

# Priprema pacijenta za implantološku terapiju

---

Špes, Hrvoje

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:127:502889>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-15**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Hrvoje Špes

# **PRIPREMA PACIJENTA ZA IMPLANTOLOŠKU TERAPIJU**

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2021.

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

Mentor rada: prof. dr. sc. Berislav Perić

Lektor hrvatskog jezika: Jelena Celcer, prof.

Lektor engleskog jezika: Lada Aškić, prof.

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. Doc.dr.sc. Josip Biočić, predsjednik

2. Prof.dr.sc. Berislav Perić, član

3. Doc.dr.sc. Marko Granić, član

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. Doc.dr.sc. Josip Biočić, predsjednik

2. Prof.dr.sc. Berislav Perić, član

3. Doc.dr.sc. Marko Granić, član

4. Doc.dr.sc. Ivan Zajc, zamjena

Datum obrane rada: 14. travnja 2021.

Rad sadrži: 57 stranica

3 tablice

3 slike

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.

## **Zahvala**

Zahvaljujem mentoru prof. dr. sc. Berislavu Periću na pomoći, ljubaznosti i suradnji tijekom pisanja ovog rada.

Posebna zahvala mojem Đuri bez kojeg ne bih bio čovjek kakav sam danas.

Ovaj rad posvećujem svojoj majci koja me usmjerila na pravi put i nesebično prenijela svoje znanje i iskustvo.

## Sažetak

### PREOPERATIVNA I POSTOPERATIVNA PRIPREMA PACIJENTA ZA IMPLANTOLOŠKU TERAPIJU

U doba moderne dentalne medicine pacijenti inzistiraju na estetici i funkciji implantološke terapije. Također, žele što brži oporavak i povratak svojim privatnim i poslovnim obavezama.

Nakon kirurške faze ugradnje implantata dolazi do aktivacije svih obrambenih i regenerativnih sustava organizma. Aktivacijom nadbubrežnih žlijezdi, sustava boli te fizioloških sustava cijeljenja tijelo pokušava vratiti integritet tkivu.

Bol je fiziološka reakcija koja ima ulogu zaštite organizma od potencijalnog oštećenja tkiva. Aktivacija receptora za bol (nociceptora) događa se na mjestu oštećenja tkiva. Lokalni vanjski i unutarnji čimbenici podražuju nociceptore te aktiviraju put boli. Osjet boli nastaje kao završni rezultat kompleksnog sustava obrade informacija s periferije.

Cijeljenje tkiva je sustav koji za cilj ima regeneraciju ili reparaciju oštećenog tkiva. Mnogi čimbenici sudjeluju u cijeljenju tkiva. Sustav cijeljenja uključuje četiri faze: hemostazu, upalnu fazu, proliferativnu fazu te fazu remodelacije. Hemostazu vode trombociti formirajući fibrinski ugrušak. U upalnoj fazi stanice imunološkog sustava dolaze u područje oštećenja tkiva. U proliferativnoj fazi dolazi do stimulacije i proliferacije reparatornih stanica te do kontrakcije rane. Faza remodelacije označava razdoblje maturiranja tkiva.

Važnu ulogu u cijeljenju tkiva imaju i nadbubrežne žlijezde koje izlučivanjem glukokortikoida kontroliraju jačinu upalne reakcije.

Preoperativnom i postoperativnom pripremom pacijenta najviše se utječe na upalnu fazu cijeljenja koja je ključna u nastanku postoperativnih komplikacija.

Svrha ovog rada jest prikazati različite preoperativne i postoperativne postupke i metode kojima se mogu ublažiti tegobe nakon zahvata poput boli i otekline, uz minimalni utjecaj na odgovarajuće cijeljenje i osteointegraciju implantata.

**Ključne riječi:** dentalni implantati, osteointegracija, komplikacije

## **Summary**

### **PREOPERATIVE AND POSTOPERATIVE PATIENT MANAGEMENT FOR IMPLANT THERAPY**

In the era of modern dental medicine, patients insist on the aesthetics and function of implant therapy. They also insist on minimal postoperative problems and a quick return to their personal and business activities.

After the surgical phase of implant placement, the body activates all defense and regenerative systems. By activating adrenal glands, pain pathways, and physiological healing systems, the body tries to restore tissue integrity.

Pain is a physiological body response and has a protective role against potential tissue damage. Activation of pain receptors (nociceptors) occurs at the site of tissue injury. Local external and internal factors stimulate nociceptors and activate the pain pathway. The sensation of pain is the result of a complex system of processing information from the periphery.

Tissue healing is a system that aims to regenerate or repair damaged tissue. Its stages involve many factors. The physiological healing system includes 4 phases - hemostasis, inflammatory phase, proliferative phase, and remodeling phase. Hemostasis is caused by platelets forming a fibrin clot. In the inflammatory phase, the immune system is activated, and the wound area is cleansed. In the proliferative phase, stimulation and proliferation of reparative cells and wound contraction occur. The remodeling phase means a more extended period of tissue maturation. The adrenal glands play a significant role in healing because they secrete glucocorticoids to control the inflammatory process and prevent a prolonged inflammatory reaction.

Preoperative and postoperative preparation of the patient primarily affects the inflammatory phase of healing, which is crucial in developing postoperative complications.

The purpose of this paper is to present various preoperative and postoperative procedures and methods by which we can alleviate problems after the procedure, such as pain and swelling with minimal impact on adequate healing and osseointegration of implants.

**Keywords:** dental implants; osseointegration; complications

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. PREOPERATIVNA I POSTOPERATIVNA PRIPREMA .....	3
2.1. Bol.....	4
2.1.1. Mehanizam nastanka osjeta boli .....	5
2.1.2. Inhibitorni put osjeta boli.....	6
2.2. Cijeljenje tkiva .....	7
2.2.1. Faze cijeljenja rane .....	8
2.2.2. Faktori koji utječu na cijeljenje rane.....	10
2.3. Osteointegracija implantata .....	11
2.4. Vitamin D.....	13
2.5. Preoperativna priprema pacijenta .....	17
2.5.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) .....	17
2.5.2. Antibiotici .....	23
2.5.3. Klorheksidin.....	27
2.6. Postoperativna terapija.....	28
2.6.1. Kortikosteroidi .....	28
2.6.2. Trombocitima obogaćen fibrin (PRF).....	31
2.6.3. Ozon.....	32
3. RASPRAVA .....	35
4. ZAKLJUČAK .....	40
5. LITERATURA .....	42
6. ŽIVOTOPIS .....	56

## Popis skraćenica

ACTH (engl. *adrenocorticotropic hormone*) – adrenokortikotropni hormon

BIC (engl. *bone-to-implant contact*) – kontakt koti i implantata

BMP (engl. *bone morphogenetic protein*) – koštani morfogenski protein

COX (engl. *cyclooxygenase*) – ciklooksigenaza

CRH (engl. *corticotropin-releasing hormone*) – kortikotropni hormon

ECM – ekstracelularni matriks

EGF (engl. *epidermal Growth Factor*) – epidermalni faktor rasta

FGF (engl. *fibroblast growth factor*) – faktor rasta fibroblasta

GABA (engl. *gamma-Aminobutyric acid*) – gama-aminomaslačna kiselina

IGF (engl. *Insulin-like growth factor*) – inzulinu sličan faktor rasta

KGF (engl. *keratinocyte growth factor*) – faktor rasta keratinocita

MMP – matriks metaloproteinaza

NMDA – N-metil-D-aspartat

NNT (engl. *Number needed to treat*) – količina potrebna za liječenje

NSAID (engl. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs*) – nesteroidni protuupalni lijekovi

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

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

TGF -  $\beta$  (engl. *transforming growth factor  $\beta$* ) – transformacijski faktor beta

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

VDR (engl. *vitamin D receptor*) – receptor vitamina D

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



## **1. UVOD**

Od prvog reza mekog tkiva, obrade i preparacije koštanog ležišta do ugradnje implantata i primarnog zatvaranja rane tijelo pokušava uspostaviti ravnotežu te tkivu vratiti njegov fiziološki integritet. Tijelo reagira na ugradnju implantata kompleksnom kaskadom cijeljenja rane od hemostaze, upalne reakcije, proliferativne faze te konačno remodelacije tkiva.

