

# Cijeljenje nakon oralnokirurških zahvata

---

Čulin, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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:127:490548>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-29**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Barbara Čulin

**CIJELJENJE NAKON ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Ivan Zajc, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Mateja Prgomet, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Dina Lulić, mag. educ. philol. angl. et mag. educ. philol. croat.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

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

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

Rad sadrži: 38 stranica

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, doc.dr.sc. Ivanu Zajcu na prenesenom znanju, pomoći i suradnji prilikom pisanja ovoga rada.

Najveća hvala mojim roditeljima i braći na ljubavi, vjeri u mene i svakodnevnoj potpori. Bez vas ne bih bila ovdje gdje jesam.

Posebno hvala svim mojim prijateljima što su uvijek uz mene.

Hvala najboljoj grupi na svim zajedničkim trenucima na fakultetu, ali i izvan njega.

Hvala mojim Zuboricama što su studentske dane učinile raspjevanijima i veselijima.

Zahvaljujem i cijeloj ekipi iz Medulićeve i Galgova na ukazanom povjerenju, svim savjetima i prenošenju praktičnog znanja.

Hvala Ti!

## CIJELJENJE NAKON ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA

### Sažetak

Cijeljenje se klinički može klasificirati u tri tipa: primarno, sekundarno te tercijarno. Sam proces odvija se tijekom triju faza: upalna, fibroblastična i faza sazrijevanja (remodelacije).

U upalnoj fazi stvara se krvni ugrušak koji zaustavlja krvarenje, „zatvara“ ranu i postaje osnova u koju urastaju nove epitelne stanice i fibroblasti. Osigurava se čišćenje rane, uklanjanje nekrotičnog tkiva i bakterija. Makrofagi otpuštaju faktore rasta i citokine koji promiču migraciju, proliferaciju i diferencijaciju mezenhimalnih stanica.

Fibroblastična faza karakterizirana je formiranjem granulacijskog tkiva bogatog upalnim stanicama, fibroblastima i novim krvnim žilama, stoga se procesi ove faze nazivaju fibroplazija i angiogeneza. Krajem fibroblastične faze taloži se preteča budućeg zrelog kolagena – kolagen tipa III.

U posljednjoj fazi dolazi do kontrakcije rane. Osim toga, prethodno stvoreni nezreli kolageni matriks biva zamijenjen zrelim i jačim kolagenom tipa I, stoga je i sama faza nazvana faza sazrijevanja.

Sva oralna tkiva, uključujući oralnu sluznicu, živce, kost i koštane alveole prolaze kroz navedene faze cijeljenja uz manje razlike karakteristične za određenu vrstu tkiva.

Komplikacije cijeljenja pojava je infekcije u području rane te tenzija i dehiscijencija koje utječu na uspješnost „zatvaranja“ rane.

Lokalni čimbenici kao što su prisutnost stranog tijela, nekrotičnog tkiva i ishemija ozlijeđenog područja mogu usporiti i otežati ili čak onemogućiti zacjeljenje.

Pacijentova dob, prehrabene navike, navike poput pušenja te određena sistemska stanja i bolesti svrstavaju se u opće čimbenike koji se odražavaju na sposobnost cijeljenja. Stoga se u svrhu poboljšanja cijeljenja primjenjuju pripravci iz skupine trombocitnih preparata (PRP, PRGF ili PRF) ili pak hiperbarična oksigenacija kojom se povećava doprema kisika u tkiva i na taj način poboljšava cijeljenje.

**Ključne riječi:** primarno, sekundarno i tercijarno cijeljenje; upalna, fibroblastična i faza remodelacije; trombocitni preparati; hiperbarična oksigenacija

## **HEALING AFTER ORAL SURGERY**

### **Summary**

Healing can clinically be classified into three types: primary, secondary, and tertiary. The process of healing is divided into three phases: inflammatory, fibroblastic, and remodeling (maturation) phase.

In the inflammatory phase a blood clot forms which stops bleeding, “closes” the wound, and becomes the matrix in which new epithelial cells and fibroblasts grow. Wound cleaning, removal of necrotic tissue, and bacteria are ensured. Macrophages release growth factors and cytokines that promote mesenchymal cell migration, proliferation, and differentiation.

The fibroblastic phase is characterized by the formation of granulation tissue rich in inflammatory cells, fibroblasts, and new blood vessels. Therefore, the processes of this phase are called fibroplasia and angiogenesis. At the end of the proliferation phase, the precursor of the future mature collagen, collagen type III, is deposited.

In the last phase, the wound contracts. Also, the previously formed immature collagen matrix is replaced by a mature and stronger type I collagen. Therefore, the phase itself is called the maturation phase.

All oral tissues, including oral mucosa, nerves, bone, and bone alveoli undergo these stages of healing with minor differences in particular tissue types.

The appearance of infection in the wound area, tension, and dehiscence which affect the success of “closing” the wound are the complications that can occur during healing.

Local factors such as the presence of the foreign body, necrotic tissue, and ischemia of the injured area can slow the healing down, make it difficult, or even impossible.

The patient's age, eating habits, habits like smoking, and certain systemic conditions and diseases are classified as general factors that affect the ability to heal. Therefore, in order to improve healing, preparations from the group of the platelet concentrates (PRP, PRGF or PRF) or hyperbaric oxygenation are used as they increase the delivery of oxygen to the tissues and consequently improves healing.

**Keywords:** primary, secondary, and tertiary healing; inflammatory, fibroblastic, and remodeling phase; platelet concentrates; hyperbaric oxygenation

## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| 1. UVOD.....  | 1  |
| 2. CIJELJENJE NAKON ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA .....     | 3  |
| 2.1. Proces cijeljenja .....                          | 4  |
| 2.1.1. Načini cijeljenja.....                         | 4  |
| 2.1.2. Faze cijeljenja.....                           | 5  |
| 2.1.2.1. Upalna faza.....                             | 5  |
| 2.1.2.2. Fibroblastična faza .....                    | 6  |
| 2.1.2.3. Faza sazrijevanja (remodelacije) .....       | 7  |
| 2.2. Specijalni oblici cijeljenja .....               | 8  |
| 2.2.1. Živac .....                                    | 8  |
| 2.2.2. Kost.....                                      | 9  |
| 2.2.3. Postekstrakcijsko cijeljenje .....             | 11 |
| 2.2.4. Cijeljenje dentalnog implantata.....           | 13 |
| 2.3. Komplikacije u cijeljenju rane.....              | 15 |
| 2.3.1. Infekcija .....                                | 15 |
| 2.3.2. Tenzija i dehiscijencija .....                 | 16 |
| 2.4. Lokalni čimbenici koji utječu na cijeljenje..... | 17 |
| 2.4.1. Strano tijelo .....                            | 17 |
| 2.4.2. Nekrotično tkivo .....                         | 17 |
| 2.4.3. Ishemija .....                                 | 17 |
| 2.5. Opći čimbenici koji utječu na cijeljenje .....   | 18 |
| 2.5.1. Dob.....                                       | 18 |
| 2.5.2. Prehrana .....                                 | 18 |
| 2.5.3. Pušenje .....                                  | 19 |
| 2.5.4. Patološka stanja pacijenta .....               | 20 |
| 2.5.4.1. Dijabetes.....                               | 20 |

|  |    |
|--|----|
| 2.5.4.2. Imunokompromitirani pacijent i pacijent na kortikosteroidnoj terapiji ..... | 21 |
| 2.5.4.3. Zračenje u području glave i vrata .....                                     | 22 |
| 2.6. Metode koje pospješuju cijeljenje.....  | 23 |
| 2.6.1. Trombocitni preparati .....   | 23 |
| 2.6.1.1. PRP.....  | 23 |
| 2.6.1.2. PRGF.....   | 24 |
| 2.6.1.3. PRF.....  | 25 |
| 2.6.2. Hiperbarična oksigenacija.....  | 26 |
| 3. RASPRAVA .....  | 28 |
| 4. ZAKLJUČAK .....   | 31 |
| 5. LITERATURA.....   | 33 |
| 6. ŽIVOTOPIS.....  | 37 |



## Popis skraćenica

AGE (engl. *advanced glycation end products*) – napredni glikacijski produkti

ASD (lat. *alveolitis sicca dolorosa*) – „suha alveola“

BC (engl. *buffy coat*) – sloj trombocita i leukocita

C3a i C5a (engl. *complement component 3a, complement component 5a*) – komponente komplementa 3a i 5a

CO<sub>2</sub> – ugljikov dioksid

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

ECM (engl. *extracellular matrix*) – izvanstanična matrica

EGF (engl. *epidermal growth factor*) – epidermalni faktor rasta

FGF-2 (engl. *fibroblast growth factor-2*) – fibroblastni faktor rasta-2

g/dL – gram po decilitru

GBR (engl. *guided bone regeneration*) – vođena regeneracija kosti

GUK – glukoza u krvi

HBOT (engl. *hyperbaric oxygen therapy*) – hiperbarična terapija kisikom

HIV (engl. *human immunodeficiency virus*) – virus humane imunodeficijencije

IGF-1 i IGF-2 (engl. *insulin-like growth factor-1, insulin-like growth factor-2*) – inzulinu sličan faktor rasta 1 i 2

mL – mililitar

mm – milimetar

mmHg – milimetar živina stupca

MMP (engl. *matrix metalloproteinase*) – matriksna metaloproteinaza

MRONJ (engl. *medication-related osteonecrosis of the jaw*) – medikamentozna osteonekroza čeljusti

NGF (engl. *nerve growth factor*) – faktor rasta živaca

o/min – okretaj u minuti

PDGF (engl. *platelet-derived growth factor*) – trombocitni faktor rasta

pO<sub>2</sub> – parcijalni tlak kisika

PPP (engl. *platelet poor plasma*) – plazma siromašna trombocitima

PRF (engl. *platelet rich fibrin*) – trombocitima obogaćen fibrin

PRGF (engl. *plasma rich in growth factors*) – plazma obogaćena faktorima rasta

PRP (engl. *platelet rich plasma*) – plazma obogaćena trombocitima

RNK – ribonukleinska kiselina

RTG – rendgen

SŽS – središnji živčani sustav

TGF-β (engl. *transforming growth factor beta*) – transformirajući faktor rasta beta

TIMP (engl. *tissue inhibitor of metalloproteinase*) – tkivni inhibitor metaloproteinaze

TNF-β (engl. *tumor necrosis factor beta*) – faktor tumorske nekroze beta

VEGF (engl. *vascular endothelial growth factor*) – vaskularni endotelni faktor rasta



Nakon provedenog oralnokirurškog zahvata slijedi proces cijeljenja rane koji određuje uspješnost samog zahvata. Sve vrste rana u usnoj šupljini slijede jednak princip cijeljenja kao što je to i u drugim dijelovima tijela. Tako se cijeljenje sluznice usne šupljine vrlo često uspoređuje s cijeljenjem kože. (1)

Dugo se pretpostavljalo kako oralna sluznica cijeli brže i s manjim stvaranjem ožiljkastog tkiva u odnosu na kožu što je i dokazano brojnim istraživanjima na životinjama. (1,2) Smatra se kako je prisutnost slina u usnoj šupljini jedan od ključnih razloga za cijeljenje s minimalnim stvaranjem ožiljka. Upravo slina sadrži citokine i faktore rasta, kao što su EGF, TGF- $\beta$  i IGF, koji pokreću početne upalne reakcije. Uz to, oralna sluznica bolje je prokrvljena od kože što ubrzava odvijanje cijeljenja. (1)

Prije svega, o uspjehu i načinu cijeljenja ovisi vrsta tkiva koje je ozlijeđeno. Tako se razlikuju regeneracija, kojom se stvara tkivo strukturalno i funkcionalno istovjetno originalnom tkivu, i reparacija kojom se integritet tkiva ostvaruje formiranjem fibroznog, ožiljkastog tkiva. Reparacijom organizam nadomješta oštećeno i izgubljeno tkivo jednostavnijim tkivom s manjim brojem stanica. Na razini cjelokupnog organizma, osim u jetri i kostima, nakon ozljede češće se događa reparacija nego regeneracija. (3)

Svrha ovoga rada detaljnije je objasniti pojedinu fazu cijeljenja, usporediti načine cijeljenja ovisno o vrsti tkiva koje je uključeno u oralnokirurški zahvat – meko tkivo, odnosno sluznica usne šupljine, okolni živci i kost. Zatim, cijeljenje specifično obzirom na provedeni zahvat kao što su ekstrakcija zuba ili ugradnja implantata.

