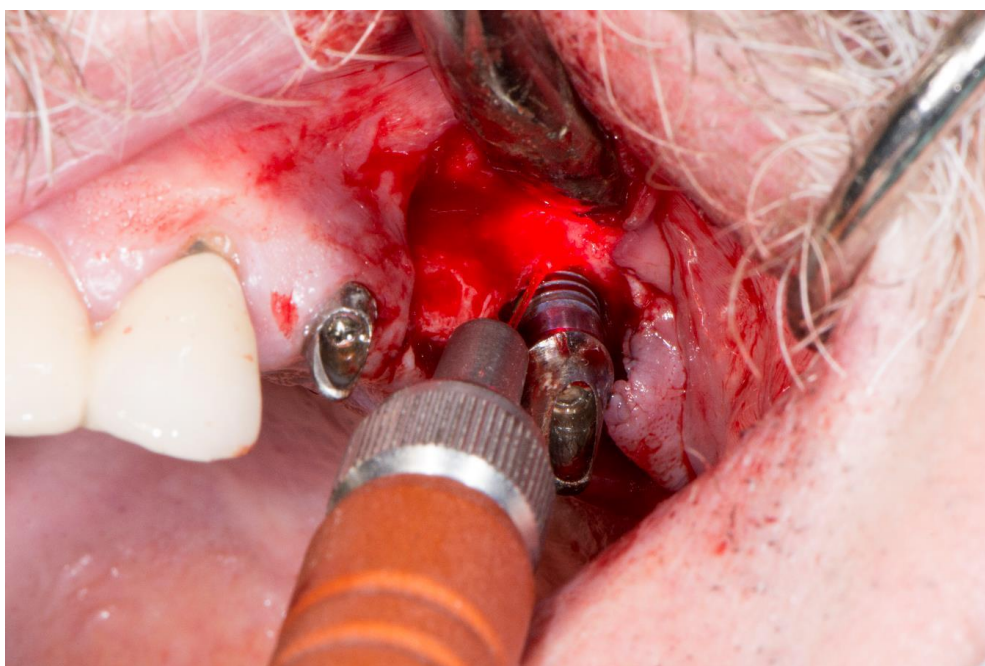
Slika 6. Izgled periimplantatnih tkiva nakon kirurške terapije periimplantitisa.



Slika 7. Kirurška terapija uznapredovalog periimplantitisa. Preuzeto s dopuštenjem autora: Dragana Gabrić.



Slika 8. Terapija periimplantitisa korištenjem ksenogenog koštanog materijala i resorptivne membrane. Preuzeto s dopuštenjem autora: Dragana Gabrić.



Slika 9. Fotodinamska terapija diodnim laserom. Preuzeto s dopuštenjem autora: Dragana Gabrić.

## **5. RASPRAVA**



Mnogobrojni su razlozi gubitka zuba i žvačne funkcije te se danas implantoprotetska terapija nameće kao terapija visokog standarda i brojnih mogućnosti. Cilj je terapije dugotrajnost rada koja se može postići kombinacijom znanja i vještina terapeuta, postavljenjem prave indikacije te motiviranošću i edukacijom pacijenta. Implantati danas bilježe veliku stopu preživljavanja i predstavljaju predvidljivi način terapije. Međutim, ono što je potrebno naglasiti jest činjenica da sve veći broj postavljenih implantata i sve šire indikacije za implantoprotetsku terapiju dovode do veće pojavnosti periimplantatnih bolesti. Svaki terapeut trebao bi imati na umu kako minimalizirati pojavnost periimplantatnih bolesti, a ako i kada se pojave, znati ih dijagnosticirati i adekvatno liječiti. Periimplantatne bolesti nastaju zbog stvaranja oralnog biofilma i upravo kontrola njegova stvaranja glavna je borba kliničara, znanstvenika i proizvođača dentalnih materijala. Svi materijali koji se upotrebljavaju u dentalnoj implantologiji trebaju biti visoko biokompatibilni te imati minimalnu mogućnost adherencije oralnog biofilma i mikroorganizama na svoje površine. Mjesta na kojima započinju periimplantatne bolesti meka su tkiva uz protetsku nadogradnju, veza između protetske nadogradnje i implantata te kost uz rame implantata. Periimplantatni biofilm vrlo je kompleksan medij u kojem se nalazi velik broj različitih bakterija, virusa i gljiva. Periimplantatne bolesti primarno su bakterijske infekcije, pa su u tom smjeru napravljena brojna istraživanja koja su uspoređivala mikrobiološki sastav i međusobnu interakciju u biofilmu u paradontnim džepovima i periimplantatnim tkivima te terapiju. Osnovni patogeni dokazani uzročnici periimplantatnih bolesti jesu bakterije *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* i *F. nucleatum* te se zna da su one zaslužne i za inicijalnu fazu bolesti i za njezinu progresiju (134). Međutim, u posljednje vrijeme nastoji se utvrditi postojanje *Candide albicans*, utvrditi njezinu zastupljenost u biofilmu, promjenu virulencije te interakciju s ostalim stanovnicima periimplantatnog / oralnog biofilma. Naime, *Candia albicans* prirodni je komenzal usne šupljine i povezuje se s nastankom protetskog stomatitisa, odnosno istraživanjem je dokazana prisutnost u 67 % pacijenata nositelja mobilnih protetskih radova (79).