Postoperativna bol i oteklina ubrajaju se u najčešće komplikacije nakon kirurškog zahvata, što pacijentu uzrokuje nelagodu, potrebu za produženim uzimanjem lijekova protiv bolova te otežanu normalnu dnevnu i poslovnu aktivnost. Prema kliničkoj studiji, bol nakon ugradnje implantata bila je najizraženija tijekom 24 sata nakon zahvata (1).

Upalna reakcija ključna je za cijeljenje jer aktivacijom stanica imunološkog sustava dolazi do sistematiziranog debridmenta rane te potom indukcije cijeljenja preko specifičnih faktora rasta i citokina. Produžena upalna reakcija nije poželjna jer uzrokuje lokalno oštećenje tkiva i produženi sistemski odgovor na noksu. Kortizol, koji u stanju homeostaze ima ulogu potpore i modulacije imunološkog sustava, izlučuje se fiziološki, preko kore nadbubrežne žlijezde pod nadzorom središnjeg živčanog sustava. U stanju stresa i funkciji cijeljenja rane otpušta se u znatno većoj količini radi kontrole upalnog procesa i sprječavanja prolongirane upalne reakcije (2). Upalna faza ključna je faza reakcije organizma te predstavlja glavno mjesto gdje se farmakološkim i nefarmakološkim metodama može utjecati na medijatore upale te time smanjiti jačinu fiziološke reakcije organizma na noksu.

Primjenom terapije nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAID) inhibira se sinteza enzima ciklooksigenaze (COX), što dovodi do smanjene proizvodnje prostaglandina koji imaju veliku ulogu u procesu nastanka boli i upale (3). Primjenom terapije kortikosteroidima pojačava se endogeni efekt kortizola. Djeluje se na inhibiciju velikog broja stanica koje sudjeluju u upalnoj reakciji koje uključuju makrofage, T i B limocite, eozinofile, mastocite te epitelne i endotelne stanice, što rezultira njihovom smanjenom sintezom medijatora upale (4).

Svrha rada jest prikazati preoperativne i postoperativne postupke i metode kojima se može ublažiti upalna reakcija cijeljenja, čime se smanjuju jačina postoperativne boli, otekline te nelagoda pacijenta.

## **2. PREOPERATIVNA I POSTOPERATIVNA PRIPREMA**

## 2.1. Bol

Pokušaj razumijevanja boli predstavlja jedan od najstarijih izazova u povijesti medicine. Po definiciji, bol podrazumijeva bilo koji nelagodni osjet povezan s trenutačnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva (5).

Bol nakon kirurških zahvata spada u najistraživanija područja u farmakologiji. Na području glave i vrata ima znatno više osjetnih nociceptora u odnosu na ostale dijelove tijela. Stoga je iznimno bitna dobra preoperativna i postoperativna kontrola boli, što doprinosi uspješnijem ishodu liječenja (6).

### KLASIFIKACIJA BOLI :

- NOCICEPTIVNA – osjećaj boli kao reakcija lokalno stimuliranih receptora za bol (nociceptora) preko mehaničkih, kemijskih ili termičkih podražaja
- NEUROPATSKA – bol kao rezultat abnormalnih podražaja oštećenih ili disfunkcionalnih perifernih nociceptivnih neurona
- PSIHOGENA BOL – osjećaj bolne senzacije koja nastaje bez prisutnosti ozljede tkiva ili upale te je rezultat psihijatrijskog poremećaja (7, 8).

Osjet boli ima zaštitnu ulogu i štiti organizam od potencijalnog oštećenja tkiva. Informaciju o tom potencijalnom oštećenju tkiva primaju receptori za bol koji se zovu nociceptori (6). Oni imaju visoki prag podražaja te reagiraju samo na podražaje koji potencijalno mogu oštetiti tkivo. Veći broj nociceptora nalazi se u koži, ali ih ima i u unutrašnjosti tijela – periost, zglobovi, stijenke arterija (9). Bol nastaje u mozgu kao završni rezultat kompleksnog sustava obrade informacija s periferije. Podražaj s periferije ne mora nužno uzrokovati bol. Svi su podražaji samo živčani signali koji tek nakon obrade informacija tog podražaja mogu, ali i ne moraju uzrokovati bolno iskustvo (10).

Postoje tri vrste primarnih aferentnih vlakana:

- A $\beta$ -vlakna – mehanoreceptori, visoko mijelinizirana i debela vlakna koja omogućavaju vrlo brzo provođenje signala. Imaju nizak prag podražaja te prenose osjet laganog dodira.

- A $\delta$ -vlakna – srednje mijelinizirana i manjeg promjera pa je prijenos signala srednje brzine. Reagiraju na mehaničke i toplinske podražaje. Odgovorna su za inicijalnu refleksnu reakciju akutne boli. Provode osjećaj brze, oštre i dobro lokalizirane boli.
- C-vlakna – nemijelinizirana i najtanja vlakna te najsporije provode signale. Reagiraju na kemijske, mehaničke i termalne podražaje. Provode osjećaj spore, tupe i slabo lokalizirane boli (11).