Osim toga, u daljnjem tekstu navedene su potencijalne komplikacije, lokalni i opći čimbenici koji stvaraju predispoziciju za nastanak komplikacija te naposljetku metode kojima se ubrzava uredno cijeljenje ili reduciraju posljedice neželjenih komplikacija.

## **2. CIJELJENJE NAKON ORALNOKIRURŠKIH ZAHVATA**

## 2.1. Proces cijeljenja

### 2.1.1. Načini cijeljenja

Klinički se cijeljenje može razvrstati na tri načina: primarno (*per primam intentionem*), sekundarno (*per secundam intentionem*) i tercijarno cijeljenje rane (*per tertiam intentionem*).

(4) Način i kvaliteta cijeljenja uvjetovani su uzrokom prekida kontinuiteta tkiva, okolnostima i stanjem tkiva koji okružuje područje rane. (3)

Primarno cijeljenje podrazumijeva potpuno spajanje i srastanje rubova rane na jednakoj anatomskej poziciji kao i prije nastanka rane. Gubitka tkiva nema ili je ono gotovo zanemarivo, stoga je potrebna minimalna reepitelizacija, stvaranje kolagena, a time i kontrakcija i remodelacija tkiva. Shodno tome, na ovaj način cijeljenje se događa brzo, s manjim rizikom za razvoj infekcije te manjim stvaranjem ožiljka naspram sekundarnog cijeljenja. Iako primarno cijeljenje u punom smislu postoji samo u teoriji, klinički se u ovaj način cijeljenja svrstavaju slučajevi nekontaminirane laceracije i kirurške incizije nakon kojih se postavljaju šavovi. (4,5)

U slučajevima većeg gubitka tkiva, odnosno rana s ekspaniranom submukozom ili subkutisom, reparativni proces opsežniji je pa se način cijeljenja opisuje kao sekundarni. Za ovaj način cijeljenja tipično je stvaranje granulacijskog tkiva koje povezuje rubove rane i ispunjava tkivni defekt. Cijeljenje se odvija sporije nego kod primarnog cijeljenja zbog veće migracije epitela i reepitelizacije, depozicije kolagena, kontrakcije i konačno, remodelacije. Također, nakon završetka cijeljenja zaostaje veći ožiljak. Primjer sekundarnog cijeljenja su postekstrakcijske alveole. (3–5)

Termin tercijarno cijeljenje odnosi se na cijeljenje rana kojima je dio tkiva nadomješten transplantatima ili umjetnim nadomjescima kako bi se premostio razmak između rubova rane. (4) Osim toga, tercijarnim cijeljenjem smatra se kombinacija sekundarnog cijeljenja s odgođenim primarnim zatvaranjem rane. Na kontaminiranoj rani učini se debridman, rana ostaje otvorena kako bi se potaklo formiranje granulacijskog tkiva, tj. sekundarno cijeljenje. Nakon što je stvorena odgovarajuća količina granulacijskog tkiva i time rizik za pojavu infekcije sveden na minimum rana se zatvara postavljanjem šavova čime se pokušava ostvariti primarno cijeljenje. (3)

## 2.1.2. Faze cijeljenja

### 2.1.2.1. Upalna faza

Upalna faza započinje u trenutku ozljede tkiva te, ukoliko ne dođe do komplikacija, utoliko traje tri do pet dana. Praćena je pojavom tipičnih znakova upale: crvenilo (*rubor*), toplina (*calor*), bol (*dolor*), oticanje (*tumor*) i gubitak funkcije (*functio laesa*). Dijeli se u dvije faze: vaskularnu i staničnu.

Vaskularna faza započinje nizom događaja koji omogućuju postizanje hemostaze. U ozlijeđenim krvnim žilama dolazi do vazokonstrikcije kojom se usporava dotok krvi u ozlijeđeno područje i postiže koagulacija krvi. (4)

Aktiviraju se i trombociti koji na nekoliko načina pomažu u formiranju krvnog ugruška. Osim što sudjeluju u agregaciji i koagulaciji, stvaraju brojne biološki aktivne produkte - vazoaktivne medijatore te kemotaksijske faktore kao što su proteaze, citokini i faktori rasta. Fibrinsko - fibronektinski ugrušak stvoren tijekom hemostaze služi kao privremeni matriks na koji će migrirati epitelne stanice i fibroblasti. (6)

Unutar nekoliko minuta pod utjecajem histamina i prostaglandina oslobođenih iz leukocita dolazi do vazodilatacije i otvaranja malih međustaničnih endotelnih prostora koji dopuštaju dotok plazme i migraciju leukocita u intersticij. Nakupljanjem plazme, čija je uloga „razrijediti“ kontaminirajuće čimbenike u rani, nastaje edem tkiva. Osjećaj topline i crvenilo uzrokuje vazodilatacija, a bol i gubitak funkcije rezultat su djelovanja histamina, prostaglandina i kinina oslobođenih iz leukocita uz pritisak koji nastaje zbog edema.

Stanična faza započinje aktivacijom serumskog komplementa. C3a i C5a komponente komplementa djeluju kemotaksijski uzrokujući marginaciju i potom migraciju neutrofila kroz stijenkku krvne žile. U trenutku kada dođu u kontakt sa stranim tijelom neutrofilu otpuštaju lizosomalne enzime – proteaze, u svrhu uništavanja bakterija ili nekrotičnog tkiva. U debridmanu pomažu i makrofagi koji fagocitiraju strani ili nekrotični materijal. (4)

Makrofagi, osim što sudjeluju u čišćenju rane, otpuštaju nekoliko faktora rasta i citokina koji promiču migraciju, proliferaciju i diferencijaciju mezenhimalnih stanica. Kada se detritus odstrani, a rana postane sterilna, neutrofilu umiru apoptozom te se odstranjuju iz područja rane uz pomoć makrofaga. Naposljetku se i makrofagi povlače iz rane. (7)

Upalna faza često je opisana i kao faza zaostajanja jer je to period u kojemu ne dolazi do stezanja rane, a glavni materijal koji održava cjelovitost i priljubljuje se rubovima rane je fibrin.

(4)

#### **2.1.2.2. Fibroblastična faza**

Tijekom upalne faze, prisutni citokini i faktori rasta stimuliraju početak proliferativne faze. Ona započinje već oko trećeg dana nakon provedenog zahvata te traje do kraja trećeg tjedna. Karakterizirana je formiranjem granulacijskog tkiva bogatog upalnim stanicama, fibroblastima i novim, bujajućim krvnim žilama. (3) Stvoreno tkivo naziva se granulacijsko zbog ružičaste boje i izgleda poput granula. (8) Procesi ove faze nazivaju se fibroplazija i angiogeneza te se međusobno preklapaju i isprepliću. Kako bi se osigurala dostatna razina kisika i hranjivih tvari za pojačanu metaboličku aktivnost, doći će do razvoja lokalne mikrocirkulacije. Nove krvne žile, u formi kapilara, stvaraju se iz već postojećih, oštećenih krvnih žila pod utjecajem hipoksične okoline, brojnih faktora rasta kao što su VEGF, FGF-2 i TNF- $\beta$  te upalnih medijatora. Usporedno s navedenim događajima fibroblasti migriraju u područje rane, proliferiraju i umnažaju se kao odgovor na djelovanje citokina i faktora rasta porijeklom iz upalnih stanica i okolnog oštećenog tkiva. (3)

Fibrin pružanjem svojih niti formira mrežastu strukturu na koju fibroblasti luče osnovnu tvar nužnu za stvaranje ekstracelularnog matriksa (ECM). Osnovna tvar sastavljena je od nekoliko mukopolisaharida koji će „pridržavati“ kolagena vlakna. (4) ECM pak ima potpurnu ulogu te pomaže u staničnoj diferencijaciji i popravku, a sastoji se od dva osnovna tipa matriksa: fibroznih proteina, odnosno kolagena i elastina te adhezivnih proteina – fibrinektina i laminina. (8)

Fibroblasti luče fibronektin koji sudjeluje u stabilizaciji fibrina, dio je mehanizma imunološkog sustava koji prepoznaje strano tijelo, vodi makrofage duž fibrinskih niti u slučaju potrebne fagocitoze te ima kemotaksijski učinak na fibroblaste. Fibrinska mreža također čini osnovu na koju, iz postojećih krvnih žila, proliferiraju nove krvne žile. One proliferiraju iz rubova rane šireći se duž fibrinskih niti kako bi premostile ranu i formirale novu kapilarnu mrežu. Napredovanjem fibroplazije, porastom broja novih stanica te razvojem krvožilne mreže dolazi do fibrinolize kojom se enzimatskom aktivnošću plazmina razgrađuje fibrinski ugrušak.

Treći ili četvrti dan nakon provedenog zahvata fibroblasti djeluju na cirkulirajuće



mezenhimalne pluripotentne stanice transformirajući ih u stanice koje luče tropokolagen – preteču kolagena. Tropokolagen umrežavanjem stvara nezrelu vrstu kolagena – kolagen tipa III. U početku se kolagena vlakna talože nepravilno te se pružaju u različitim smjerovima što ne osigurava dovoljnu snagu i čvrstoću rane, no to se nadoknađuje stvaranjem kolagena u suvišku. Iako je čvrstoća rane u početku vrlo slaba, napredovanjem fibroblastične faze čvrstoća rane značajno raste. Krajem fibroblastične faze rana je čvrsta zbog prekomjernog nakupljanja kolagena te je eritematozna zbog pojačane vaskularizacije. (4,8)

### **2.1.2.3. Faza sazrijevanja (remodelacije)**

Kontrakcija rane vrlo je važan proces cijeljenja koji započinje krajem fibroblastične i traje tijekom rane faze remodelacije. Iako u većini slučajeva kontrakcija rane predstavlja ključnu ulogu za pravilno cijeljenje, točni mehanizmi kontrakcije i dalje nisu posve razjašnjeni. (4) Pretpostavlja se kako ključnu ulogu imaju fibroblasti i miofibroblasti. Miofibroblasti su stanice različitog porijekla koje imaju karakteristike fibroblasta i glatkih mišićnih stanica. (8) Porijeklo miofibroblasta nije jasno definirano jer nekoliko vrsta stanica može sudjelovati u njihovoj proliferaciji. Smatra se da su upravo fibroblasti glavni izvor miofibroblasta koji sudjeluju u cijeljenju. (9) Fibroblasti koji se nalaze u području rane pod utjecajem TNF- $\beta$ 1, izlučenog iz makrofaga, podliježu diferencijaciji u miofibroblaste. (10) Također, kao mogući izvor miofibroblasta navode se mezenhimalne matične stanice iz lamine proprije, periciti i fibrociti iz koštane srži ili čak epitelne stanice koje su transformirane djelovanjem faktora rasta. (9) Fibroblasti i miofibroblasti svojom sposobnošću kontrakcije dovode do pomicanja tkiva prema središtu rane. Time se veličina rane smanjuje i nakon nekog vremena zatvara. (8)

Faza sazrijevanja (remodelacije) može trajati i do nekoliko godina te uključuje uravnotežene procese razgradnje i formiranja kolagenog matriksa. (3) Glavnu ulogu u navedenim procesima imaju proteolitički enzimi, matriksne metaloproteinaze (MMP) i njihovi inhibitori TIMP. Mnoga od prethodno formiranih kolagenih vlakana postaju zamijenjena novim vlaknima, rezistentnijima na tenzijske sile rane. (4) Postepeno se smanjuje broj fibroblasta, a kolagen tipa III, koji je stvoren u fazi granulacijskog tkiva, biva zamijenjen jačim kolagenom tipa I. (3) Čvrstoća rane polako raste, ali ne u jednakoj mjeri kao što je to u fibroblastičnoj fazi. Bitno je napomenuti kako čvrstoća rane nikada neće dostići snagu neozlijeđenog tkiva, nego može dostići njezinih 80-85%.