Adherencija *Candide albicans* uvjet je za njezino naseljavanje periimplantatnog biofilma te ovisi o površinskoj napetosti, površinskoj hrapavosti te kemijskim svojstvima površine (97, 98). Postavilo se pitanje kakvu ulogu ima površinska hrapavost materijala. Burgers (100) je istraživao adherenciju na četirima različito obrađenim površinama implantata i pokazao da najmanju prijemčivost ima pjeskareni implantat, a ne cirkonijski implantat, kako bi se možda očekivalo. Iako se pretpostavljalo da povećana površinska hrapavost pridonosi adherenciji

kvasnica, navedeno istraživanje pokazalo je da površinska hrapavost nema utjecaja na adherenciju. Potrebna su daljnja istraživanja da bi se potvrdilo navedeno saznanje.

Budući da se odmah nakon ugradnje implantata oko njega stvara salivarna pelikula, pojedina su istraživanja ispitivala utjecaj stvaranja pelikule na kvalitetu adherencije kvasnica (101,134). Edgerton i sur. (103) pokazali su da je mucin komponenta glikoproteinskog omotača-pelikule te su utvrdili pozitivnu korelaciju između mucina i adherencije *Candida albicans*. Nikawa i sur. (135) pokazali su da se mucin, za razliku od ostalih proteina pelikule (albumin, lizozim, fibrinogen), u značajno većoj mjeri veže za *Candidu albicans*.

Promatrajući površinsku napetost kao fizikalno svojstvo, uočljivo je da je ona kod mikroorganizama biofilma visoka te se na taj način oni lakše vežu na površine s visokom površinskom napetošću. Istraživanja su nastojala utvrditi utjecaj površinske napetosti na adherenciju *Candida albicans*. Minagi i sur. (102) dokazali su povećanu adherenciju *Candida albicans* na površine s visokom površinskom napetošću, a Klotz i sur. (97) dokazali su da je adherencija veća na površinama s niskom površinskom napetošću. Takvi rezultati nameću potrebu za daljnjim širim istraživanjima. Zbog etičkih problema većina je istraživanja o *Candidi albicans* kao uzročniku periimplantatnih bolesti *in vitro*, pa tako i istraživanja o prijemčivosti na različite materijale koji se upotrebljavaju u implantoprotetici. Jedna studija koja je proučavala vezanje na određene materijale utvrdila je da se *Candida albicans* najmanje adherira na spojeve između cirkonijeva dioksida i litijdisilikatne keramike, a najviše na PMMA površine i površine od nanohibridnog kompozita. To se moglo i očekivati jer cirkonijev dioksid i litijdisilikatna keramika imaju mogućnost visokog poliranja, a PMMA i nanohibridni kompozit mekanije su i prijemčivije strukture (88). Jedna zanimljiva studija ispitivala je kolonizaciju biofilmom koji sadrži samo *Candidu albicans* te *Candidu albicans* i bakteriju *E. faecalis* na vezi implantata i nadogradnje te je analizirala utjecaj materijala za brtvljenje na kolonizaciju. Utvrđeno je da postoji mogućost manje kolonizacije na mjestima na kojima postoji brtvljenje punilom (111). Uporaba punila zasad još nije pronašla široku primjenu te se postavlja pitanje bi li se njezinom uporabom narušila ta veza i kompromitirala dugoročnost implantoprotetskog rada. Bit će potrebne daljnje studije da se sa sigurnošću utvrde moguće prednosti brtvljenja veze implantata i nadogradnje.

Periimplantatni biofilm kompleksan je medij. Autor smatra da se virulencija bilo kojeg organizma treba sagledavati u vidu njegovih interakcija s ostalim mikroorganizmima iz

biofilma. *Candida albicans* pokazuje mogućnost adherencije na epitelne stanice usne šupljine, pa tako i epitelne stanice transmukoznog pričvrstka. Postoji niz gena koji sudjeluju u adherenciji. Istraživanje Sundstroma i sur. (94) pokazalo je da gen HWP1 ima značajnu ulogu u maksimalnoj virulenciji tijekom infekcije. Nadalje, geni ALS1 i ALS2 vežu se na gen HWP1, čime se hife međusobno povezuju, a shodno tomu virulencija raste.

Analizirajući dostupnu literaturu o interakciji *Candida albicans* s ostalim bakterijama iz biofilma, istraživanje Cavalcantija i sur. (119) iz 2016. godine utvrdilo je da su streptokoki iz biofilma povećali pojavnost hifa i ekspresiju pojedinih virulentnih gena. Njihova zajednička kultura stanica povećava međusobno nadmetanje za nutrijente, što povisuje razinu ugljikova dioksida (CO<sub>2</sub>) te mijenja pH biofilma (119). Sve te promjene zajedno utječu na nastanak hifa. Slične rezultate dobili su Lu i sur. 2013 (121). te Cavalanti i sur. 2015. godine (136). Također, u biofilmu *Candida albicans* s ostalima kvasnicama iz roda *Candida* utvrđena je povećana ekspresija gena SAP6 (137).

Istraživanjem Jarosza i sur. (138) došlo se do saznanja da molekule koje sintetiziraju bakterije *S. mutans* i *A. actinomycetecomitans* inhibiraju sintezu hifa.

Mehanizam kojima bakterije iz biofilma induciraju promjene aktivnosti *Candida albicans* zasad ostaju nepoznate. Pretpostavlja se da se to događa zbog promjena parametara u okolišu u kojemu se nalaze, uključujući smanjenju opskrbu nutrijentima, stanje hipoksije ili specifične efekte poput inhibicije puta farnesola hifalne supresije (118, 121, 139).