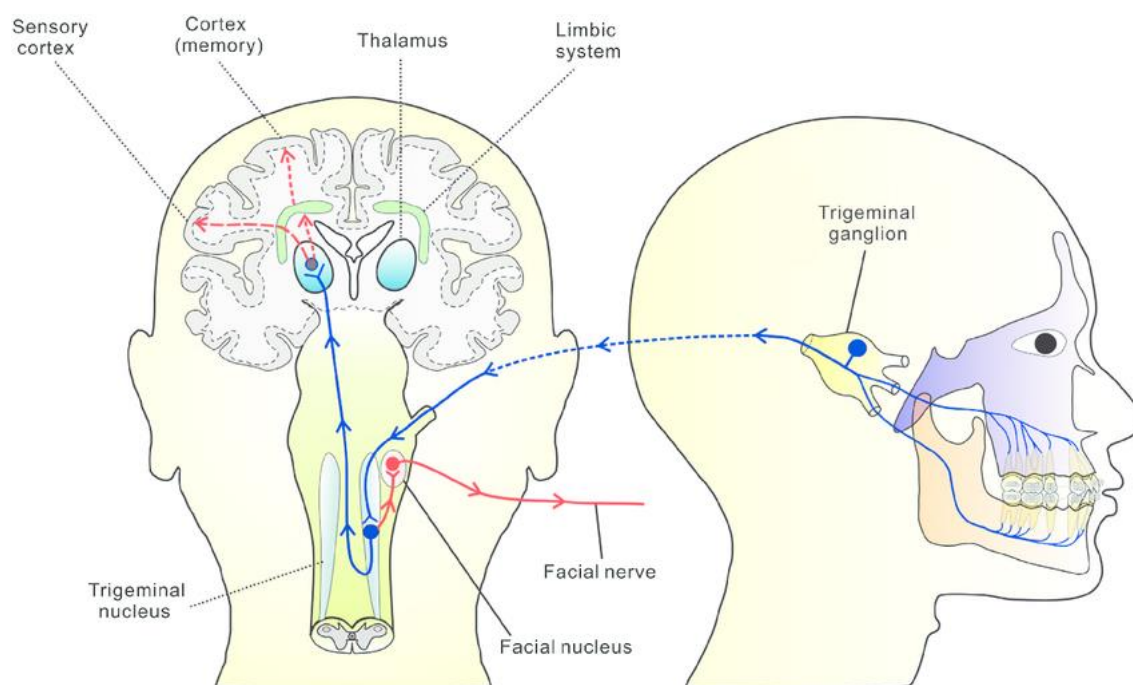
### 2.1.1. Mehanizam nastanka osjeta boli

Vanjski i unutarnji faktori koji uzrokuju bol mogu podražiti nociceptore direktno mehaničkim, kemijskim i toplinskim podražajem te indirektno otpuštanjem tvari koje aktiviraju nociceptore ili im spuštaju podražajni prag. Povišena koncentracija kalijevih ili vodikovih iona u mikrookolišu nociceptora pobuđuje osjet boli jer pri oštećenju tkiva dolazi do otpuštanja kalijevih iona iz stanica u izvanstanični prostor, a kod ishemije tkiva aktivira se anaerobni metabolizam te se proizvodi mliječna kiselina. Pri većim oštećenjima tkiva oslobađaju se specifične proupalne tvari koje sudjeluju u upalnoj reakciji te direktno preko njih aktiviraju osjet boli. Najaktivnije proupalne tvari – histamin, serotonin i bradikinin – direktno podražuju nociceptore, ali i snižavaju njihov prag podražaja, čime indirektno uzrokuju pojačanu stimulaciju nociceptora drugim podražajima. Produkti enzima ciklooksigenaze, prostaglandini, indirektno utječu na osjet boli tako da stimuliraju učinak histamina i bradikinina na nociceptore, ali ih oni sami ne podražuju. Osim aktivacije osjeta boli, proupalne tvari preko vazodilatacije i povećane propusnosti kapilara u upalnoj reakciji uzrokuju formiranje edema koji direktno mehanički podražuje nociceptore i uzrokuje osjet boli (12).

Osjet boli od intraoralnih i ekstraoralnih struktura lica dolazi do područja središnjeg živčanog sustava preko trigeminalnog sustava (Slika 1). Inervacija orofacijalne regije dolazi većinom od strane *n. trigeminus*, manjim dijelom od *n. glossopharyngeus* i *n. vagus*, a najmanjim dijelom od *n. facialis*. Informacije područja lica prenose se s periferije preko navedenih kranijalnih živaca do trigeminalnog ganglija gdje dolazi do obrade informacija te potom signal dalje putuje do trigeminalne jezgre u ponsu. Trigeminalna jezgra jest ekvivalent dorzalnog rogu kralježničke moždine za ostale dijelove tijela te je to mjesto kompleksne interakcije ekscitatornih i inhibitornih

neurona i interneurona. Trigeminalna jezgra, kao i dorzalni rog, predstavlja glavno mjesto gdje inhibitorni sustav središnjeg živčanog sustava razvija svoj mogući efekt. Silazni inhibitorni sustavi kontrole osjeta boli mogu pojačati ili smanjiti sam osjet boli.

U trigeminalnoj jezgri dolazi do obrade i modulacije osjetnih informacija te preko sekundarnih neurona i interneurona šalje signal trigeminalotalamičkim putem do talamusa kao glavnog centra obrade somatosenzornih informacija. Nakon konačne obrade signal preko tercijarnih neurona završava u području primarne i sekundarne somatosenzorne kore (11,13).



Slika 1. Put boli. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (14).

### 2.1.2. Inhibitorni put osjeta boli

Središnji živčani sustav ima mogućnost inhibicije ili ekscitacije puta boli te tako razvija svoju ulogu u modulaciji osjeta boli. Silazni inhibitorni putevi koji dolaze iz kortikalnih i subkortikalnih

područja mozga moduliraju transmisiju osjeta boli većinom u području stražnjeg roga kraljezničke moždine. Adrenergični silazni inhibicijski put polazi iz *locus ceruleus* te stimulira adrenergične alfa-2 receptore u stražnjem rogu kraljezničke moždine, što rezultira smanjenim otpuštanjem tvari P, hiperpolarizacijom aferentih senzornih vlakana i depolarizacijom GABA-inih neurona, što dovodi do inhibicije transmisije osjeta boli (15, 16).

Silazni serotoninergični put koji polazi od *nucleus raphe magnus* ima mogućnost i inhibicijskog i ekscitacijskog efekta (17).

Opioidni sustav je velik sustav inhibicije nocicepcije u tijelu. Sadržava receptore za endogene i egzogene peptide –  $\beta$ -endorfine, encefaline i disnorfine. Receptori su distribuirani u perifernim živcima, kraljezničkoj moždini i u mozgu. Najveće i najbitnije klase receptora jesu  $\mu$ -mu,  $\delta$ -delta te  $\kappa$ -kappa receptori (18).

Opioidni peptidi moduliraju nociceptivne signale na dva načina:

- blokiraju oslobađanje neurotransmitera preko inhibicije ulaska kalcijevih iona u presinaptički prostor
- otvaraju kalcijeve kanale, što dovodi do hiperpolarizacije neurona (19).

## 2.2. Cijeljenje tkiva

Cijeljenje je fiziološki odgovor tijela na ozljedu. Cilj cijeljenja jest reparacija ili regeneracija oštećenog tkiva, što dovodi do povrata kontinuiteta kože ili sluznice (20). Sva tkiva prate otprilike identičan obrazac cijeljenja s formacijom minimalnog ožiljka. Osnovna razlika između cijeljenja i regeneracije jest u tome da, iako sva tkiva imaju sposobnost obnavljanja, zacijeljena tkiva nemaju uvijek istu funkcionalnost ili morfologiju kao prije ozljede (21).

Cijeljenje tkiva definirano je upalom koja je biološki odgovor imunološkog sustava na noksu. Temelji se na predodređenim obrascima ponašanja tkiva i organizma u cilju regeneracije ili reparacije. Većina tkiva u tijelu sadržava neaktivne proupalne stanice: monocite, makrofage, eozinofile, mastocite ili fibroblaste. Te se stanice djelovanjem proupalnih noksi pobuđuju i pokreću upalni proces. Nakon pokretanja reakcije noksom proupalne stanice međusobnim

novačenjem (kemotaksija) te lančanim fazama stimulacije pojačavaju upalnu reakciju do razine kliničkog očitovanja. Klinička svojstva akutne upale opisuju klasični znakovi: *calor, dolor, rubor, tumor et functio laesa* (22).