Kako se metaboličke aktivnosti smanjuju, smanjuje se i prokrvljenost čime nestaje eritem. (4) Bilo kakav prekid ovog uravnoteženog procesa izmjene kolagenih vlakana može dovesti ili do nedostatne ili do pretjerane razgradnje kolagenog matriksa što može rezultirati kasnijom pojavom dehiscijencije ili stvaranjem ožiljka. (3)

## 2.2. Specijalni oblici cijeljenja

### 2.2.1. Živac

Ozljeda senzoričkih živaca orofacijalnog područja najčešće se događa prilikom kompliciranih ekstrakcija impaktiranih zuba, postavljanja implantata ili kirurškog uklanjanja oralnih patoloških lezija. Živci koji su najčešće pogođeni ozljedom su *n. lingualis* i *n. alveolaris inferior*, ogranci mandibularne grane trigeminalnog živca. Nasreću, većina ozljeda živaca prolazi spontano.

Prognoze cijeljenja i odabir načina liječenja ozljede živca ovisi o tipu i opsežnosti ozljede. Seddon dijeli ozljede živca u tri tipa. Najlakši tip ozljede je neuropraksija koja je karakterizirana prolaznim prekidom živčanog provođenja uz očuvan kontinuitet aksona i epineuralne ovojnice. Budući da nema gubitka u aksonskom kontinuitetu, potpuni spontani oporavak živčane funkcije očekuje se unutar nekoliko dana ili tjedana.

Aksonotmeza se pojavljuje u slučaju prekida kontinuiteta aksona dok epineuralna ovojnica ostaje očuvana, stoga, moguća je regeneracija s povratkom živčane funkcije nakon dva do šest mjeseci. Neurotmeza, najteža povreda živca, uključuje potpuni prekid kontinuiteta živca. U ovom slučaju vjerojatnost za spontani oporavak vrlo je mala.

Cijeljenje živca obično se odvija u dvije faze: degeneracija i regeneracija. Moguća je pojava degeneracije u dva oblika. Prvi je segmentalna demijelinizacija u kojoj je mijelinska ovojnica odvojena u izolirane segmente te na taj način uzrokuje usporavanje ili čak sprječava prijenos živčanih impulsa. Pacijent može osjećati simptome kao što su parestezija, disestezija, hiper- ili hipoestezija. Ovaj način demijelinizacije može se pojaviti nakon neuropraksije te može prijeći u spontanu regeneraciju živca.

Drugi tip degeneracije, Wallerova degeneracija pojavljuje se nakon veće traume živca. Aksoni i mijelinska ovojnica koji se nalaze distalno (udaljeniji od SŽS-a) podliježu dezintegraciji u cijelosti, dok aksoni proksimalni do mjesta ozljede (bliži SŽS-u) prolaze kroz degeneraciju, najčešće zahvaćajući nekoliko Ranvierovih čvorova. Iako dolazi do prekida živca, ovaj tip degeneracije će vjerojatno dovesti do spontane regeneracije.

Regeneracija započinje gotovo odmah nakon ozljede živca na njegovom proksimalnom kraju. (4)

Schwannove stanice se aktiviraju, proliferiraju i dediferenciraju u oblik sličniji progenitornim stanicama. Također, induciraju kemotaksiju makrofaga te luče faktore nužne za regeneraciju. Makrofagi i Schwannove stanice uklanjaju oštećene ostatke aksona i mijelina dok proliferativni tip Schwannovih stanica stvara liniju stanica pod nazivom Büngnerove trake koje će poslužiti kao vodilje aksonskim produljcima tijekom regeneracije. (11)

Rast napreduje u brzini od 1 do 1,5 mm dnevno sve dok živac ne dosegne ciljno tkivo koje inervira ili dok ne bude blokiran okolnim vezivnim, živčanim tkivom ili kosti. (4) U kasnijoj fazi regeneracije, Schwannove stanice rediferenciraju se u mijelinizirajuće stanice. (11) Taloženjem nove mijelinske ovojnice dolazi i do povećanja promjera aksona. Kada dođe do uspostave funkcionalnog kontakta između živca i tkiva pacijent može osjećati određenu vrstu senzacija u prethodno anesteziiranom području.

Treba imati na umu kako su moguće određene komplikacije tijekom regeneracije koje mogu ometati normalno cijeljenje živca. Ukoliko aksonski produljci dođu do vezivnotkivne prepreke mogu prepreku zaobići i nastaviti normalan rast ili mogu formirati masu sastavljenu od neorganiziranog živčanog tkiva koje se naziva neurom.

U slučaju nepostojanja spontane neurosenzorne regeneracije zbog pojave neuroma potrebno je učiniti neurokiruršku operaciju kako bi se postigao oporavak osjetne funkcije. U slučaju ozljede na donjem alveolarnom živcu potrebno je ukloniti neurom, potom spojiti živčane krajeve finim epineuralnim šavovima. Ukoliko nije moguće postaviti šavove bez tenzije potrebno je upotrijebiti autologni ili alogeni živčani transplantat kako bi se postigla reparacija živca. (4)

### **2.2.2. Kost**

Za razliku od mekog tkiva koje cijeli ožiljkom, odnosno drugom vrstom tkiva, kost se regenerira *ad integrum* stvarajući jednako tkivo. (12) Sve faze koje se odvijaju tijekom mekotkivnog cijeljenja prisutne su i tijekom cijeljenja ozlijeđene kosti. Za razliku od mekih tkiva za cijeljenje kosti ključna je kalcifikacija ekstracelularnog matriksa te su za uspjeh cijeljenja odgovorne specifične vrste stanica - osteoblasti i osteoklasti. Oni vrše rekonstrukciju i remodelaciju oštećenog tkiva. Osteoblasti (osteogene stanice) u ozlijeđeno područje migriraju iz tri izvora: periosta, endosta i cirkulirajućih pluripotentnih

mezenhimalnih stanica. Njihova je uloga odlaganje osteoida (organskog matriksa) koji će se mineralizirati u kasnijim fazama cijeljenja. Osteoklasti se pak diferenciraju iz prekursorskih stanica – monocita, kako bi resorbirali dijelove nekrotične kosti i izvršili remodelaciju kosti u područjima gdje je potrebno. (4)

Cijeljenje kosti može se opisati kao primarno (direktno) ili sekundarno (indirektno). (4,12)

Primarno cijeljenje kosti događa se u slučajevima nepotpune frakture kosti, odnosno kada frakturalni ulomci ostaju barem djelomično spojeni (tzv. „*greenstick fracture*“) ili češće nakon anatomske repozicije i kirurške fiksacije ulomaka. U oba slučaja, stvara se malo fibroznog tkiva, reosifikacija se događa brzo bez ili s minimalnim stvaranjem kalusa. Kirurškom tehnikom, najčešće korištenjem pločica za fiksaciju, postižu se uvjeti apsolutne stabilnosti ulomaka što omogućava cijeljenje bez formiranja kalusa. Ubrzo nakon fiksacije područje frakture naseljavaju mezenhimalne stanice i krvne žile, a aktivirani osteoblasti stvaraju depozite osteoida na površini frakturalnih rubova. Kod vrlo tijesnih interfragmentarnih razmaka frakturalna linija ispunjava se lamelarnom kosti. Veći razmaci ispunjavaju se fibroznim tkivom, a potom fibroznom hrskavicom i vlaknastim tipom kosti. (3,4)

U slučaju koštanog prijeloma gdje su ulomci razmaknuti više od 1 mm, kost cijeli indirektno, odnosno sekundarnim načinom cijeljenja. (4) Iz oralnokirurškog aspekta, ovim načinom cijeljenja opisuje se cijeljenje bez rigidne fiksacije, primjerice kod intermaksilarne fiksacije. (1) Indirektno cijeljenje dijeli se na tri faze: upalnu (stadij hematoma i angiogeneze), reparativnu (stadij mekog i tvrdog kalusa) i fazu remodelacije. (12)

Ozljedom kojom nastaje fraktura dolazi do oštećenja stanica, krvnih žila i koštanog matriksa. Ubrzo nastaje hematoma koji sadrži stanice iz periferne intramedularne krvi te stanice koštane srži. Pokreće se upalna reakcija koja se odvija na jednak način naveden u prethodnim poglavljima. Upalna reakcija, osim što je nužna za pravilno cijeljenje, pomaže u imobilizaciji prijeloma. Bol koja nastaje kao posljedica ozljede prisiljava pacijenta na mirovanje kako bi štitio ozljeđeno područje, a edem hidrostatički sprječava pomicanje ulomaka. (12) Cilj reparativne faze je stvaranje kalusa koji će kasnije biti zamijenjen s kosti. Unutar granulacijskog tkiva, stvorenog krajem upalne faze, fibroblasti i hondroblasti stvaraju meki kalus - fibrozni matriks koji spaja prelomljene koštane ulomke s unutrašnje strane, ali i cirkumferentno s vanjske strane. Meki kalus može sadržavati fibrozno tkivo, krvne žile, hrskavicu, fibroznu kost i osteoid. Napredovanjem reparativne faze te dolazi do rasta pH okoline što aktivira enzim alkalnu fosfatazu zaduženu za pokretanje mineralizacije kalusa.

Djelovanjem osteoblasta postepeno se odvija osifikacija mekog kalusa čime nastaje tvrdi kalus, odnosno fibrozna kost. (12)

U fazi remodelacije višak tvrdog kalusa resorbira se aktivnošću osteoklasta dok osteoblasti stvaraju depozite nove lamelarne kosti.