Iako su gljive dokazane u oralnom biofilmu i u biofilmu implatata zahvaćenih periimplantitisom, nijedno istraživanje dosad nije dokazalo da baš *Canida albicans* sama za sebe uzrokuje periimplantatne bolesti (3, 88, 140 – 142). Ostaje hipoteza da gljive koagregiraju s patogenim bakterijama *A. actinomycetecomitans*, *P. gingivalis*, *P. intermedia* i *F. nucleatum*, što povećava virulenciju *Candida albicans* i tako ubrzava generalni upalni odgovor u periimplatnim mekim i tvrdim tkivima (134).

## **6. ZAKLJUČAK**

- *Candida albicans* može se dokazati u periimplantatnom biofilmu, ali nema izravnog dokaza da je samostalno odgovorna za razvoj periimplantatnih bolesti.
- Dva su načina prodora *Candide albicans* u epitelne stanice. Jedan je indukcija endocitoze potaknuta proteinima na površini hifa, a drugi je aktivan ulazak hifa unutar ili između epitelnih stanica.
- Površinska hrapavost ne utječe toliko na adherenciju *Candide albicans* na umjetne materijale, potrebna su daljnja istraživanja u tom smjeru da se to sa sigurnošću utvrdi.
- Ne postoji dovoljno dokaza da je povećanje površinske napetosti medija ili materijala u pozitivnoj korelaciji s adherencijom *Candide albicans*.
- *Candida albicans* najviše se adherira na PMMA površine i površine od nanohibridnog kompozita, a najmanje na litijdisilikatnu keramiku.
- Postoje dokazi da *Candida albicans* s ostalim organizmima u biofilmu povećava udio anaerobnih bakterija
- Iako se čini da bakterija *P. gingivalis* ima supresivan utjecaj na virulenciju *Candide albicans*, to ne dolazi do izražaja u njihovoj kohabitaciji u mediju s ostalim bakterijama.

## **7. LITERATURA**

1. Casado PL, Otazu IB, Balduino A, De Mello W, Barboza EP, Duarte MEL. Identification of periodontal pathogens in healthy periimplant sites. *Implant Dent.* 2011;20(3):226–35.
2. Persson GR, Renvert S. Cluster of bacteria associated with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(6):783–93.
3. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Impl Res.* 1999;10(5): 339-45.
4. Mombelli A, Décaillet F. The characteristics of biofilms in peri-implant disease. *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:203–13.
5. Schwarz F, Becker K, Rahn S, Hegewald A, Pfeffer K, Henrich B. Real-time PCR analysis of fungal organisms and bacterial species at peri-implantitis sites. *Int J Implant Dent.* 2015;1(1):9.
6. Albertini M, López-Cerero L, O’Sullivan MG, Chereguini CF, Ballesta S, Ríos V, et al. Assessment of periodontal and opportunistic flora in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(8):937–41.
7. Jankovic S, Aleksic Z, Dimitrijevic B, Lekovic V, Camargo P, Kenney B. Prevalence of human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in subgingival plaque at peri-implantitis, mucositis and healthy sites. A pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):271–6.
8. Javed F, Yakob M, Ahmed HB, Al-Hezaimi K, Samaranayake LP. Oral Candida carriage among individuals chewing betel-quid with and without tobacco. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2013;116(4):427–32.
9. Matic Petrovic S, Radunovic M, Barac M, Kuzmanovic P, Pficer J, Pavlica D, Arsic Arsenijevic V, et al. Subgingival areas as potential reservoirs of different Candida spp in type 2 diabetes patients and healthy subjects. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210527.
10. Mokeem SA, Abduljabbar T, Al-Kheraif AA, Alasqah MN, Michelogiannakis D, Samaranayake LP, et al. Oral Candida carriage among cigarette- and waterpipe-smokers, and electronic cigarette users. *Oral Dis.* 2019;25(1):319–26.

11. Livério, HO, Ruiz, LS, Freitas, RS, Nishikaku, A, Souza, AC, Paula CR, et al. Phenotypic and genotypic detection of *Candida albicans* and *Candida dubliniensis* strains isolated from oral mucosa of AIDS pediatric patients. *Rev. Inst. Med. trop. S. Paulo* [Internet]. 2017 [cited 2020 Sep 09] ; 59: e14. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0036-46652017005000209&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-46652017005000209&lng=en). Epub Apr 13, 2017. <http://dx.doi.org/10.1590/s1678-9946201759014>.
12. Song YG, Lee SH. Inhibitory effects of *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus casei* on *Candida* biofilm of denture surface. *Arch Oral Biol.* 2017;76:1–6.
13. Arabiah M, Alshagroud RS, Alsahhaf A, Almojaly SA, Abduljabbar T, Javed F. Presence of *Candida* species in the subgingival oral biofilm of patients with peri-implantitis. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019;21(4):781–5.
14. Albrektsson T, Brånemark PI, Hansson HA, Lindström J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand.* 1981;52(2):155–70.
15. Lindhe J, Lang NP, Karring T, eds. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2010. 103-7.
16. Schroeder A, van der Zypen E, Stich H, Sutter F. The reactions of bone, connective tissue, and epithelium to endosteal implants with titanium-sprayed surfaces. *J Maxillofac Surg.* 1981;9(1):15-25.
17. Berglundh T, Lindhe J. Dimension of the periimplant mucosa. Biological width revisited. *J Clin Periodontol.* 1996;23(10):971-3.
18. Ikeda H, Yamaza T, Yoshinari M, Ohsaki Y, Ayukawa Y, Kido MA, et al. Ultrastructural and Immunoelectron Microscopic Studies of the Peri-Implant Epithelium-Implant (Ti-6Al-4V) Interface of Rat Maxilla. *J Periodontol.* 2000;71(6):961–73.
19. Gould TRL, Westbury L, Brunette DM. Ultrastructural study of the attachment of human gingiva to titanium in vivo. *J Prosthet Dent.* 1984;52(3):418–20.