### 2.2.1. Faze cijeljenja rane

Cijeljenje tkiva dijeli se na četiri faze:

1. HEMOSTAZA: Prva reakcija organizma na ozljedu tkiva jest snažna kratkotrajna vazokonstrikcija uzrokovana tromboksanom i prostanglandinima koji su jaki vazokonstriktori. Budući da je došlo do prekida kontinuiteta lokalnih krvnih žila, mjesto ozljede puni se krvlju te se trombociti iz krvi vežu za izloženi kolagen i ostale dijelove ekstracelularnog matriksa, što dovodi do njihove aktivacije i konformacijske promjene. Aktivirani trombociti potiču izlučivanje faktora zgrušavanja te preko kompleksne koagulacijske kaskade dolazi do formiranja fibrinskog ugruška. Trombociti također izlučuju mnogo biološki aktivnih tvari (citokini i faktori rasta), među kojima su najvažniji trombocitni faktor rasta (PDGF) koji služi za kemotaksiju neutrofila, makrofaga, glatkih mišićnih stanica i fibroblasta te transformirajući faktor rasta beta (TGF- $\beta$ ) koji, osim kemotaksije, stimulira i leukocite na otpuštanje brojnih drugih citokina (23, 24).
2. UPALNA FAZA: Započinje velikim priljevom neutrofila u ranu. Glavna funkcija neutrofila jest čišćenje područja rane od bakterija, ostataka mrtvih stanica domaćina, oštećenih dijelova stanica i dijelova vezivnog matriksa (25). Formirani fibrinski ugrušak polako se razgrađuje procesom fibinolize da bi se osigurala lakša migracija stanica u oštećeno područje. Mastociti izlučuju svoje stanične granule bogate enzimima (histamin, bradikinin, serotonin). Rezultati su vezodilatacija, povećana permeabilnost krvnih žila te staza krvi. Makrofagi su najvažnije stanice cijeljenja. Imaju znatno veći potencijal fagocitoze od neutrofila te njihovom aktivacijom i dolaskom cirkulirajućih monocita iz krvi počinje temeljito te završno čišćenje rane. Makrofagi imaju iznimno velik potencijal fagocitoze, induciraju apoptozu neutrofila, izlučuju baktericidan dušikov oksid te proizvode matriks metaloproteinaze (MMP) koje imaju ulogu u pregradnji ekstracelularnog matriksa i promoviranju migracije stanica kroz matriks. Nakon završnog



debridmenta rane makrofagi se fenotipski mijenjaju te preuzimaju reparatornu ulogu otpuštajući specifične citokine te faktore rasta, čime stimuliraju fibroblaste, keratinocite i endotelne stanice na regeneraciju i reparaciju (20, 23).

3. **PROLIFERATIVNA FAZA:** Budući da je završila akutna ozljeda tkiva, uspostavljena je hemostaza te je aktiviran imunološki sustav. Rana ulazi u fazu popravka oštećenog tkiva. Fazu karakterizira migracija fibroblasta i depozicija novoformiranog ekstracelularnog matriksa koji zamjenjuje privremeni fibrinski matriks. Nekoliko je glavnih događaja ove faze koji se odvijaju istovremeno:

- Dolazi do migracije, stimulacije i proliferacije fibroblasta i miofibroblasta iz okolnih tkiva. Glavna signalna molekula je uz PDGF i TGF- $\beta$  koje otpuštaju upalne stanice i trombociti. U području rane fibroblasti proizvode proteine matriksa, hijaluronsku kiselinu, fibronektin, proteoglikane te prokolagen tipa I III.
- Dolazi do formiranja novih krvnih žila (neovaskularizacija). Endotelne stanice reagiraju na razne angiogene faktore, faktor rasta fibroblasta (FGF), vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF), PDGF, angiogenina, TGF- $\alpha$  i TGF- $\beta$ . Lokalna hipoksija u području rane te niski pH stimuliraju proliferaciju i rast endotelnih stanica. Na početku nema krvne opskrbe u sredini rane. Nove krvne žile s rubova rane polako ulaze u prostor krvnog ugruška te formiraju kapilarnu mrežu.
- Dolazi do kontrakcije rane u koju su uključeni fibroblasti i miofibroblasti. Javlja se pomak tkiva prema sredini ozljede, što smanjuje veličinu rane te tako pozitivno utječe na sam proces cijeljenja.
- Dolazi do epitelizacije tkiva koja započinje od rubova rane. Glavna signalna molekula jest epidermalni faktor rasta (EGF) koji stimulira regeneraciju epitela. Na kraju ove faze formiranjem bogate vaskularne mreže i privremenog vezivnog matriksa u kojem se nalaze mnoštvo fibroblasta i makrofaga nastaje zdravo granulacijsko tkivo (26, 27).

4. **FAZA REMODELACIJE:** Zadnja faza cijeljenja, zadužena za formiranje novog epitela i završnog ožiljkastog tkiva. Obilježena je sintezom novog kolagena i razgradnjom starog u cilju pojačavanja vlačne čvrstoće rane. Ova faza može trajati do jedne ili dvije godine, pa i duže. Remodelacija je striktno kontrolirana mehanizmima koji imaju delikatnu ulogu balansirajući između razgradnje starog i sinteze novog tkiva. Nova kolagena vlakna mogu oštećenom tkivu vratiti oko 80 % originalne čvrstoće u odnosu na neozlijeđeno tkivo (28).

## 2.2.2. Faktori koji utječu na cijeljenje rane

### LOKALNI FAKTORI:

- **NEADEKVATNA PERFUZIJA:** Tkiva produženo cijele ako su slabo prokrvljena te ako neki vanjski ili unutarnji čimbenik uzrokuje ishemiju. Ishemija je najčešći razlog slabijeg zarastanja rane. Kisik je iznimno bitan za sve faze cijeljenja rane jer prevenira infekciju rane, inducira angiogenezu, pojačava diferencijaciju i migraciju keratinocita, reepitelizaciju, pojačava proliferaciju fibroblasta, sintezu kolagena te promovira kontrakciju rane (29).

Zbog vaskularnog oštećenja te velike potrošnje kisika od strane metabolički aktivnih stanica u ranoj fazi cijeljenja nastupa hipoksija rane. Privremena hipoksija nakon ozljede stimulira cijeljenje tako da inducira proizvodnju citokina i faktora rasta iz makrofaga, fibroblasta i keratinocita, ali ako hipoksija potraje (npr. starija dob, dijabetes), cijeljenje tkiva bit će produljeno (30).

- **INFEKCIJA:** Jednom kada je tkivo oštećeno, mikroorganizmi koji se normalno nalaze u području rane dobivaju pristup dubljim dijelovima tkiva. Ako je prisutno mnogo mikroorganizama, upalna faza cijeljenja bit će produžena jer će biti potrebno više vremena za njihovu fagocitozu i debridement rane. Bakterije i endotoksini uzrokovat će produženo otpuštanje proupalnih citokina te tako također produžiti vrijeme cijeljenja (31).