Za uredno cijeljenje kosti ključna je dostatna vaskularizacija te imobilizacija. U slučaju sekundarnog cijeljenja, potreban je visok stupanj krvne opskrbe kako bi došlo do osifikacije fibroznog tkiva, u suprotnom umjesto kosti stvara se hrskavica. Ako je vaskularizacija, a time i opskrba fibroznog tkiva kisikom vrlo slaba, neće se moći formirati ni hrskavica ni kost. Povećana mobilnost frakturnih ulomaka kompromitira vaskularizaciju rane i time povećava predispoziciju za formiranje hrskavice ili fibroznog tkiva duž frakturne linije. Na taj se način, također, kod kontaminiranih fraktura povećava rizik za infekciju rane. (4)

### **2.2.3. Postekstrakcijsko cijeljenje**

Cijeljenje alveole nakon ekstrakcije zuba tipičan je primjer cijeljenja *per secundam intentionem*. (3,4) Prazna alveola sastavljena je od okolne kortikalne kosti koja je prekrivena preostalim oštećenim parodontnim vlaknima s koronarnim pokrovom oralnog epitela (gingive). (4)

Nakon ekstrakcije zuba pokreće se kaskada reakcija jednakih kao i kod cijeljenja sluznice ili kože. Pokreću se reparativni procesi mekog (gingiva i parodontni ligament) i tvrdog tkiva (alveolarna kost). Vrste tkiva koje se izmjenjuju tijekom cijeljenja u postekstrakcijskoj alveoli mogu se klasificirati na sljedeći način: u praznoj alveoli najprije se formira krvni ugrušak sastavljen od eritrocita i leukocita uklopljenih u fibrinsku mrežu. On biva zamijenjen granulacijskim tkivom bogatim novostvorenim vaskularnim strukturama, upalnim stanicama i eritrocitima, zatim privremeni matriks sastavljen od gusto poslaganih mezenhimalnih stanica, kolagenih vlakana i krvnih žila, vlaknasta kost građena od prstolikih nastavaka nezrele kosti ugrađenih u primarnu spongiozu te naposljetku lamelarna kost i koštana srž. (1)

**Upalna faza - hemostaza i koagulacija:** Neposredno nakon ekstrakcije zuba krv iz oštećenih krvnih žila ispunjava prostor koštanog defekta. Proteini iz krvi i oštećene stanice započinju niz događaja koji dovode do stvaranja fibrinske mreže. Ona zajedno s trombocitima stvara krvni ugrušak (koagulum) unutar 24 sata. Koagulum začepi oštećene krvne žile čime zaustavi krvarenje te djeluje kao fizički matriks koji usmjerava stanična kretanja.

**Upalna faza – čišćenje rane :** Neutrofili i makrofagi migriraju u ranu, uništavaju bakterije i oštećeno tkivo te počiste područje rane prije nego što započne stvaranje tkiva. Neutrofili prvi naseljavaju ranu dok makrofagi nastupaju kasnije. Kada se detritus odstrani, neutrofili umiru apoptozom te ih odstrane makrofagi koji se zadnji povlače iz područja rane. U alveoli, dio traumatizirane kosti koja je okrenuta prema rani prolazi kroz nekrozu te se odstranjuje osteoklastičnom aktivnosti.

**Stvaranje tkiva:** Mezenhimalne stanice slične fibroblastima koje migriraju u ranu počinju proliferirati i u izvanstaničnom području odlažu sastojke matriksa. Tako se koagulum postepeno zamijeni novim, granulacijskim tkivom. Granulacijsko tkivo može se podijeliti u dva tipa: rano i kasno granulacijsko tkivo. Rano granulacijsko tkivo čini velik broj makrofaga, nekoliko mezenhimalnih stanica, mala količina kolagenih vlakana i djelići krvnih žila. Kasno granulacijsko tkivo sadržava manje makrofaga, ali je zato u vezivnom matriksu velik broj stanica sličnih fibroblastu i novostvorenih krvnih žila. Stanice slične fibroblastu nastavljaju otpuštati faktore rasta, proliferirati i odlagati novi izvanstanični matriks koji usmjerava urastanje novih stanica i daljnju diferencijaciju tkiva. Ispreplitanjem fibroplazije i angiogeneze uspostavlja se privremeno vezivno tkivo. Prijelaz privremenoga vezivnog tkiva u koštano tkivo događa se uzduž vaskularnih struktura. Dakle, osteoprogenitorne stanice (npr. periciti) migriraju i nakupljaju se uz najbliže krvne žile. One diferenciraju u osteoblaste koji stvaraju matriks kolagenih vlakana koji poprima vlaknast izgled. Na taj se način stvara osteoid, a proces mineralizacije započinje u središnjem dijelu. Osteoblasti nastavljaju odlagati osteoid, a stanice koje ostaju zarobljene u matriksu postaju osteociti. Novostvorena kost naziva se vlaknasta kost. Ona je prva vrsta formirane kosti te je karakterizirana brzim odlaganjem uzduž krvnih žila, slabo organiziranim kolagenim matriksom, velikim brojem osteoblasta zarobljenim u mineraliziranom matriksu i lošom sposobnošću podnošenja opterećenja. Uzduž novostvorenih krvnih žila stvara se vlaknasta kost nalik prstolikim izdancima. Oblikuju se trabekule vlaknaste kosti koje okružuju krvne žile. Zbog daljnjeg odlaganja vlaknaste kosti trabekule postaju deblje, stanice (osteociti) bivaju zarobljene čime se formira prvi set osteona - primarni osteoni. Povremeno se vlaknasta kost pojača odlaganjem takozvane paralelne vlaknaste kosti koja ima koncentrično, a ne vlaknasto, organizirana kolagena vlakna.

**Modeliranje i remodeliranje tkiva:** Početno stvaranje tkiva odvija se najbrže. Unutar nekoliko tjedana cijela alveola ispunit će se vlaknastom kosti ili primarnom spongiozom. Ona služi kao stabilan nosač, ima čvrstu površinu, izvor je osteoprogenitornih stanica te je obilno opskrbljena krvlju što je bitno za funkciju stanica i mineralizaciju matriksa. Procesima

modeliranja i remodeliranja vlaknasta kost sa svojim primarnim osteonima postepeno se zamjenjuje lamelarnom kosti i koštanom srži. U procesu remodeliranja primarni osteoni zamjenjuju se sekundarnima. Najprije se aktivnošću osteoklasta, do određene razine, resorbira vlaknasta kost. Ova razina resorpcijske fronte uspostavit će takozvanu crtu povratka, koja je početna točka novog stvaranja kosti tvoreći sekundarni osteon. Iako procesi modeliranja i remodeliranja mogu rano započeti, potrebno je nekoliko mjeseci dok se sva vlaknasta kost ne zamijeni koštanom srži i zreom, lamelarnom kosti. (7)

Potrebno je čak 4 do 6 mjeseci nakon ekstrakcije kako bi se kortikalna kost koja oblaže alveolu resorbirala te se može dokazati nalazom na RTG-u koji pokazuje nedostatak lamine dure. Usporedno s odlaganjem kosti u koštanom defektu pomiče se i razina oralnog epitela u koronarnom smjeru sve dok ne dosegne razinu okolne gingive koja prekriva alveolarni greben.

Nakon godinu dana jedini vidljivi trag nekadašnje alveole može biti preostali fibrozni ožiljak. (4)

Ponekad formiranje krvnog ugruška nije uspješno ili se ugrušak nakon formiranja prerano resorbira čime nastaje alveolarni osteitis ili *alveolitis sicca dolorosa* (ASD). U tom slučaju, cijeljenje postekstrakcijske alveole produženo je i otežano. U usporedbi s alveolom koja uredno cijeli „suha alveola“ ostaje otvorena ili djelomično prekrivena hiperplastičnim epitelom tijekom duljeg perioda. (3)

#### **2.2.4. Cijeljenje dentalnog implantata**

Cijeljenje oko postavljenog dentalnog implantata uključuje dva usporedna procesa – cijeljenje kosti koja je u kontaktu s implantatom i mekog tkiva, keratinizirane mukoze koja štiti koštani greben. (2)

Za uspjeh nakon postave implantata mora se uspostaviti veza između implantata i okolne kosti. Kako bi se opisao ovaj način veze, Brånemark 1960-ih godina uvodi pojam oseointegracije. Oseointegracija je definirana kao izravna, funkcionalna i strukturna veza između kosti i površine implantata.

Ona podrazumijeva cijeljenje kosti koje se odvija preko formiranja koaguluma i granulacijskog tkiva, potom matriksa i nezrele kosti, vlaknaste kosti i konačno, zrele lamelarne kosti što se

didaktički dijeli u osnovne faze cijeljenja: upalnu, proliferativnu i fazu maturacije. Prema navedenim fazama oseointegracija klasificira se u primarni način cijeljenja kosti.

Prilikom preparacije ležišta za implantat nastaje ozljeda koštanih trabekula i pripadajućih krvnih žila što izaziva krvarenje. Nakon ugradnje implantata, vanjske strane navoja implantata u kontaktu su s okolnom kosti i čine primarno sidrište. Unutarnje strane navoja uz samo tijelo implantata nemaju kontakt s kosti te se u tom području formira krvni ugrušak. Za nekoliko dana, nakon djelovanja neutrofila i makrofaga koji čiste ranu, stvara se granulacijsko tkivo u koje urastaju nove krvne žile iz periferne koštane srži. Otprilike tjedan dana nakon postavljanja implantata, pod utjecajem faktora rasta aktivira se fibroplazija, odnosno formiranje nediferenciranog vezivnog tkiva u apikalnom području ležišta te uz unutarnje strane navoja implantata. Privremeno vezivno tkivo bogato je opskrbljeno krvnim žilama, fibroblastima i nediferenciranim mezenhimalnim stanicama. Njegovim sazrijevanjem nastaje osteoid, organski dio buduće zrele kosti, iz kojeg se stvara vlaknasta kost koja nakon 14 dana obuhvaća cijeli implantat. Istovremeno se u područjima udaljenim od implantata počinju nakupljati osteoklasti te vrše resorpciju nekrotične kosti koja se postepeno zamjenjuje vlaknastom kosti.

Između šestog i dvanaestog tjedna od ugradnje implantata slijedi faza remodelacije tijekom koje se polaganom osteoklastičnom aktivnosti odstranjuje vlaknasta kost na čije mjesto dolazi zrela lamelarna kost s koštanom srži. (7)

Uspješnim cijeljenjem smatra se formiranje kosti koja ojačava i povezuje ostatak kosti s postavljenim implantatom. Neuspješno cijeljenje se pak očituje stvaranjem fibroznog tkiva oko implantata što može biti uzrokovano infekcijom ili mobilnošću implantata nakon ugradnje. (2)

Osim oseointegracije, nakon postavljanja implantata i zatvaranja mukoperiostalnog režnja slijedi cijeljenje mekog tkiva koje dovodi do stvaranja transmukoznog pričvrstka. Pravilna adaptacija marginalnog mekog tkiva ključna je za uspostavu fizičke barijere prema okolišu usne šupljine koja sprečava prodor mikroorganizama do koštanog tkiva. Na taj se način smanjuje rizik od razvoja periimplantitisa, produljuje se funkcijska vrijednost i održava stabilnost implantata te se postiže bolji estetski učinak.