20. Atsuta I, Yamaza T, Yoshinari M, Mino S, Goto T, Kido MA, et al. Changes in the distribution of laminin-5 during peri-implant epithelium formation after immediate titanium implantation in rats. *Biomaterials*. 2005;26(14):1751–60.
21. Atsuta I, Ayukawa Y, Kondo R, Oshiro W, Matsuura Y, Furuhashi A, et al. Soft tissue sealing around dental implants based on histological interpretation. *J Prosthodont Res*. 2016;60(1):3–11.
22. Berglundh T, Lindhe J, Ericsson I, Marinello CP, Liljenberg B, Thomsen P. The soft tissue barrier at implants and teeth. *Clin Oral Implants Res*. 1991;2(2):81–90.
23. Moon IS, Berglundh T, Abrahamsson I, Linder E, Lindhe J. The barrier between the keratinized mucosa and the dental implant. An experimental study in the dog. *J Clin Periodontol*. 1999;26(10):658–63.
24. Berglundh T, Lindhe J, Jonsson K, Ericsson I. The topography of the vascular systems in the periodontal and peri-implant tissues in the dog. *J Clin Periodontol*. 1994;21(3):189–93.
25. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. *J Periodontol*. 2018;89:S249–56.
26. Bouri AJ, Bissada N, Al-Zahrani MS, Faddoul F, Nouneh I. Width of keratinized gingiva and the health status of the supporting tissues around dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2008;23(2):323–6.
27. Chung DM, Oh T-J, Shotwell JL, Misch CE, Wang H-L. Significance of keratinized mucosa in maintenance of dental implants with different surfaces. *J Periodontol*. 2006;77(8):1410–20.
28. Boynueğri D, Nemli SK, Kasko YA. Significance of keratinized mucosa around dental implants: a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 2013;24(8):928–33.
29. Adibrad M, Shahabuei M, Sahabi M. Significance of the width of keratinized mucosa on the health status of the supporting tissue around implants supporting overdentures. *J Oral Implantol*. 2009;35(5):232–7.
30. Rocuzzo M, Grasso G, Dalmaso P. Keratinized mucosa around implants in partially edentulous posterior mandible: 10-year results of a prospective comparative study. *Clin Oral Implants Res*. 2016;27(4):491–6.

31. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S304–12.
32. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. *J Periodontol.* 2018;89 Suppl 1:S267–90.
33. Duarte PM, Serrão CR, Miranda TS, Zanatta LCS, Bastos MF, Faveri M, et al. Could cytokine levels in the peri-implant crevicular fluid be used to distinguish between healthy implants and implants with peri-implantitis? A systematic review. *J Periodontol Res.* 2016 Dec;51(6):689–98.
34. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campão TD, Leite FRM, Quirynen M. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis? A systematic review and meta-analysis. *J Periodontol.* 2015;86(5):631–45.
35. Gualini F, Berglundh T. Immunohistochemical characteristics of inflammatory lesions at implants. *J Clin Periodontol.* 2003;30(1):14–8.
36. Sanz M, Alandez J, Lazaro P, Calvo JL, Quirynen M, van Steenberghe D. Histopathologic characteristics of peri-implant soft tissues in Brånemark implants with 2 distinct clinical and radiological patterns. *Clin Oral Implants Res.* 1991;2(3):128–34.
37. Cornelini R, Artese L, Rubini C, Fioroni M, Ferrero G, Santinelli A, et al. Vascular endothelial growth factor and microvessel density around healthy and failing dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2001;16(3):389–93.
38. Bullon P, Fioroni M, Goteri G, Rubini C, Battino M. Immunohistochemical analysis of soft tissues in implants with healthy and peri-implantitis condition, and aggressive periodontitis. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(5):553–9.
39. Berglundh T, Zitzmann NU, Donati M. Are peri-implantitis lesions different from periodontitis lesions? *J Clin Periodontol.* 2011;38 Suppl 11:188–202.
40. Berglundh T, Gislason O, Lekholm U, Sennerby L, Lindhe J. Histopathological observations of human periimplantitis lesions. *J Clin Periodontol.* 2004;31(5):341–7.
41. Carcuac O, Berglundh T. Composition of human peri-implantitis and periodontitis lesions. *J Dent Res.* 2014;93(11):1083–8.