### SISTEMSKI FAKTORI :

- **DOB:** Dokazano je da kod pacijenata starije dobi postoji usporeno cijeljenje u odnosu na mlađe pacijente (32). Postoje odgoda reepitelizacije, slabija efikasnost angiogeneze, manja proizvodnja i remodelacija kolagena te, posljedično, slabija snaga rane (33).
- **STRES:** Današnja literatura pokazuje korelaciju između psihološkog stresa i oslabljenog cijeljenja rane. Kao posljedica stresa dolazi do povećanog lučenja glukokortikoida, što uzrokuje smanjenu proizvodnju citokina, uključujući TGF- $\beta$ , PDGF i IL-1, u ozlijeđenom tkivu te se tako umanjuje kemotaktična i mitogena stimulacija ostalih upalnih stanica (34).

- **PUŠENJE:** Kod pušača je primijećeno otežano cijeljenje nakon ekstrakcija zuba te kod ugradnje implantata. Nikotin uzrokuje ishemiju tkiva zbog svoje vazokonstriktivne aktivnosti te stimulira simpatički živčani sustav na otpuštanje adrenalina, što dodatno uzrokuje ishemiju te rezultira hipoksijom rane. Pušenje utječe i na proliferativnu fazu u kojoj uzrokuje smanjenu aktivnost fibroblasta, smanjenu depoziciju kolagena te smanjenu sposobnost kontrakcije rane, što dovodi do rane slabije vlačne čvrstoće (35). Klinički postoji veći rizik razvoja alveolarnog osteitisa nakon ekstrakcije zuba te su pušačima prijeteći veći rizik od neuspjeha pri ugradnji implantata (6,35 % u odnosu na 3,18 % kod nepušača) (36).
- **BOLESTI I NAVIKE:** konzumacija alkohola, adipoznost, pothranjenost, vaskularne bolesti, maligne bolesti, kemoterapija, radioterapija, imunodeficitni status te specifični lijekovi (37).

### **2.3. Osteointegracija implantata**

Prvi opis osteointegracije kao direktnog kontakta kosti i implantata dao je Brånemark sa suradnicima koji ga je histološki opisao kao funkcionalnu ankilozu (38). Prava kvantifikacija osteointegracije radi se na histološkoj razini mjerenjem kontakta implantata s okolnom kosti (bone-to-implant contact, BIC). Smatra se da sposobnost osteointegracije titana nije rezultat pozitivne reakcije tkiva, već da nastaje zbog odsustva negativne tkivne reakcije (39).

Kirurško postavljanje implantata rezultira ozljedom koštanog tkiva pacijenta. Ako se implantat smatra bioinertnim, organizam reagira na tu ozljedu fiziološkim mehanizmom sličnim cijeljenju koštanih fraktura (39).

U životinjskim istraživanjima pokazalo se da je kritično vrijeme depozicije kosti na metalnu površinu implantata između prvog i šestog tjedna. Od šestog tjedna nadalje kost se formira do svoje maksimalne gustoće te ulazi u fazu remodelacije (40).

#### KRONOLOGIJA OSTEOINTEGRACIJE:

Dva sata nakon ugradnje implantata njegovi su navoji u bliskom kontaktu s koštanim tkivom te se time osigurava mehaničko uporište. Područje između samog implantata i kosti ispunjeno je krvnim ugruškom. Ugrušak karakterizira prisutnost eritrocita, neutrofila i makrofaga/monocita unutar fibrinske mreže. Fagocitna aktivnost dolazi do vrhunca između prvog i trećeg dana nakon ugradnje implantata.

Nakon četiri dana ugrušak je parcijalno zamijenjen primitivnim granulacijskim tkivom koje sadržava mnoštvo mezenhimalnih stanica, dijelova matriksa te tračaka komponenti formiranja vaskularnih struktura (angiogeneze).

Sedam dana nakon ugradnje implantata privremeno vezivno tkivo bogato je vaskularnim strukturama te mezenhimalnim stanicama. I dalje je prisutan manji dio upalnih stanica. U privremenom matriksu počinju se naslućivati početci formiranja nezrelog koštanog tkiva u dodiru s površinom implantata. Taj prvi kontakt implantata i nezrele kosti prva je faza osteointegracije.

Nakon 14 dana nezrelo koštano tkivo prisutno je u svim dijelovima oko implantata. Istovremeno se primjećuje aktivnost osteoklasta u staroj kosti, što rezultira djelomičnom resorpcijom kosti oko implantata, posebice u području jačeg pritiska implantata na okolnu kost.

Nakon četiri tjedana novoformirana mineralizirana kost proširila se kroz površinu implantata. Centralni dio nove kosti formira se u primarnu spongiozu koja je bogata vaskularnim strukturama te sadržava mnoštvo mezenhimalnih stanica.

Nakon šestog tjedna nastupa početak remodelacije koštanog tkiva. Većina površine implantata ispunjena je mineraliziranim koštanim tkivom koje se sastoji od primarnih i sekundarnih osteona (41, 42).

#### FAKTORI KOJI UTJEČU NA OSTEOINTEGRACIJU:

Razni faktori mogu stimulirati ili inhibirati osteointegraciju. Faktori koji stimuliraju osteointegraciju:

- Faktori vezani za implantat – dizajn i kemijski sastav implantata, tretirana površina implantata te oblik, dužina i promjer implantata (43)

- Faktori vezani za koštani status pacijenta – potencijal cijeljenja, mehanička stabilnost i sposobnost opterećenja implantata (44)
- Faktori vezani uz adjuvantnu terapiju – koštana augmentacija, stimulacija osteogeneze te lijekovi kao simvastatin i bisfosfonati (45, 46).

Faktori koji inhibiraju osteointegraciju :

- Faktori vezani za ugradnju implantata – prevelika mobilnost implantata, neadekvatno opterećenje implantata, prevelika kompresija na okolnu kost (47)
- Faktori vezani za pacijenta – osteoporoza, reumatoidni artritis, poodmakla dob, pothranjenost, pušenje, renalna insuficijencija, radioterapija i kemoterapija (48)
- Farmakološki faktori – terapija ciklosporinom A, metotreksatom, varfarinom ili niskomolekularnim heparinom (49).

## 2.4. Vitamin D

Svrstava ga se među vitamine iako se zbog njegove steroidne građe i mehanizma djelovanja zapravo radi o hormonu. Postoji nekoliko oblika vitamina D, a glavni su D<sub>2</sub> ili ergokalciferol i D<sub>3</sub> ili kolekalciferol. Najveći prirodni izvor vitamina D je preko sinteze iz donjih slojeva epidermisa kroz kemijsku reakciju nakon izloženosti suncu, djelovanjem ultraljubičastih (UVB) zraka sunca. Drugi izvor je hrana: nalazi u masnim ribama (tuna, losos...) (50, 51, 52).

U zadnjih desetak godina manjak vitamina D primijećen je u oko 70 % populacije, a posebice je izražen u žena s osteoporozom i u menopauzi (53).