Neposredno nakon repozicije mukoperiostalnog režnja između sluznice usne šupljine, površine implantata i alveolarne kosti formira se krvni ugrušak. Već ranije opisanim procesima, nakon 14 dana formirano je vezivno tkivo bogato krvnim žilama i fibroblastima koje je u tijesnom kontaktu s površinom implantata. Između prvog i drugog tjedna započinje proliferacija i migracija epitelnih stanica s rubova rane. Ovaj korak omogućit će formiranje membranskog



epitela koji nalikuje na spojni epitel oko prirodnog zuba. Između 6. i 12. tjedna nakon postave implantata sazrijeva periimplantatna mukoza stvaranjem zrele epitelne barijere i organizacijom kolagenih vlakana. (1)

Prema Cochranu i sur. pojas periimplantatne mukoze visok je 3 – 4 mm, a čine ga zona membranskog epitela i supraalveolarnog vezivnog pričvrstka. Periimplantatna mukoza po mnogočemu slična je gingivi. Vanjska površina periimplantatne mukoze prekrivena je keratiniziranim oralnim epitelom koji se u marginalnom dijelu spaja s epitelom koji je okrenut prema protetskoj nadogradnji – membranskim epitelom. Vezu između implantata i epitelnih stanica omogućuju hemidezmosomi. Supraalveolarni pričvrstak ima obilježja ožiljkastog tkiva, sadrži veću količinu kolagena tipa V koji je otporan na kolagenazu i služi kao mehanička barijera za prodor mikroorganizama. Osim toga, periimplantatno vezivno tkivo sadrži manje fibroblasta i vaskularnih struktura pošto nedostaje vaskularni kompleks prijašnjeg parodontnog ligamenta. Zato je vaskularizacija ostvarena iz supraperiostalnih krvnih žila. Ipak, glavna razlika između gingive i periimplantatne mukoze je smjer kolagenih vlakana. Oko zuba se kolagena vlakna pružaju i okomito na aksijalnu os zuba dok se oko implantata nalaze isključivo paralelno te prstenasto okružuju sami implantat. (1,7,13)

## **2.3. Komplikacije u cijeljenju rane**

### **2.3.1. Infekcija**

Oralnokirurški zahvati osiguravaju otvoreni put za kontaminaciju mikroorganizmima iz usne šupljine ili stranim tijelom sve do dubljih mekih i koštanih tkiva. (14) Infekcija nakon oralnokirurškog zahvata rezultat je bakterijske kontaminacije u području rane. Svaka je rana na neki način kontaminirana bakterijama, no hoće li doći do razvitka infekcije ovisi o broju mikroorganizama na određenom području, njihovoj patogenosti i imunološkom odgovoru domaćina.

Stalna prisutnost bakterija stimulira imunološki odgovor organizma, stoga dolazi do otpuštanja upalnih medijatora - prostaglandina i tromboksana. Na taj način infekcija produžuje trajanje upalne faze cijeljenja. (10) Neutrofili migriraju u područje rane i otpuštaju citotoksične enzime i slobodne radikale. Trombotički i vazokonstriktivni metaboliti uzrokuju hipoksiju u području rane što pogoduje povećanju broja bakterija i daljnjem uništavanju tkiva. Raspadnute bakterije potiču pojačavanje upale otpuštanjem neutrofilnih proteaza i endotoksina. Novostvorene

stanice i njihov kolageni matriks osjetljivi su na sve navedene upalne faktore koji uzrokuju njihov raspad čime je otežano i usporeno cijeljenje tkiva. Infekcija rane očituje se tipičnim znakovima upale: crvenilo, toplina, oticanje, bol, gubitak funkcije te pojava gnoja. Glavni čimbenik koji pojavu infekcije u području cijeljenja svodi na minimum pedantno je šivanje zajedno s čišćenjem rane, postizanjem hemostaze i eliminacijom nekrotičnog tkiva. Sve navedeno, uz odgovarajuću postoperativnu njegu, održava ranu čistom te je štiti od vanjskih čimbenika koji bi mogli ugroziti njezino cijeljenje. (3)

### **2.3.2. Tenzija i dehiscijencija**

Tenzija i dehiscijencija komplikacije su mehaničkog uzorka u kojima ključnu ulogu imaju lokalni čimbenici.

Tenzija opisuje sile i tendenciju tkiva oko rane koje pokušava odvojiti rubove rane. Ako su rubovi rane sašiveni prečvrsto, u finim krvnim žilama koje se nalaze u tkivu koje je šivano, doći će do vazokonstrikcije i posljedične ishemije. (10)

Djelomično ili potpuno odvajanje rubova rane može se dogoditi u prvom tjednu nakon zahvata. U većini slučajeva uzrok dehiscijenciji nije loša tehnika šivanja rane, već loš odgovor tkiva na cijeljenje. Također, pojava infekcije povećava predispoziciju za dehiscijenciju rane u ranim fazama cijeljenja. Povećan je broj mikroorganizama, a time i makrofaga koji pojačano izlučuju proteolitičke enzime, slobodne radikale i upalne medijatore čime ometaju uobičajen proces cijeljenja. Kronična hipoksija tkiva otežava formiranje kolagena, on ima slabiju tenzijsku snagu što dovodi do dehiscijencije rane. (5)

Stanice rubova rane proliferiraju, ali ne uspijevaju migrirati i postići reepitelizaciju zbog degradiranog ekstracelularnog matriksa čime rana ostaje otvorena. Ovisno o slučaju i opsežnosti odvajanja rubova, ranu je moguće ponovo zašiti ili ju ostaviti otvorenom kako bi došlo do sekundarnog cijeljenja. (3)

## **2.4. Lokalni čimbenici koji utječu na cijeljenje**

### **2.4.1. Strano tijelo**

Stranim tijelom smatra se sve ono što imunološki sustav domaćina ne može prepoznati - primjerice bakterije, nečistoće (odnosno nekrotično tkivo) ili konac kojim je rana šivana. (4) Prisutnost stranog tijela produžuje trajanje upalne faze. (10) Ono u organizmu može uzrokovati tri osnovna problema. Prvi od njih je infekcija uzrokovana proliferacijom bakterija koje lučenjem endotoksina uništavaju tkivo domaćina. Ako je prisutno „nebakterijsko“ strano tijelo ono može postati stanište za bakterije koje će nesmetano proliferirati jer su zaštićene od imunoloških stanica. I treće, strano tijelo često može biti prepoznato u organizmu kao antigen te će stimulirati kroničnu upalnu reakciju i time sprječavati nastanak cijeljenja. (4)

### **2.4.2. Nekrotično tkivo**

Nekrotično tkivo uzrokuje dva problema. Ono predstavlja prepreku za urastanje reparativnih stanica. Upalna faza se produžuje sve dok se procesima enzimske razgradnje i fagocitoze ne ukloni sav nekrotični sadržaj. Drugi problem je što nekrotično tkivo, kao i ostala strana tijela, omogućava zaštićeno područje za razvitak bakterija. Nekrotično tkivo često uključuje i hematom koji može poslužiti kao bogato hranilište za bakterije. (4)

### **2.4.3. Ishemija**

Ishemija tkiva može biti izazvana lokalnim čimbenicima uključujući prečvrsto ili krivo pozicionirane šavove, nepravilno dizajniranim režnjevima, vanjskim ili unutarnjim pritiskom na ranu, ali i sistemskim čimbenicima kao što su hipotenzija, anemija ili poremećaj u cirkulaciji perifernih krvnih žila. (4)

Smanjena krvna opskrba u području rane na cijeljenje utječe na nekoliko načina. Nedostatna krvna opskrba može voditi u nekrozu tkiva, smanjuje dostupnost protutijela i antibiotika, ako su propisani, što povećava mogućnost razvoja infekcije. Smanjenom cirkulacijom u području cijeljenja smanjuje se doprema kisika i hranjivih tvari nužnih za pravilno cijeljenje. (4) Cijeljenje je energetski ovisan proces. Proliferativna faza karakterizirana je povećanjem metabolizma i sintezom proteina za što je nužna dostatna opskrba tkiva hranjivim tvarima, stoga hipoksija i niska razina glukoze mogu usporiti ili čak zaustaviti proces cijeljenja. U ranoj fazi

cijeljenja na lokaliziranu hipoksiju vaskularni endotel reagira vazodilatacijom, no u slučaju neprekidne hipoksije doći će do apoptoze endotelnih stanica inducirane citokinom TNF- $\alpha$ . Pokazalo se kako je i aktivnost neutrofila manja u uvjetima smanjene oksigenacije. Fibroblasti izloženi duljem periodu hipoksije manje će sudjelovati u formiranju ekstracelularnog matriksa i time će odgađati cijeljenje. (10)

## **2.5. Opći čimbenici koji utječu na cijeljenje**

### **2.5.1. Dob**

Općeprihvaćeno je kako se cijeljenje sporije odvija kod starijih, nego kod pacijenata mlađe životne dobi. Potrebno je uzeti u obzir činjenicu da pacijenti starije životne dobi češće boluju od kroničnih bolesti te imaju više komorbiditeta od mlađih pacijenata. (10)

Povećanjem životne dobi dolazi do smanjene cirkulacije, odnosno smanjene krvne opskrbe u tkivima što može rezultirati sporijim cijeljenjem.

Gotovo svaka faza u procesu cijeljenja prolazi kroz promjene ovisno o dobi pacijenta. Tako u starijoj životnoj dobi trombociti podliježu bržoj agregaciji, pojačano je lučenje upalnih medijatora, infiltracija makrofaga i limfocita je zakašnjela te je njihovo djelovanje umanjeno, luči se manje faktora rasta čime je reepitelizacija, angiogeneza i odlaganje kolagena odgođeno. Također, smanjena je razina pretvorbe kolagena iz tipa III u tip I što dovodi do smanjene čvrstoće rane. (5)

### **2.5.2. Prehrana**

Uravnotežena prehrana vrlo je važna za normalan oporavak rane nakon oralnokirurškog zahvata. Zbog nedostatka makronutrijenata i mikronutrijenata kod pacijenata s malnutricijom zakašnjela je sinteza fibroblasta, smanjen je stupanj angiogeneze, a vrijeme potrebno za zatvaranje rane i remodelaciju tkiva je produženo. Aminokiseline koje direktno utječu na uspjeh cijeljenja su metionin, histidin i arginin. Ključnom aminokiselinom smatra se metionin jer se metabolizira u cistein koji je vrlo važan za normalan tijek svih faza cijeljenja. (3) Arginin stimulira sintezu i lučenje hormona rasta kao i aktivaciju limfocita T. (15)

Nutritivni nedostaci koji smanjuju razinu albumina na manju od 2g/dL usko su povezani s produljenom upalnom fazom, smanjenim stupnjem fibroplazije, neadekvatnom, neovaskularizacijom, sintezom kolagena i remodelacijom tkiva. Nedovoljan unos proteina svakako utječe i usporava cijeljenje, no prehrana koja je bazirana na visokom dnevnom unosu proteina neće skratiti vrijeme cijeljenja.

Određeni vitamini i prateći minerali također imaju bitnu ulogu u provođenju cijeljenja. Vitamin A stimulira fibroplaziju, sintezu kolagena i epitelizaciju te kod pacijenata na kortikosteroidnoj terapiji neutralizira negativan učinak lijekova na cijeljenje. Bez dovoljne razine vitamina C narušava se formiranje kolagenih vlakana. Vitamin C važan je kofaktor u procesu hidroksilacije lizina i prolina u svrhu sinteze kolagena, stabilizira trostruku strukturu molekule kolagena, stoga njegov manjak direktno utječe na uspjeh i kvalitetu cijeljenja rane. Osim toga, vitamin C snažan je antioksidans jer je nužan za stvaranje superoksida u neutrofilima pa na taj način sudjeluje u lokalnoj protuupalnoj obrani. Vitamini B kompleksa i kobalt kofaktori su u stvaranju antitijela, reguliraju normalnu funkciju bijelih krvnih stanica i omogućuju adekvatnu bakerijsku rezistenciju.

Snižena razina mikronutrijenata kao što su magnezij, bakar, kalcij, željezo i cink odražava se na sintezu kolagena na različitim razinama. Bakar je esencijalan za umrežavanje kolagenih vlakana, kalcij za normalnu funkciju granulocitnih i ostalih kolagenaza u području rane. Deficijencija cinka usporava fibroplaziju i reepitelizaciju djelujući na mitozu stanica. Također, brojni su enzimi ovisni o cinku, a neki od njih su DNK polimeraza i reverzibilna transkriptaza.