42. Konttinen YT, Lappalainen R, Laine P, Kitti U, Santavirta S, Teronen O. Immunohistochemical evaluation of inflammatory mediators in failing implants. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2006;26(2):135–41.
43. Monje A, Wang H-L, Nart J. Association of Preventive Maintenance Therapy Compliance and Peri-Implant Diseases: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol.* 2017;88(10):1030–41.
44. Karoussis IK, Salvi GE, Heitz-Mayfield LJA, Brägger U, Hämmerle CHF, Lang NP. Long-term implant prognosis in patients with and without a history of chronic periodontitis: a 10-year prospective cohort study of the ITI Dental Implant System. *Clin Oral Implants Res.* 2003;14(3):329–39.
45. Rocuzzo M, Bonino F, Aglietta M, Dalmaso P. Ten-year results of a three arms prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 2: clinical results. *Clin Oral Implants Res.* 2012;23(4):389–95.
46. Rocuzzo M, De Angelis N, Bonino L, Aglietta M. Ten-year results of a three-arm prospective cohort study on implants in periodontally compromised patients. Part 1: implant loss and radiographic bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 2010;21(5):490–6.
47. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. A prospective 15-year follow-up study of mandibular fixed prostheses supported by osseointegrated implants. Clinical results and marginal bone loss. *Clin Oral Implants Res.* 1996;7(4):329-36.
48. Koldslund OC, Scheie AA, Aass AM. The association between selected risk indicators and severity of peri-implantitis using mixed model analyses. *J Clin Periodontol.* 2011;38(3):285–92.
49. Casado PL, Pereira MC, Duarte MEL, Granjeiro JM. History of chronic periodontitis is a high risk indicator for peri-implant disease. *Braz Dent J.* 2013;24(2):136–41.
50. Aguirre-Zorzano LA, Estefanía-Fresco R, Telletxea O, Bravo M. Prevalence of peri-implant inflammatory disease in patients with a history of periodontal disease who receive supportive periodontal therapy. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):1338–44.
51. Tawil G, Younan R, Azar P, Sleilati G. Conventional and advanced implant treatment in the type II diabetic patient: surgical protocol and long-term clinical results. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(4):744–52.

52. Rokn A, Aslroosta H, Akbari S, Najafi H, Zayeri F, Hashemi K. Prevalence of peri-implantitis in patients not participating in well-designed supportive periodontal treatments: a cross-sectional study. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(3):314–9.
53. Dvorak G, Arnhart C, Heuberer S, Huber CD, Watzek G, Gruber R. Peri-implantitis and late implant failures in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):950–5.
54. Schwarz F, Becker K, Sahm N, Horstkemper T, Rousi K, Becker J. The prevalence of peri-implant diseases for two-piece implants with an internal tube-in-tube connection: a cross-sectional analysis of 512 implants. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(1):24–8.
55. Ferreira SD, Silva GLM, Cortelli JR, Costa JE, Costa FO. Prevalence and risk variables for peri-implant disease in Brazilian subjects. *J Clin Periodontol.* 2006;33(12):929–35.
56. Souza JGS, Bertolini M, Thompson A, Bãrao VAR, Dongari-Bagtzoglou A. Biofilm interactions between *Candida albicans* and mitis group streptococci in a titanium-mucosal interface model. *Appl Environ Microbiol.* 2020;86(9): e02950-19. PubMed PMID: 32111586
57. Staubli N, Walter C, Schmidt JC, Weiger R, Zitzmann NU. Excess cement and the risk of peri-implant disease – a systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2017;28(10):1278–90.
58. Korsch M, Obst U, Walther W. Cement-associated peri-implantitis: a retrospective clinical observational study of fixed implant-supported restorations using a methacrylate cement. *Clin Oral Implants Res.* 2014;25(7):797–802.
59. Korsch M, Walther W. Peri-Implantitis Associated with Type of Cement: A Retrospective Analysis of Different Types of Cement and Their Clinical Correlation to the Peri-Implant Tissue. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2015;17 Suppl 2:e434-43.
60. Laine ML, Leonhardt A, Roos-Jansåker A-M, Peña AS, van Winkelhoff AJ, Winkel EG, et al. IL-1RN gene polymorphism is associated with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res.* 2006;17(4):380–5.
61. Gruica B, Wang H-Y, Lang NP, Buser D. Impact of IL-1 genotype and smoking status on the prognosis of osseointegrated implants. *Clin Oral Implants Res.* 2004;15(4):393–400.

62. García-Delaney C, Sánchez-Garcés M-Á, Figueiredo R, Sánchez-Torres A, Gay-Escoda C. Clinical significance of interleukin-1 genotype in smoking patients as a predictor of peri-implantitis: A case-control study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2015;20(6):e737-43.
63. Hamdy AA, Ebrahim MA. The effect of interleukin-1 allele 2 genotype (IL-1a(-889) and IL-1b(+3954)) on the individual's susceptibility to peri-implantitis: case-control study. *J Oral Implantol*. 2011;37(3):325–34.
64. Lachmann S, Kimmerle-Müller E, Axmann D, Scheideler L, Weber H, Haas R. Associations between peri-implant crevicular fluid volume, concentrations of crevicular inflammatory mediators, and composite IL-1A -889 and IL-1B +3954 genotype. A cross-sectional study on implant recall patients with and without clinical signs of peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2007;18(2):212–23.
65. Roos-Jansåker AM, Lindahl C, Renvert H, Renvert S. Nine- to fourteen-year follow-up of implant treatment. Part II: presence of peri-implant lesions. *J Clin Periodontol*. 2006;33(4):290-5.
66. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease. A systematic review of current epidemiology. *J Clin Periodontol*. 2015;42 Suppl 16:S158–71.
67. de Waal YCM, van Winkelhoff AJ, Meijer HJA, Raghoobar GM, Winkel EG. Differences in peri-implant conditions between fully and partially edentulous subjects: a systematic review. *J Clin Periodontol*. 2013;40(3):266–86.
68. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of Maintenance Therapy for the Prevention of Peri-implant Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Dent Res*. 2016;95(4):372–9.
69. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RLJ Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*. 1998;25(2):134–44.
70. Leonhardt A, Renvert S, Dahlén G. Microbial findings at failing implants. *Clin Oral Implants Res*. 1999;10(5):339–45.
71. Hultin M, Gustafsson A, Hallström H, Johansson L-A, Ekfeldt A, Klinge B. Microbiological findings and host response in patients with peri-implantitis. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(4):349–58.