Danas su definirane serumske razine vitamina D (25-OH):

- Teški nedostatak: < 10 ng/ml (< 30 nmol/l)
- Nedostatak: < 20 ng/ml (< 50 nmol/l)
- Manjak: < 30 ng/ml (< 75 nmol/l)
- Adekvatna razina: ≥ 30 ng/ml (≥ 75 nmol/l)
- Suvišak: >100 ng/ml (> 250 nmol/l)
- Toksična razina: >150 ng/ml (> 375 nmol/l) (54)

Vitamin D svoj glavni biološki efekt razvija preko specifičnih receptora za vitamin D (engl. vitamine D receptor, VDR). Većina tkiva posjeduje VDR koji se nalazi u jezgrama ciljanih stanica. Smatra se da je vitamin D ključna komponenta koštanog metabolizma. Ima ulogu u promociji apsorpcije kalcija te regulaciji homeostaze kalcija i fosfora u tkivima (55, 56). Otkriveno je da je vitamin D ključan za normalnu funkciju kardiovaskularnog, imunološkog te respiratornog sustava (57, 58).

Također se smatra da je manjak vitamina D povezan s dijabetesom tipa II, metaboličkim sindromom i kardiovaskularnim bolestima (59).

Budući da osteointegracija implantata ovisi o koštanom metabolizmu, postoji mogućnost da niske razine vitamina D u krvi negativno utječu na proces cijeljenja te formaciju nove kosti oko površine implantata (60, 61).

#### ULOGA VITAMINA D U OSTEOINTEGRACIJI:

Radi boljeg razumijevanja utjecaja vitamina D na osteointegraciju njegove funkcije mogu se podijeliti na tri faze, ovisno o razdoblju cijeljenja:

- Faza cijeljenja rane (do sedam dana nakon implantacije): U prvoj fazi glavni je cilj zacijeliti ranu. Vitamin D ima ulogu imunostimulacije te imunomodulacije prirodene i stečene imunosti. Prirodna imunost modificirana je funkcijom makrofaga tako da se intenzivira sposobnost kemotaksije i fagocitoze, a imunomodulacija stečene imunosti od vitamina D usmjerena je na pojačavanje antimikrobne aktivnosti fagocita, indukciju sinteze T limfocita, smanjenje proizvodnje interleukina 2 te, posljedično, pojačanu sintezu interleukina 4. Vitamin D također inducira proizvodnju protuupalnih citokina uz reduciranje proizvodnje proupalnih citokina te se tako smanjuje reakcija organizma na kiruršku intervenciju.
- Faza osteointegracije (jedan mjesec – tri mjeseca nakon implantacije): tijekom osteointegracije implantata najbitnija je faza remodelacije koštanog tkiva. Vitamin D održava odgovarajuću razinu kalcija i fosfora u koštanom tkivu te ekstracelularnoj tekućini, što je potrebno za odgovarajuću koštanu mineralizaciju. Vitamin D aktivno pojačava, ovisno o potrebi, pojačanu apsorpciju kalcija i fosfora iz gastrointestinalnog sustava.

Tijekom osteointegracije vitamin D utječe na procese aktivacije te diferencijacije osteoblasta i osteoklasta te utječe na mineralizaciju osteoida.

- Faza stabilizacije i funkcionalnog opterećenja implantata (tri – šest mjeseci nakon implantacije): U fazi stabilizacije bitne su odgovarajuće razine vitamina D zbog održavanja homeostaze koštanog tkiva preko funkcionalnog balansa kalcija i fosfora te stimulacije osteoblasta i osteoklasta (62).

U studiji Francesca Mangana (Tablica 1) iz 2016. godine na uzorku od 1740 implantata prikazano je da kod pušenja i generaliziranog parodontitisa postoji 50 – 200 % veći rizik od neuspjeha implantološke terapije. Također je prikazano da kod teške insuficijencije vitamina D (< 10 ng/ml) postoji rizik i do 300 % od ranog neuspjeha implantološke terapije (63).

U ponovljenom istraživanju Francesca Mangana iz 2018. godine na uzorku od 1625 ugrađena implantata neuspjeh u ranoj fazi primijećen je kod devet implantata (2,2 %) u osoba serumske razine vitamina D od > 30 ng/ml, 16 neuspjeha (3,9 %) kod razine 10 – 30 ng/ml te dva neuspjeha (9,0 %) kod razine < 10 ng/ml. U istom istraživanju ustanovljen je i manjak vitamina D u općoj populaciji, i to kod njih 49,4 %, od kojih je kod 2,7 % ustanovljen težak manjak (64).

Tablica 1. Rezultat istraživanja nedostatka vitamina D i njegova utjecaja na neuspjeh implantološke terapije. Preuzeto dopuštenjem autora Mangano (63).

	<b>BROJ PACIJENATA</b>	<b>BROJ RANIH NEUSPJEHA</b>	<b>POSTOTAK NEUSPJEHA</b>
<b>SPOL</b>			
Muški	455	18	3,9 %
Ženski	430	17	3,9 %
<b>DOB</b>			
< 40 godina	100	5	5,0 %
40 – 60 godina	412	15	3,6 %
> 60 godina	373	15	4,0 %
<b>PUŠENJE</b>			
> 15 cigareta	98	6	<b>6,1 %</b>
1 – 15 cigareta	184	8	4,3 %
Nepušači	603	21	3,4 %
<b>PARODONTNA BOLEST</b>			
Generalizirani parodontitis	97	6	<b>6,1 %</b>
Lokalizirani parodontitis	218	10	4,5 %
Bez parodontitisa	570	19	3,3 %
<b>RAZINA SERUMSKOG D VITAMINA</b>			
< 10 ng/ml	27	3	<b>11,1 %</b>
10 – 30 ng/ml	448	20	4,4 %
> 30 ng/ml	410	12	2,9 %



## **2.5. Preoperativna priprema pacijenta**

### **2.5.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)**

Upotrebljavaju se od otkrivanja natrijeva salicilata 1875. godine i acetilsalicilne kiseline (Aspirin) 1899. godine. Razvojem tehnologije razvijeni su mnogi novi analgetici koji imaju širu primjenu te imaju specifičniji način djelovanja.

Osim paracetamola, svi neopioidni analgetici ubrajaju se među nesteroidne protuupalne lijekove (od engl. nonsteroidal antiinflammatory drugs, NSAID).

Iznimno su popularni zbog svojeg protuupalnog i analgetskog učinka bez klasičnih nuspojava narkotika: umora, konstipacije, depresije respiratornog sustava te mogućnosti stvaranja ovisnosti (65).

#### **MEHANIZAM DJELOVANJA:**

Djeluju na periferiji, na mjestu ozljede tkiva. Nakon kirurškog reza počinje kompleksna kaskadna reakcija koja dovodi do otpuštanja proupalnih tvari, histamina, bradikinina, serotonina, interleukina-1 i derivata arahidonske kiseline – prostanglandina, tromboksana i leukotriena. Te proupalne tvari odgovorne su za aktivaciju perifernih nociceptora te tako uzrokuju bol i hiperalgeziju. Lijekovi NSAID uzrokuju blokadu te kaskadne reakcije dovodeći do redukcije upale i percepcije boli (65).

Lijekovi NSAID djeluju tako da inhibiraju sintezu prostanglandina unutar endoperoksidnog puta (Slika 2). Endoperoksidni biosintetski put počinje djelovanjem fosfolipaze A2 koja konvertira fosfolipide stanične membrane na arahidonsku kiselinu. Preko arahidonske kiseline dolazi do stvaranja enzima ciklooksigenaze (66).