(3)

### **2.5.3. Pušenje**

Mnoge studije potvrdile su kako je pušenje štetno za cijeljenje rane, osobito u postoperativnom razdoblju nakon zahvata koji uključuju odizanje režnja, mekotkivnu ili koštanu augmentaciju. Uzrok je nastajanju neželjenih posljedica multifaktorijalan. Nikotin, tvar koja izaziva ovisnost, ima vazokonstriktivna svojstva te smanjuje proliferaciju eritrocita, makrofaga i fibroblasta. Ugljikov monoksid smanjuje kapacitet hemoglobina za prijenos kisika kompetitivnom inhibicijom vezanja kisika i time povisuje koncentraciju karboksihemoglobina.

Pušenje pojačava sposobnost agregacije trombocita te povećava viskoznost krvi. Na taj način povećava se rizik za začepljenje malih krvnih žila koje dovodi do smanjene tkivne oksigenacije.

Također, kod pušača uočeno je smanjeno odlaganje kolagena i sinteza prostaciklina što negativno utječe na cijeljenje rane.

Prema Balajiju, pušenje na dan ekstrakcije zuba doprinosi većem riziku za nastanak „suhe alveole“. (16) Potencijalni uzroci tome su pojačana fibrinolitička aktivnost te negativan tlak koji nastaje prilikom pušenja i utječe na kvalitetu formiranja i stabilnost fibrinskog ugruška. No, glavni negativan učinak pušenja na cijeljenje vazokonstrikcija je posredovana otpuštanjem kateholamina te posljedično dovodi to smanjene opskrbe tkiva kisikom. (10,16)

Nakon samo jedne cigarete nastaje periferna vazokonstrikcija koja može potrajati i do jedan sat, a pušenje jedne kutije cigareta dnevno održava tkivnu hipoksiju kroz 24 sata. Stoga je preporučljivo pušačima savjetovati prestanak pušenja minimalno jedan tjedan prije i nakon zahvata. (3)

#### **2.5.4. Patološka stanja pacijenta**

##### **2.5.4.1. Dijabetes**

Povećana razina GUK na molekularnoj i staničnoj razini produljuje i ometa proces cijeljenja. Zbog vaskularnih opstrukcija i skleroza koje se javljaju u sklopu dijabetesa oslabljena je cirkulacija što dovodi do tkivne hipoksije. Hipoksija, kao što je ranije navedeno, pojačava početne upalne reakcije, povišuje razinu slobodnih radikala te na tako odgađa nastavak cijeljenja.

Osim na kardiovaskularni, dijabetes utječe i na imunološki sustav pa se dijabetičari svrstavaju u skupinu imunosuprimiranih pacijenata s većom predispozicijom za razvoj infekcije. Kod dijabetičara je uočena smanjena migracija neutrofila što je povezano s povećanom razinom AGE depozita, naprednih glikacijskih produkata koji direktno utječu na sposobnost kemotaksije neutrofila. Normalna aktivnost neutrofila može se kontrolirati regulacijom razine GUK. Osim neutrofila, smanjena je i kemotaksijska aktivnost makrofaga.

Uz karakteristične nalaze u krvi kod dijabetesa slični se nalazi mogu naći i u slini. Stoga je povišena razina GUK i AGE-a u krvi praćena istim nalazom i u slini. Zbog hipofunkcije žlijezda slinovnica za dijabetes je karakteristična smanjena razina lučenja sline. Slina sadržava brojne antimikrobne peptide i proteine te antioksidativne tvari. U uvjetima povišenog GUK i hipooksigenacije stvara se više štetnih slobodnih radikala što dovodi do oksidativnog stresa i

produljenog cijeljenja. U slini dijabetičara uočena je povišena koncentracija enzima MMP-8, kolagenaze koja dovodi do degradacije ekstracelularnog matriksa nužnog za cijeljenje. Također, u slini dijabetičara nalazi se manje epidermalnog faktora rasta (EGF) koji potiče brojne procese, uključujući rast stanica i njihovu diferencijaciju u oralnim tkivima pa time i reepitelitaciju oralnog epitela.

Pored EGF-a, uočene su niže razine mnogih drugih faktora rasta ključnih za normalno odvijanje cijeljenja. Sniženi IGF može uzrokovati produljenje cijeljenja jer izravno djeluje na kemotaksiju endotelnih stanica te potiče proliferaciju keratinocita i fibroblasta nužnih za reepitelizaciju. Istraživanja provedena na miševima i štakorima pokazuju i niže razine TNF- $\beta$ 1 koji promovira kemotaksiju upalnih stanica, keratinocita i fibroblasta te potiče daljnje stvaranje faktora rasta iz navedenih stanica. Uz navedene faktore rasta, s dijabetesom su usko povezani i PDGF i NGF. (17)

#### **2.5.4.2. Imunokompromitirani pacijent i pacijent na kortikosteroidnoj terapiji**

Imunološki odgovor organizma izravno utječe i određuje nastavak cijeljenja te štiti ranu od nastanka infekcije. Neadekvatan imunološki odgovor često kompromitira normalan tijek cijeljenja. Parametar kojim se utvrđuje stanje imunološkog sustava je broj limfocita koji se izražava kao apsolutan broj limfocita. Blagim imunološkim deficitom smatra se razina limfocita između 1200 i 1800 dok se razina limfocita manja od 800 smatra ozbiljnim deficitom. U skupinu imunokompromitiranih pacijenata mogu se svrstati HIV pozitivni bolesnici, pacijenti na imunosupresivnoj terapiji, pacijenti u uznapredovalim ili terminalnim stadijima maligne bolesti te pacijenti koji uzimaju kortikosteroidnu terapiju kroz duži vremenski period. Istraživanja su pokazala kako HIV pozitivni pacijenti, s razinom CD4 limfocita ispod 50/mm<sup>3</sup> i u terminalnoj su fazi bolesti, pokazuju visok rizik za teško cijeljenje rane. Mnogi lijekovi, osobito oni iz skupine kortikosteroida, otežavaju cijeljenje rane te osim na vrijeme cijeljenja utječu na kvalitetu novostvorenog tkiva. Utječu na upalnu fazu i ometaju uobičajen stanični metabolizam. (3) Kortikosteroidi, primjerice prednizon, djeluju protuupalno inhibirajući aktivaciju fosfolipaze A2 čime izostaje sinteza arahidonske kiseline, a time i upalnih medijatora – prostaglandina i leukotriena nužnih za odvijanje upalne faze. Posljedica navedenog je sprječavanje migracije leukocita i makrofaga te inhibicija proliferacije fibroblasta i stvaranja kolagena. (18) Fibroblasti na ciljno mjesto stižu s odgodom, a čvrstoća rane opada i za 30%. Zbog otežanog stvaranja kolagena promjene su uočljive i u epitelizaciji rane i njezinoj

kontrakciji.

Većina antineoplastičnih lijekova svoj citotoksični efekt postižu interferirajući s metabolizmom i stvaranjem DNK i RNK. Budući da se na taj način smanjuje sinteza proteina i dijeljenje stanica neadekvatna je proliferacija fibroblasta i stvaranje kolagena. Zbog prateće neutropenije upalna je faza produžena te stvara veću predispoziciju za infekciju rane.

Uzimajući u obzir sve navedeno, preporučuje se prekidanje terapije antineoplasticima nakon oralnokirurškog zahvata dok ne prođe rizik za razvoj neželjenih komplikacija. (3)

#### **2.5.4.3. Zračenje u području glave i vrata**

Terapeutsko zračenje u području glave i vrata neizbježno oštećuje tkiva koja se nalaze u blizini ciljanog područja zračenja. Osim željenog učinka na tumorsko tkivo, zračenje ostavlja trajnu štetu na zdravim tkivima smanjujući sposobnost regeneracije i reparacije. Iako se patološki procesi u tkivima pokreću već nakon prve doze zračenja, posljedice se klinički očituju tek nakon nekoliko tjedana, mjeseci pa čak i godina nakon započetog zračenja. Ipak, molekularni i stanični odgovor na terapiju zračenjem ovisi o broju i veličini doze zračenja. Promjene na razini DNK vode do smrti stanica, a najpogođenije su stanice s visokom mitotičkom aktivnosti. U usnoj šupljini, od nuspojava zračenja najprije nastaje oralni mukozitis pri kojemu je sluznica vrlo osjetljiva te otežano cijeli zbog privremenog manjka proliferativnih stanica. Kod provođenja zahvata na tkivima koja su bila ozračena potreban je poseban oprez jer je vjerojatnost za pojavu komplikacija tijekom cijeljenja velika. Osim što takve rane cijele sporije, vrlo često cijele nepotpuno uz pojavu dehiscijencije. Također, zbog osjetljivosti tkiva i slabije oksigenacije veći je rizik za razvoj infekcije. (3)

Na neželjene posljedice zračenja osjetljivo je i koštano tkivo. Ekstrakcije zuba, ostali kirurški zahvati ili trauma u ozračenom području mogu biti okidač za razvoj osteoradionekroze. Pretpostavlja se da kao posljedica zračenja nastaje obliterirajući endarteritis koji rezultira tkivnom hipoksijom, smanjenim brojem cirkulirajućih krvnih stanica i smanjenom krvnom opskrbom. Navedene promjene stvaraju preduvjet za nastanak kronične rane koja ne cijeli. Uz to, zračenje smanjuje funkciju i razinu stvaranja nove koštane srži, utječe na stanice periosta i endosta te može smanjiti produkciju kolagena. (2) Zbog otežanog formiranja granulacijskog tkiva cijeljenje je odgođeno ili pak onemogućeno, stoga se preporučuje potpuno uklanjanje avaskularne nekrotične kosti. (3) Iz tog se razloga ekstrakcije i ostali kirurški zahvati provode pod povećanim oprezom te se izvode sa što manjim traumatiziranjem tkiva. (2)



## 2.6. Metode koje pospješuju cijeljenje

### 2.6.1. Trombocitni preparati

Razvojem bioaktivnih pomoćnih sredstava u medicini stvorio se čitav spektar mogućnosti kojima se olakšava i regulira proces cijeljenja. Regenerativni potencijal trombocita uočen je već 1970-ih godina kada je dokazano da trombociti u svojim alfa granulama sadrže faktore rasta ključne za odvijanje procesa tijekom cijeljenja kao što su stvaranje kolagena, mitozna stanica, rast i razvoj krvnih žila, kemotaksijski učinak na stanice te njihova diferencijacija. Stoga se kao pomoćno sredstvo za poticanje i poboljšanje cijeljenja sve češće koriste trombocitni preparati koji djeluju kao koncentrat faktora rasta u sastavu trombocita. (19)

#### 2.6.1.1. PRP

Plazma obogaćena trombocitima (PRP) pripravak je prve generacije trombocitnih koncentrata. Dobiva se iz pacijentove pune krvi nakon centrifugiranja. Klasičnom PRP metodom nakon dvostrukog centrifugiranja cilj je dobiti krvni derivat s povećanom koncentracijom trombocita u odnosu na sastav pune krvi. (20)

Najšire područje primjene PRP-a svakako su oralna i maksilofacijalna kirurgija s naglaskom na poboljšanje mekotkivnog cijeljenja i regeneraciju koštanog tkiva. Koristi se u svrhu ubrzavanja cijeljenja alveole nakon ekstrakcije zuba, u parodontnoj kirurgiji, u implantologiji te nakon zahvata na čeljusti s otežanim cijeljenjem zbog MRONJ-a ili osteoradionekroze (21)