72. Shibli JA, Melo L, Ferrari DS, Figueiredo LC, Faveri M, Feres M. Composition of supra- and subgingival biofilm of subjects with healthy and diseased implants. *Clin Oral Implants Res.* 2008;19(10):975–82.
73. Lafaurie GI, Sabogal MA, Castillo DM, Rincón MV, Gómez LA, Lesmes YA, et al. Microbiome and Microbial Biofilm Profiles of Peri-Implantitis: A Systematic Review. *J Periodontol.* 2017;88(10):1066–89.
74. Botero JE, González AM, Mercado RA, Olave G, Contreras A. Subgingival microbiota in peri-implant mucosa lesions and adjacent teeth in partially edentulous patients. *J Periodontol.* 2005;76(9):1490–5.
75. Listgarten MA, Lai CH. Comparative microbiological characteristics of failing implants and periodontally diseased teeth. *J Periodontol.* 1999;70(4):431–7.
76. Truong VK, Lapovok R, Estrin YS, Rundell S, Wang JY, Fluke CJ, et al. The influence of nano-scale surface roughness on bacterial adhesion to ultrafine-grained titanium. *Biomaterials.* 2010;31(13):3674–83.
77. Cobo J, Miguel LGS, Euba G, Rodríguez D, García-Lechuz JM, Riera M, et al. Early prosthetic joint infection: outcomes with debridement and implant retention followed by antibiotic therapy. *Clin Microbiol Infect.* 2011;17(11):1632–7.
78. Gendreau L, Loewy ZG. Epidemiology and etiology of denture stomatitis. *J Prosthodont.* 2011;20(4):251–60.
79. Arendorf TM, Walker DM. Denture stomatitis: a review. *J Oral Rehabil.* 1987;14(3):217–27.
80. Blankenship JR, Mitchell AP. How to build a biofilm: a fungal perspective. *Curr Opin Microbiol.* 2006;9(6):588–94.
81. Radford DR, Challacombe SJ, Walter JD. Denture plaque and adherence of *Candida albicans* to denture-base materials in vivo and in vitro. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(1):99–116.
82. Cannon RD, Chaffin WL. Oral colonization by *Candida albicans*. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10(3):359–83.

83. Nokta M. Oral manifestations associated with HIV infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2008;5(1):5–12.
84. Klein RS, Harris CA, Small CB, Moll B, Lesser M, Friedland GH. Oral candidiasis in high-risk patients as the initial manifestation of the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1984;311(6):354–8.
85. Montelongo-Jauregui D, Srinivasan A, Ramasubramanian AK, Lopez-Ribot JL. An in vitro model for candida albicans–streptococcus gordonii biofilms on titanium surfaces. *J Fungi (Basel).* 2018;4(2):66.
86. Gökmenoglu C, Kara NB, Beldüz M, Kamburoğlu A, Tosun I, Sadik E, et al. Evaluation of Candida Albicans biofilm formation on various parts of implant material surfaces. *Niger J Clin Pract.* 2018;21(1):33–7.
87. Hahnel S, Wieser A, Lang R, Rosentritt M. Biofilm formation on the surface of modern implant abutment materials. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):1297–301.
88. Eguia A, Arakistain A, De-La-Pinta I, López-Vicente J, Sevillano E, Quindós G, et al. Candida albicans biofilms on different materials for manufacturing implant abutments and prostheses. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):e13–20.
89. Muzurovic S, Babajic E, Masic T, Smajic R, Selmanagic A. The relationship between oral hygiene and oral colonisation with Candida species. *Med Arch.* 2012;66(6):415–7.
90. French D, Grandin HM, Ofec R. Retrospective cohort study of 4,591 dental implants: Analysis of risk indicators for bone loss and prevalence of peri-implant mucositis and peri-implantitis. *J Periodontol.* 2019;90(7):691–700.
91. Ogata Y, Nakayama Y, Tatsumi J, Kubota T, Sato S, Nishida T, et al. Prevalence and risk factors for peri-implant diseases in Japanese adult dental patients. *J Oral Sci.* 2017 Mar;59(1):1–11.
92. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. *J Periodontal Res.* 2018 Oct;53(5):657–81.