Enzim ciklooksigenaza dijeli se na dva izoenzima, COX-1 i COX-2.

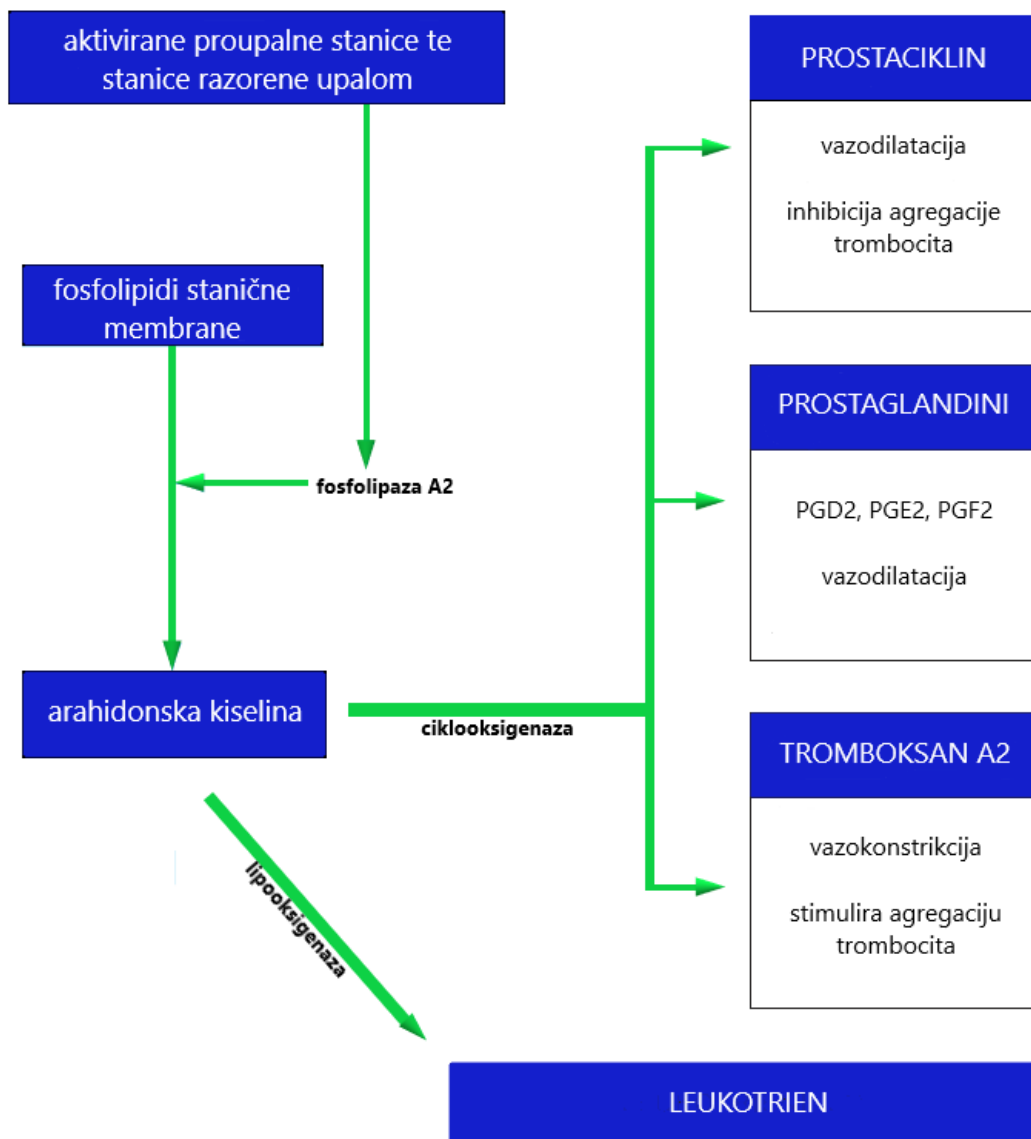
- COX-1 fiziološki se normalno otpušta te doprinosi normalnoj homeostazi organizma. Ima ulogu u zaštiti gastrointestinalnog i mokraćnog sustava, diferencijaciji makrofaga i agregaciji trombocita. Istraživanja su pokazala da u upalnoj reakciji ima minimalnu ulogu (67).

- COX-2 otpušta se u makrofagima, monocitima, leukocitima i fibroblastima, primarno nakon ozljede tkiva ili preko podražaja od strane medijatora upale: LPS-a, interleukina-1 ili TNF- $\alpha$ . Ima glavnu ulogu u upali tkiva i modulaciji boli (68, 69).

Enzimi COX-1 i COX-2 proizvode prostaglandine. Postoje četiri vrste bioaktivnih prostaglandina:

- prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>) (PROSTACIKLIN) – vazodilatacija, inhibicija agregacije trombocita, bronhodilatacija
- prostaglandin D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) – kemotaksija eozinofila i bazofila odgovorna za nastanak alergijskih reakcija
- prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>):
  - EP1 – bronhokonstrikcija, kontrakcija glatke muskulature GI sustava
  - EP2 – bronhodilatacija, relaksacija glatke muskulature GI sustava, vazodilatacija
  - EP3 – smanjena sekrecija želučane kiseline, povećana sekrecija mukoze, kontrakcija glatke muskulature GI sustava, hiperalgezija, pirogeno djelovanje
- prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) – bronhokonstrikcija (70, 71).

Prostaglandini imaju raznolik fiziološki efekt koji je i koristan i štetan za normalnu fiziološku homeostazu organizma. Koristan efekt prostaglandina uključuje održavanje normalnog protoka krvi kroz bubrege koje omogućava preko aktivnosti prostaciklina, proizvodnja mucina želuca te održavanje funkcije trombocita. Nasuprot tome, negativno utječe na homeostazu preko aktivacije osjeta boli, upalne reakcije, vrućice, konstrikcije bronha i vazokonstrikcije (72).



Slika 2. Nastanak i uloga prostanglandina.

Lijekovi NSAID većinom su inhibitori periferne boli, ali u novijim istraživanjima dokazalo se i centralno analgetsko djelovanje pa onemogućuju sintezu prostanglandina u središnjem živčanom sustavu preko inhibicije N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora.

Lijekovi NSAID imaju ulogu u inhibiciji enzimatske aktivnosti endoperoksidne kaskadne reakcije. Imaju ulogu u ometanju sinteze centralnih prostanglandina i ostalih modulatora u nociceptivnom

putu. Inhibicija formiranja prostanglandina uzrokuje smanjenje vazodilatacije, permeabilnosti tkiva, edema, infiltracije leukocita te redukciju temperature.

Nuspojave neselektivnih lijekova NSAID direktno su povezane s njihovim mehanizmom djelovanja. Najčešće uzrokuju:

- probavne smetnje: smanjuju proizvodnju mucina u želucu – treba izbjegavati davati pacijentima sa želučanim ulkusom ili ostalim oštećenjima integriteta sluznice GI trakta
- produženo krvarenje: djeluju antitrombocitno, u većini slučajeva nije problem osim kod osoba s trombocitopenijom, ostalim krvnim diskrazijama te kod osoba koje uzimaju antikoagulantnu terapiju. U teškim slučajevima može doći do spontanog krvarenja.
- utjecaj na protok krvi u bubrezima: inhibiraju renalni prostaciklin, što rezultira smanjenim protokom krvi kroz bubrege, a to dovodi do pada glomerularne filtracije te je to potencijalni problem kod pacijenata s podložnom bolesti bubrega (73).