Venepunkcijom se uzima uzorak pacijentove krvi te se odmah miješa s antikoagulansom kako bi se spriječila aktivacija trombocita. Prvo centrifugiranje, koje se odvija pri manjim broju okretaja, razdvaja komponente krvi na tri sloja: prvi, površinski sloj čini acelularna plazma bogata plazmatskim molekulama (PPP), srednji sloj ili tzv. „*buffy coat*“ (BC) sadržava leukocite dok se na dnu epruvete zadržavaju eritrociti. Nakon inicijalnog centrifugiranja moguće je locirati trombocite na prijelazu iz plazmatskog sloja prema BC-u. Potom se sloj plazme, BC i mala količina sloja eritrocita prenesu u novu epruvetu te se ona centrifugira brže i na većoj brzini. Nakon drugog centrifugiranja ponovo se uspostavljaju tri sloja: acelularna plazma je na vrhu, trombocitni sloj je u sredini, a na dnu tanak sloj eritrocita. Štrcaljkom se ukloni većina acelularne plazme, a epruveta s preostalim sadržajem lagano se protrese. Neki autori smatraju kako je neposredno prije aplikacije pripravka nužno aktivirati trombocite

dodavanjem goveđeg trombina ili kalcija, no ne postoje čvrsti dokazi koji bi pokazali je li aktivacija nužna i kojim se sredstvom obavlja ili ona nije potrebna. (22)

### **2.6.1.2. PRGF**

Krvna plazma obogaćena faktorima rasta autologna je pripravak od uzorka pacijentove krvi. Svoj učinak ostvaruje aplikacijom na željeno mjesto djelovanja i otpuštanjem intrinzičnih faktora rasta potaknutih aktivacijom trombocita.

Smatra se da su trombociti depoi faktora rasta koji, jednom aktivirani nakon centrifugiranja, iz alfa granula otpuštaju biološke aktivne tvari, odnosno proteine koji potiču dijeljenje stanica, njihovu diferencijaciju i morfogenezu. Faktori rasta koji su odgovorni za poboljšanje cijeljenja rane su trombocitni faktor rasta (PDGF), transformirajući faktor rasta  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGF), fibroblastični faktor rasta (FGF) i inzulinu slični faktori rasta 1 i 2 (IGF-1, IGF-2). (23)

Svi od navedenih faktora rasta potiču mitozu matičnih stanica, njihovu proliferaciju i diferencijaciju te sudjeluju u morfogenezi različitih tkiva ovisno o vrsti stanica na koje djeluju. Pa tako VEGF, EGF i FGF djeluju ciljano na proliferaciju i diferencijaciju endotelnih stanica posljedično pospješujući angiogenezu i vaskularizaciju granulacijskog tkiva. (5)

Indikacije za primjenu PRGF-a slične su navedenim indikacijama za PRP, a obuhvaćaju brojne oralnokirurške zahvate kao što su ekstrakcije zuba s naglaskom na olakšavanje cijeljenja većih defekata nakon alveotomije impaktiranih ili retiniranih zuba, u implantologiji samostalno ili u kombinaciji s podizanjem dna maksilarnog sinusa te u sklopu kirurškog liječenja osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekovima. Osim već poznatih učinaka na koštano i mekotkivno cijeljenje sve više istraživanja upućuje na ulogu PRGF-a i u cijeljenju živaca. Iako sam PRGF ne pripada skupini neurotrofičnih faktora ipak pokazuje neuroprotektivni karakter potičući adheziju i oporavak oštećenih stanica u SŽS-u. (23)

Protokol za pripremu PRGF-a vrši se prema uputama proizvođača, a najčešće korišteni sustav za pripremu PRGF-a je PRGF-Endoret®. Uzima se uzorak pacijentove pune venske krvi u četiri epruvete s 3,8-postotnim natrijevim citratom koji služi kao antikoagulans. Prema Nishiyamiju i suradnicima centrifuga se vrši u trajanju od osam minuta pri 580 g čime se postiže separacija eritrocita koji su na dnu epruvete, leukocita u srednjem sloju i PRGF-a u površinskom sloju. (24) Iz svake se epruvete pipetom od ostatka krvi izdvoje po dvije frakcije PRGF-a (F1 i F2).

Frakcija F1 služi kao fibrinska membrana, stoga ju je potrebno aktivirati dodavanjem koagulansa, kalcijeva klorida, i potom premjestiti u plazmaterm uređaj na zadano vrijeme i temperaturu. Nakon propisanog vremena stvorena je želatinozna tvar spremna za korištenje. Neaktivirana frakcija F2 može se iskoristiti za natapanje alveole nakon ekstrakcije zuba ili za ispunjavanje parodontnog džepa pri čemu prethodna aktivacija nije potrebna. U tom će se slučaju aktivacija umetnutog pripravka dogoditi pod utjecajem kalcija koji se nalazi u okolnom tkivu. (25)

### **2.6.1.3. PRF**

Trombocitima obogaćen fibrin pripravak je sastavljen od autolognog fibrinskog matriksa s visokom koncentracijom trombocita, leukocitima, bogat citokinima i matičnim stanicama. Choukroun i suradnici predstavili su ga 2001. godine kao autologni biomaterijal visokog regenerativnog potencijala za uporabu u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji. (19,26) Djeluje kao biorazgradiva osnova u koju urastaju nove krvne žile i migriraju epitelne stanice. Također, služi kao izvor brojnih faktora rasta otpuštajući ih u područje rane tijekom jednog do četiri tjedna. Brojne studije kod PRF-a pokazale su potencijal za koštanu i mekotkivnu regeneraciju bez pojave upalnih reakcija, samostalno ili u kombinaciji s koštanim nadomjescima. Dohan i autori u *in vitro* istraživanju dokazali su povećanu migraciju stanica, njihovu proliferaciju i diferencijaciju u osteoblaste pri uporabi PRF-a. Osim toga, PRF je pokazao ulogu u imunološkom i antibakterijskom odgovoru potičući degranulaciju leukocita, djelovanjem određenih citokina pokreće angiogenezu i pro- i protuupalne reakcije. (19)

PRF u obliku membrane u GBR tehnici štiti ranu i koštani nadomjestak, potiče mekotkivno cijeljenje, djeluje kemotaksijski na matične stanice, potiče migraciju osteoprogenitornih stanica u središte nadomjestka i pospješuje neoangiogenezu.

U usporedbi s krvnim ugruškom koji se samostalno formira, PRF je homogeniji, stabilniji, jednostavan za manipulaciju i točnu aplikaciju na indicirano mjesto.

Indikacije za primjenu PRF-a vrlo su široke, a najčešće je korišten u sklopu oralnokirurških zahvata kao što su: prezervacija alveole nakon ekstrakcije zuba, ispunjavanje defekata nakon apikotomije i cistektomije, ispunjavanje sinusne šupljine tijekom podizanja dna sinusa, augmentacija grebena, u implantologiji, u terapiji osteonekroze čeljusti i ostalih otežanih koštanih cijeljenja. U parodontologiji za ispunjavanje intrakoštanih defekata, za pospješivanje

cijeljenja palatinalne sluznice nakon uzimanja slobodnog gingivnog transplantata pa čak i u terapiji gingivalnih recesija. Zbog proliferativnog učinka na stanice i brojnih faktora rasta svoju ulogu je našao i u dječjoj dentalnoj medicini u svrhu postizanja revaskularizacije pulpe mladih trajnih zuba. (19,27)

Protokol za dobivanje PRF-a vrlo je jednostavan, dapače, najjednostavniji u odnosu na prethodno navedene trombocitne preparate jer zahtijeva jedino vađenje krvi i centrifugiranje bez dodataka koagulansa ili antikoagulansa. Cilj protokola je prikupljanje trombocita i otpuštenih citokina u fibrinski ugrušak.

Uzima se uzorak svježe pune krvi, raspodijeli se u nekoliko staklenih ili plastičnih epruveta sa stijenkama prekrivenim slojem čestica stakla od 9 do 10 mL koje se centrifugiraju u što kraćem vremenu kako bi se izbjeglo spontano stvaranje difuznog fibrina. Centrifugiranje se prema Choukrounu odvija kroz 10 minuta na 3000 o/min nakon čega se dobije troslojni koloid: na površini je tekući PPP, srednji sloj je PRF ugrušak te na dnu eritrociti. (26) Površinski sloj se uklanja, a sloj PRF ugruška se izolira i premješta u sterilni „PRF box“, odnosno instrumentarij za pohranu i oblikovanje membrana i cilindara. Kompresijom PRF ugruška dobiju se membrane koje se mogu oblikovati ili usitniti i potom koristiti umjesto klasične resorptivne membrane. Ukoliko se želi dobiti cilindar PRF-a, dobiveni ugrušak postavlja se unutar cilindra PRF boxa. Pritiskom na klip oblikuje se disk promjera 1 cm koji se najčešće upotrebljava u svrhu prezervacije postekstrakcijske alveole. (28)

### **2.6.2. Hiperbarična oksigenacija**

Niska razina kisika u tkivima (parcijalni tlak kisika  $pO_2$  obično između 5 i 20 mmHg) dovodi do anaerobnog staničnog metabolizma koji uključuje povišene laktate i pad pH što ometa uredno cijeljenje rane. Tijekom terapije hiperbaričnom oksigenacijom (HBOT) pacijent leži u hiperbaričnoj komori i udiše 100-postotni kisik pri tlaku većem od atmosferskog (najčešće se radi o tlaku od 2 do 4 atmosfere) unutar jednog do dva sata. Obično se terapija ponavlja svakodnevno kroz tri do deset tjedana.

Udisanjem kisika pod povećanim tlakom dolazi do povećanja razine fizikalno otopljenog kisika u plazmi te tlaka koji pokreće difuziju kisika u tkiva. (3) To se objašnjava činjenicom da povećanje koncentracije kisika dovodi do porasta difuzijskog gradijenta između kapilara i stanica tkiva što omogućuje dopremu kisika do stanica i kada su udaljene od kapilara. (29)

Difuzija kisika u tkiva povećava se tri do četiri puta, a parcijalni tlak kisika u području rane raste na 800 do 1000 mm Hg. (3)

Hiperbarični uvjeti nužni su za postizanje terapijskog učinka jer udisanje stopostotnog kisika u normobaričnim uvjetima ne povećava frakciju kisika otopljenog u plazmi, već samo povisuje saturaciju kisika u krvi. Shodno tome, ne bi došlo do značajnijeg porasta kisika u krvi kod pacijenata bez respiratorne insuficijencije. (30)

Kisik stimulira proliferaciju fibroblasta i endotelnih stanica krvnih žila, povećava vaskularizaciju tkiva, pospešuje fagocitnu sposobnost leukocita te stvara uvjete nepogodne za opstanaka naerobnih bakterija. HBOT preporučuje se kao metoda poboljšanja cijeljenja dijabetičkih rana, kod osteomijelitisa ili osteoradionekroze čeljusti. (3)

Prije samog tretmana, potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te učiniti pregled kako bi se utvrdilo postoje li kontraindikacije ili opasnosti za provođenje liječenja. Prema Jainu, preporuka je napraviti i RTG snimku pluća, učiniti testiranje plućne funkcije i otoskopiju.