93. Zhu W, Filler SG. Interactions of *Candida albicans* with epithelial cells. *Cell Microbiol.* 2010;12(3):273–82.
94. Sundstrom P, Balish E, Allen CM. Essential role of the *Candida albicans* transglutaminase substrate, hyphal wall protein 1, in lethal oroesophageal candidiasis in immunodeficient mice. *J Infect Dis.* 2002;185(4):521–30.
95. Nobile CJ, Schneider HA, Nett JE, Sheppard DC, Filler SG, Andes DR, et al. Complementary adhesin function in *C. albicans* biofilm formation. *Curr Biol.* 2008;18(14):1017–24.
96. Fu Y, Luo G, Spellberg BJ, Edwards JE Jr, Ibrahim AS. Gene overexpression/suppression analysis of candidate virulence factors of *Candida albicans*. *Eukaryot Cell.* 2008;7(3):483–92.
97. Klotz SA, Drutz DJ, Zajic JE. Factors governing adherence of *Candida* species to plastic surfaces. *Infect Immun.* 1985;50(1):97–101.
98. Park SE, Periathamby AR, Loza JC. Effect of surface-charged poly(methyl methacrylate) on the adhesion of *Candida albicans*. *J Prosthodont.* 2003;12(4):249–54.
99. Quirynen M, Bollen CM. The influence of surface roughness and surface-free energy on supra- and subgingival plaque formation in man. A review of the literature. *J Clin Periodontol.* 1995;22(1):1–14.
100. Bürgers R, Hahnel S, Reichert TE, Rosentritt M, Behr M, Gerlach T, et al. Adhesion of *Candida albicans* to various dental implant surfaces and the influence of salivary pellicle proteins. *Acta Biomater.* 2010;6(6):2307–13.
101. Villard N, Seneviratne C, Tsoi JKH, Heinonen M, Matinlinna J. *Candida albicans* aspects of novel silane system-coated titanium and zirconia implant surfaces. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(3):332–41.
102. Minagi S, Miyake Y, Inagaki K, Tsuru H, Suginaka H. Hydrophobic interaction in *Candida albicans* and *Candida tropicalis* adherence to various denture base resin materials. *Infect Immun.* 1985;47(1):11–4.
103. Edgerton M, Scannapieco FA, Reddy MS, Levine MJ. Human submandibular-sublingual saliva promotes adhesion of *Candida albicans* to polymethylmethacrylate. *Infect Immun.* 1993;61(6):2644–52.



104. Hahnel S, Rosentritt M, Handel G, Bürgers R. In vitro evaluation of artificial ageing on surface properties and early *Candida albicans* adhesion to prosthetic resins. *J Mater Sci Mater Med.* 2009;20(1):249–55.
105. Elter C, Heuer W, Demling A, Hannig M, Heidenblut T, Bach F-W, et al. Supra- and subgingival biofilm formation on implant abutments with different surface characteristics. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2008;23(2):327–34.
106. Hannig C, Hannig M, Rehmer O, Braun G, Hellwig E, Al-Ahmad A. Fluorescence microscopic visualization and quantification of initial bacterial colonization on enamel in situ. *Arch Oral Biol.* 2007;52(11):1048–56.
107. Samaranayake LP, McCourtie J, MacFarlane TW. Factors affecting the in-vitro adherence of *Candida albicans* to acrylic surfaces. *Arch Oral Biol.* 1980;25(8–9):611–5.
108. Carlén A, Börjesson AC, Nikdel K, Olsson J. Composition of pellicles formed in vivo on tooth surfaces in different parts of the dentition, and in vitro on hydroxyapatite. *Caries Res.* 1998;32(6):447–55.
109. Yao Y, Grogan J, Zehnder M, Lendenmann U, Nam B, Wu Z, et al. Compositional analysis of human acquired enamel pellicle by mass spectrometry. *Arch Oral Biol.* 2001;46(4):293–303.
110. Kielbassa AM, Oeschger U, Schulte-Monting J, Meyer-Lueckel H. Microradiographic study on the effects of salivary proteins on in vitro demineralization of bovine enamel. *J Oral Rehabil.* 2005;32(2):90–6.
111. Sousa CA, Conforte JJ, Caiaffa KS, Duque C, Assunção WG. Sealing agent reduces formation of single and dual-species biofilms of *Candida albicans* and *Enterococcus faecalis* on screw joints at the abutment/implant interface. *PLoS One.* 2019;22;14(10):e0223148.
112. Janus MM, Crielaard W, Volgenant CMC, der Veen MH van, Brandt BW, Krom BP. *Candida albicans* alters the bacterial microbiome of early *in vitro* oral biofilms. *J Oral Microbiol.* 2017;9(1):1270613.

113. Silverman RJ, Nobbs AH, Vickerman MM, Barbour ME, Jenkinson HF. Interaction of *Candida albicans* cell wall Als3 protein with *Streptococcus gordonii* SspB adhesin promotes development of mixed-species communities. *Infect Immun.* 2010;78(11):4644–52.
114. Falsetta ML, Klein MI, Colonne PM, Scott-Anne K, Gregoire S, Pai C-H, et al. Symbiotic relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* synergizes virulence of plaque biofilms in vivo. *Infect Immun.* 2014;82(5):1968–81.
115. Naglik JR, Moyes D, Makwana J, Kanzaria P, Tschlaker E, Weindl G, et al. Quantitative expression of the *Candida albicans* secreted aspartyl proteinase gene family in human oral and vaginal candidiasis. *Microbiology.* 2008;154(Pt 11):3266–80.
116. Nailis H, Vandebroucke R, Tilleman K, Deforce D, Nelis H, Coenye T. Monitoring ALS1 and ALS3 gene expression during in vitro *Candida albicans* biofilm formation under continuous flow conditions. *Mycopathologia.* 2009;167(1):9–17.
117. Biswas S, Van Dijck P, Datta A. Environmental sensing and signal transduction pathways regulating morphopathogenic determinants of *Candida albicans*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2007;71(2):348–76.
118. Gow NAR, van de Veerdonk FL, Brown AJP, Netea MG. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol.* 2011;10(2):112–22.
119. Cavalcanti YW, Wilson M, Lewis M, Del-Bel-Cury AA, da Silva WJ, Williams DW. Modulation of *Candida albicans* virulence by bacterial biofilms on titanium surfaces. *Biofouling.* 2016;32(2):123–34.
120. Bamford C V, d’Mello A, Nobbs AH, Dutton LC, Vickerman MM, Jenkinson HF. *Streptococcus gordonii* modulates *Candida albicans* biofilm formation through intergeneric communication. *Infect Immun.* 2009;77(9):3696–704.
121. Lu Y, Su C, Solis N V, Filler SG, Liu H. Synergistic regulation of hyphal elongation by hypoxia, CO<sub>2</sub>, and nutrient conditions controls the virulence of *Candida albicans*. *Cell Host Microbe.* 2013;14(5):499–509.