Jedina apsolutna kontraindikacija je neliječeni pneumotoraks dok se u relativne kontraindikacije svrstavaju: infekcija gornjeg dijela respiratornog trakta, emfizem s retencijom CO<sub>2</sub>, kronične opstruktivne bolesti pluća, anamnestički navedene operacije prsnog koša ili uha, nekontrolirana povišena temperatura, trudnoća te klaustrofobija. (31)

Najčešće komplikacije HBOT su barotrauma srednjeg uha i bol u području sinusa, a ostale su komplikacije vrlo rijetke, najčešće u blagom obliku i prolaznog karaktera.



Ranije navedeni čimbenici koji utječu na cijeljenje obuhvaćaju sistemske bolesti, pacijentove navike i lokalne odgovore tkiva na nastanak ozljede. Njihov je utjecaj teško predvidjeti i regulirati. No, čimbenici poput načina izvođenja samog zahvata i postoperativne njege pod izravnom su kontrolom operatera, odnosno pacijenta.

Čimbenici povezani s kirurškim protokolom, uz vještinu i spretnost operatera, izravno se odražavaju na uspjeh cijeljenja. Prije svega, operater bi trebao imati jasan plan provođenja zahvata. To se osobito odnosi na zahvate koji uključuju odizanje mekotkivnog režnja. Pravilnim dizajnom režnja osigurava se dostatan dotok krvi u području režnja.

Neuspješno formiranje i stabilizacija krvnog ugruška onemogućuje stvaranje granulacijskog tkiva nužnog za cijeljenje. Tako je prije samog zahvata potrebno identificirati pacijente s potencijalnim rizikom za produženo postoperativno krvarenje bilo zbog poremećaja hemostaze ili uzimanja antikoagulantne terapije. Zbog toga je važno provesti lokalne hemostatske mjere primjenom preparata oksidirane celuloze, traneksamične kiseline, želatinskih spužvica ili jednostavnom postavom šavova. (14)

Šivanjem se postiže primarno zatvaranje rane. Na tržištu su dostupne brojne vrste kirurških konaca, razlikujući se po sastavu i trajnosti, odnosno sposobnosti resorpcije. Različit sastav konca izaziva upalnu reakciju tkiva. Prema Javedu i suradnicima, najlon, odnosno monofilamentni konci pokazali su se najmanje reaktivnima. Svila ne bi trebala biti materijal izbora zbog uočene povećane adhezije bakterija. (32)

Pravilnom postoperativnom njegom želi se spriječiti bakterijska kontaminacija rane, osobito u ranom periodu cijeljenja. Konzumacija hrane i pića različite konzistencije i temperature predstavlja poseban izazov u održavanju rane čistom. Osim toga, usnu šupljinu naseljava velik broj mikroorganizama koji predstavljaju rizik za razvoj oportunističke infekcije. Primarni cilj postoperativne njege intraoralnih rana je osigurati primjerene preduvjete za normalno odvijanje cijeljenja.

Kako bi se minimizirao utjecaj mikroorganizama usne šupljine nužno je pravilno provođenje oralne higijene. Preporuča se četkanje zuba nakon svakog obroka uz povećan oprez u području same rane kako se ne bi narušilo „zatvaranje“ rubova rane ili oštetili postavljeni šavovi. Uz to, savjetuje se ispiranje usne šupljine oralnim antisepticima, odnosno specijaliziranim vodicama za ispiranje usne šupljine kojima je aktivni sastojak klorheksidin. (33) Smatra se kako redovita uporaba klorheksidina, zbog širokog antibakterijskog spektra, umanjuje rizik za razvoj komplikacija nakon oralnokirurških zahvata, osobito nakon ekstrakcije zuba.

Halabi i suradnici proveli su istraživanje na pacijentima s povećanim rizikom za nastanak „suhe alveole“. Nakon ekstrakcije zuba pacijenti su svakodnevno koristili 0,12-postotnu otopinu klorheksidina te je dokazano kako je njezina uporaba smanjila incidenciju ASD-a za 63%. (34)

Tijekom prva dva tjedna nakon provedenog zahvata poželjno je izbjegavati pušenje i konzumaciju alkohola. Ovisno o općem zdravstvenom stanju pacijenta i tipu provedenog zahvata pacijentu mogu biti propisani antibiotici. (33)





Cijeljenje rane odvija se nizom složenih i međusobno povezanih staničnih i biokemijskih reakcija. Svrha tih procesa je vratiti integritet i punu funkciju tkiva. Iako je u većini slučajeva cijeljenje uredno i bez komplikacija, puno je unutarnjih i vanjskih čimbenika koji mogu usporiti ili čak onemogućiti zacjeljenje. Stoga je razumijevanje procesa cijeljenja na biokemijskoj, fiziološkoj, staničnoj i molekularnoj razini nužno kako bi kliničar mogao planirati zahvat te predvidjeti potencijalne komplikacije.

Pravilnom preoperativnom pripremom koja obuhvaća uzimanje detaljne općemedicinske i stomatološke anamneze te kliničkim pregledom, potom izvođenjem zahvata uz minimalno traumatiziranje tkiva stvaraju se preduvjeti za uredno cijeljenje.

Osim toga, razvojem bioaktivnih pomoćnih sredstava otvara se čitav spektar mogućnosti kojima se olakšava i regulira proces cijeljenja. Štoviše, time se omogućava izvođenje oralnokirurških zahvata u svakodnevnoj praksi čak i kod rizičnih pacijenata.

## **5. LITERATURA**

1. Larjava H. Oral Wound Healing Cell Biology and Clinical Management. John Wiley & Sons, Inc; 2012.
2. Lars A, Kahnberg K-E, Pogrel AM. Oral and Maxillofacial Surgery. Wiley-Blackwell; 2010.
3. Wolfe SA. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, Second Ed., Volumes I and II. Vol. 116, Plastic and Reconstructive Surgery. 2005.
4. Hupp JR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery 7th. Vol. 7, Elsevier. 2019. 44-55 p.
5. Chhabra S, Chhabra N, Kaur A, Gupta N. Wound Healing Concepts in Clinical Practice of OMFS. J Maxillofac Oral Surg. 2017;16(4):403–23.
6. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound healing problems in the mouth. Front Physiol. 2016;7(NOV):1–13.
7. Lindhe, Jan, P. Lang Niklaus KT. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. Nakladni Zavod Globus; 2010.
8. Huljev D. Prepreke u cijeljenju rane. Acta Medica Croat. 2013;67:5–10.
9. Smith PC, Martínez C. Wound healing in the oral mucosa. Oral Mucosa Heal Dis A Concise Handb. 2018;77–90.
10. Broughton G, Janis JE, Attinger CE. Wound healing: An overview. Plast Reconstr Surg. 2006;117:1–32.
11. Al-Zer H, Kalbouneh H. Dental pulp stem cells-derived schwann cells for peripheral nerve injury regeneration. Neural Regen Res. 2015;10(12):1945–6.
12. Plavšić T, Vidović D. Kako kost cijeli? Sonda. 2017;18 (34):61–3.
13. Silva E, Félix S, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Martins J, Santos D. Revisiting peri-implant soft tissue – histopathological study of the peri-implant soft tissue. Int J Clin Exp Pathol. 2014;7(2):611–8.
14. Shah R, Domah F, Shah N, Domah J. Surgical Wound Healing in the Oral Cavity: a Review. Dent Update. 2020;47(2):135–43.
15. Barchitta M, Maueri A, Favara G, San Lio RM, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and

- wound healing: An overview focusing on the beneficial effects of curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5).
16. Balaji S. Tobacco smoking and surgical healing of oral tissues: A review. *Indian J Dent Res.* 2008 Oct 1;19(4):344.
  17. Abiko Y, Selimovic D. The Mechanism of Protracted Wound Healing on Oral Mucosa in Diabetes. Review. *Bosn J Basic Med Sci.* 2010;10(3):187–91.
  18. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 275–81, 314–8 p.
  19. Borie E, Oliví DG, Orsi IA, Garlet K, Weber B, Beltrán V, et al. Platelet-rich fibrin application in dentistry: A literature review. *Int J Clin Exp Med.* 2015 May 30;8(5):7922–9.
  20. Davis VL, Abukabda AB, Radio NM, Witt-Enderby PA, Clafshenkel WP, Cairone JV, et al. Platelet-rich preparations to improve healing. Part I: Workable options for every size practice. *J Oral Implantol.* 2014;40(4):500–10.
  21. Albanese A, Licata ME, Polizzi B, Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: From the wound healing to bone regeneration. *Immun Ageing.* 2013;10(1):1–10.
  22. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: A review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189.
  23. Shanker Pal U, Mohammad S, Singh RK, Das S, Singh S, Singh N, et al. Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Maxillofac Surg.* 2012;3(2):118–23.
  24. Nishiyama K, Okudera T, Watanabe T, Isobe K, Suzuki M, Masuki H, et al. Basic characteristics of plasma rich in growth factors (PRGF): blood cell components and biological effects. *Clin Exp Dent Res.* 2016;2(2):96–103.
  25. Matulić N, Tafra Đ, Barić J, Gabrić D. Regeneracija koštanog i mekog tkiva primjenom PRGF-Endoret tehnologije – prikaz slučaja. *Medix.* 2016;119:310–3.
  26. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJJ, Mouhyi J, et al. Platelet-rich fibrin (PRF): A second-generation platelet concentrate. Part I: Technological concepts

- and evolution. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2006;101(3).
27. Hamdoun R, Ennibi OK, Ismaili Z. PRF in Oral Surgery : A Literature Review. *J Implant Surg*. 2016;1(2):2–5.
  28. Simon BI, Gupta P, Tajbakhsh S. Quantitative evaluation of extraction socket healing following the use of autologous platelet-rich fibrin matrix in humans. *Int J Periodontics Restor Dent*. 2011;31(3):285–95.
  29. Bilić I, Petri NM. Hiperbarična oksigenacija u liječenju infekcija središnjeg živčanog sustava. *Infektološki glasnik*. 2013;33(4):177–81.
  30. Marinović M, Fumić N, Reinić B, Barković I, Marcucci E, Brusić J, et al. Hiperbarična oksigenacija u Kliničkom bolničkom centru Rijeka. *Acta Medica Croat*. 2016;70:83–91.
  31. Jain KK. *Textbook of Hyperbaric Medicine*. *Textb Hyperb Med*. 2017;79–84.
  32. Javed F, Al-Askar M, Almas K, Romanos GE, Al-Hezaimi K. Tissue Reactions to Various Suture Materials Used in Oral Surgical Interventions. *ISRN Dent*. 2012;2012:1–6.
  33. Ogle OE. Postoperative care of oral and maxillofacial surgery patients. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2006;18(1):49–58.
  34. Halabi D, Escobar J, Alvarado C, Martinez N, Muñoz C. Chlorhexidine for prevention of alveolar osteitis: A randomised clinical trial. *J Appl Oral Sci*. 2018;26:1–7.



Barbara Čulin rođena je 27. travnja 1996. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne i glazbene škole 2010. godine upisuje II. gimnaziju u Zagrebu gdje s odličnim uspjehom maturira 2014. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.

Aktivna je članica prvog pjevačkog zbora Stomatološkog fakulteta „Z(u)bor“ od 2015. godine. Od 2017. dio je organizacijskog odbora projekta European Visiting Programme (EVP) Zagreb. U istoj akademskoj godini projekt je nagrađen Rektorovom nagradom za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici te plaketom Stomatološkog fakulteta.

Također sudjeluje u projektima „Geronto“ i „Zubić“.

U listopadu 2018. pohađa radni tečaj „Strojne tehnike obrade kanala i termoplastične tehnike punjenja korijenskog kanala“.

Od četvrte godine studija asistira u privatnoj ordinaciji dentalne medicine.