122. Staniszewska M, Bondaryk M, Siennicka K, Kurek A, Orłowski J, Schaller M, et al. In vitro study of secreted aspartyl proteinases Sap1 to Sap3 and Sap4 to Sap6 expression in *Candida albicans* pleomorphic forms. *Polish J Microbiol.* 2012;61(4):247–56.
123. Lagervall M, Jansson LE. Treatment outcome in patients with peri-implantitis in a periodontal clinic: a retrospective study. *J Periodontol.* 2013;84(10):1365–73.
124. Chan H-L, Lin G-H, Suarez F, MacEachern M, Wang H-L. Surgical management of peri-implantitis: a systematic review and meta-analysis of treatment outcomes. *J Periodontol.* 2014;85(8):1027–41.
125. Lang NP, Wilson TG, Corbet EF. Biological complications with dental implants: their prevention, diagnosis and treatment. *Clin Oral Implants Res.* 2000;11 Suppl 1:146–55.
126. Robertson K, Shahbazian T, MacLeod S. Treatment of Peri-Implantitis and the Failing Implant. *Dent Clin North Am.* 2015;59(2):329–43.
127. Suarez F, Monje A, Galindo-Moreno P, Wang H-L. Implant surface detoxification: a comprehensive review. *Implant Dent.* 2013;22(5):465–73.
128. Heitz-Mayfield LJA, Mombelli A. The therapy of peri-implantitis: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2014;29 Suppl:325–45.
129. Mellado-Valero A, Buitrago-Vera P, Solá-Ruiz M-F, Ferrer-García J-C. Decontamination of dental implant surface in peri-implantitis treatment: a literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Nov;18(6):e869-76.
130. Schwarz F, Nuesry E, Bieling K, Herten M, Becker J. Influence of an erbium, chromium-doped yttrium, scandium, gallium, and garnet (Er,Cr:YSGG) laser on the reestablishment of the biocompatibility of contaminated titanium implant surfaces. *J Periodontol.* 2006;77(11):1820–7.
131. Drago L, Del Fabbro M, Bortolin M, Vassena C, De Vecchi E, Taschieri S. Biofilm Removal and Antimicrobial Activity of Two Different Air-Polishing Powders: An In Vitro Study. *J Periodontol.* 2014;85(11):e363–9.
132. Bürgers R, Witecy C, Hahnel S, Gosau M. The effect of various topical peri-implantitis antiseptics on *Staphylococcus epidermidis*, *Candida albicans*, and *Streptococcus sanguinis*. *Arch Oral Biol.* 2012;57(7):940–7.

133. Verdugo F. Risk of Superinfection in Peri-implantitis After Systemic Broad Spectrum Antibiotics. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 2018;38(3):443–50.
134. Alqahtani F. Role of oral yeasts in the etiopathogenesis of peri-implantitis: An evidence-based literature review of clinical studies. *Arch Oral Biol.* 2020;111:104650.
135. Nikawa H, Hamada T. Binding of salivary or serum proteins to *Candida albicans* in vitro. *Arch Oral Biol.* 1990;35(7):571–3.
136. Cavalcanti YW, Morse DJ, da Silva WJ, Del-Bel-Cury AA, Wei X, Wilson M, et al. Virulence and pathogenicity of *Candida albicans* is enhanced in biofilms containing oral bacteria. *Biofouling.* 2015;31(1):27–38.
137. Alves CT, Wei X-Q, Silva S, Azeredo J, Henriques M, Williams DW. *Candida albicans* promotes invasion and colonisation of *Candida glabrata* in a reconstituted human vaginal epithelium. *J Infect.* 2014;69(4):396–407.
138. Jarosz LM, Deng DM, van der Mei HC, Crielaard W, Krom BP. *Streptococcus mutans* competence-stimulating peptide inhibits *Candida albicans* hypha formation. *Eukaryot Cell.* 2009;8(11):1658–64.
139. Peleg AY, Hogan DA, Mylonakis E. Medically important bacterial-fungal interactions. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(5):340–9.
140. Alcoforado GA, Rams TE, Feik D, Slots J. Microbial aspects of failing osseointegrated dental implants in humans. *J Parodontol.* 1991;10(1):11–8.
141. Canullo L, Peñarrocha-Oltra D, Covani U, Rossetti P. Microbiologic and Clinical Findings of Implants in Healthy Condition and with Peri-Implantitis. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2015;30(4):834–42.
142. Mencio F, De Angelis F, Papi P, Rosella D, Pompa G, Di Carlo S. A randomized clinical trial about presence of pathogenic micro-flora and risk of peri-implantitis: Comparison of two different types of implant-abutment connections. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017;21(7):1443–51.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Dora Balać rođena je u Zadru 26. ožujka 1989., gdje završava osnovnoškolsko obrazovanje 2003. godine te Opću gimnaziju „Juraj Baraković“ 2007. godine. Diplomirala je na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2013. godine. Tijekom studija natjecala se za rektorovu nagradu s radom *Procjena kvalitete života nakon uklanjanja malih cista čeljusti*.

Od 2013. godine radi u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zadru. Godine 2019. upisuje Poslijediplomski specijalistički studij dentalne implantologije.