NESELEKTIVNI LIJEKOVI NSAID: acetilsalicilna kiselina (Aspirin) kroz povijest se upotrebljavala zbog svojeg protuupalnog, analgetskog, antipiretskog i antitrombocitnog učinka. Aspirin se zbog postoperativne boli dozira 325 – 650 mg svaka četiri sata ili 1000 mg svakih šest sati.

Danas se više ne upotrebljava za liječenje boli, najviše zbog trajnog efekta inhibicije trombocita. Ustanovilo se i da Aspirin ordiniran preoperativno uzrokuje i povećanje edema (zbog utjecaja na agregaciju trombocita) (74).

Ibuprofen je u optjecaju od 1974. godine i upotrebljava se za liječenje blage do srednje boli. Neselektivni je COX inhibitor te je tako povezan sa svim pozitivnim i negativnim stranama neselektivnih lijekova NSAID. Primjenjuje se u dozi od 400 mg svaka četiri sata do svakih šest sati ili 600 mg kod jače boli. Nema trajan efekt na agregaciju trombocita (75).

U prošlosti su većinu lijekova NSAID (Aspirin, Ibuprofen) činili neselektivni COX inhibitori. Nedavno je došlo do razvoja selektivnih COX-2 inhibitora. S time smo dobili blokadu štetnih učinaka COX-2 posredovanih prostanglandina dok se pritom ne utječe na pozitivne strane COX-1 enzima (76).

COX-2 INHIBITORI: odobreni su za liječenje osteoartritisa, reumatoidnog artritisa te za akutnu bol. S obzirom na to da su COX-2 selektivni, ostaje citoprotektivni učinak COX-1 enzima te tako nema neželjenih posljedica na GI trakt, na bubrežnu funkciju te na agregaciju trombocita. Također

ima i produženo vrijeme poluraspada, a time i duže djelovanje. Najveća mana trenutačno je visoka cijena (77).

PARACETAMOL (ACETAMINOFEN): Često upotrebljavan analgetik i antipiretik. Često se upotrebljava za smanjenje tjelesne temperature te ublažavanje slabijih bolova i tegoba.

Ne svrstava se u nesteroidne protuupalne lijekove jer ne djeluje protuupalno. Ima sličan mehanizam djelovanja kao i ostali pripadnici lijekova NSAID preko inhibicije ciklooksigenaze (78).

Smatra se iznimno slabim COX inhibitorom na periferiji. Pokazalo se da je njegovo djelovanje većinom u središnjem živčanom sustavu gdje centralno inhibira sintezu prostaglandina jer, za razliku od ostalih lijekova NSAID, lako prelazi krvno-moždanu barijeru (79).

#### PREEMPTIVNA ANALGEZIJA

Preemptivna analgezija je antinociceptivna terapija koja prevenira razvoj prejakog aferentnog podražaja koji bi prouzročio pojačanu i produženu postoperativnu bol. Preemptivna analgezija uključuje analgetsku terapiju prije kirurškog postupka u cilju reduciranja jačine postoperativne boli te potrebe prolongiranog uzimanja analgetika. Koncept preventivne analgezije razvio je George Washington Crile početkom prošlog stoljeća na temelju kliničkog opažanja. Crile je prvi pretpostavio da se akutna i postoperativna bol pojačavaju ovisno o veličini intraoperativnog oštećenja tkiva koja uzrokuje hiperekscitativnost centralnih neurona (80).

Koncept preemptivne analgezije temelji se na znanstvenim i kliničkim istraživanjima boli. Danas se smatra da kirurška incizija sama po sebi nije triger periferne i centralne senzibilizacije, već da je rezultat i drugih faktora kao što su:

- genetska predispozicija za bol, psihološka osjetljivost, preoperativna bol
- količina intraoperativnih nociceptora (C-vlakna, A $\delta$ -vlakna), manipulacija tkivima, količina proupalnih faktora otpuštenih nakon oštećenja tkiva
- postoperativni podražaj aferentnih neurona od strane degenerirajućeg tkiva (upalna reakcija, neuropatska aktivnost oštećenih aferentnih vlakana).

Svaki od tih faktora doprinosi perifernoj i centralnoj senzibilizaciji te je svaki taj faktor potencijalno mjesto na kojem se može utjecati na redukciju postoperativne boli.

U zadnjih tridesetak godina pojačano se istražuje način kako da se minimalizira akutna postoperativna bol, da se smanji dugotrajna potrošnja analgetika te da se smanji rizik nastanka kronične boli.

Običaj tretiranja boli tek nakon njezina nastanka polako se napušta te se zamjenjuje preventivnim pristupom koji za cilj ima blokiranje transmisije primarnih aferentnih neurona prije, tijekom i nakon operativnog zahvata te sprječavanje neurokemijske kaskade koja dovodi do nastanka kronične boli.

Većina kliničkih istraživanja na ovu temu kontroverzna su zbog upotrebe različitih lijekova, različitih doza, različitih protokola administracije te različitih načina davanja lijeka. Stoga su rezultati istraživanja nedosljedni (81)

#### UTJECAJ LIJEKOVA NSAID NA CIJELJENJE I OSTEOINTEGRACIJU:

UTJECAJ NA CIJELJENJE RANE: Inhibicijom COX-2 te, posljedično, inhibicijom sinteze prostaglandina tijekom rane upalne faze dolazi do redukcije formiranja ožiljkastog tkiva te je ubrzana faza reepitelizacije (82). U *in-vitro* studiji pokazalo se da kod primjene selektivnog COX-2 inhibitora *Celecoxiba* dolazi do povećane diferencijacije matičnih stanica u koštanoj srži u stanice slične keratinocitima. Morfološka analiza regenerirane rane pokazala je 70 %-tno zatvaranje rane nakon sedam dana u odnosu na 50 %-tno zatvaranje rane u kontrolnoj grupi. Prema tome, smatra se da lijekovi NSAID mogu ubrzati reepitelizaciju i prevenirati dehiscenciju rane tijekom cijeljenja (83).

UTJECAJ NA KOŠTANO CIJELJENJE: Prostaglandini koje otpuštaju osteociti mogu imati ili stimulacijski ili resorptivni efekt na koštanu formaciju. U potpuno diferenciranim osteoblastima i osteoklastima imaju inhibitorski efekt. Inhibitorski učinak prostaglandina većinom se ostvaruje nakon induciranja COX-2 zbog njegove regulacije diferencijacije mezenhimalnih stanica u osteoblaste (84).

Utjecaj lijekova NSAID na koštano cijeljenje inhibicija je koštanog rasta koja ovisi o dozi lijeka. U studiji na miševima dokazano je da je intramembranozna formacija kosti kalvarije reducirana za 60 % u odnosu na kontrolnu grupu. U drugoj studiji ispitivani su neselektivni COX inhibitor Naproxen i COX-2 inhibitor Refecoxib te je također dokazano da inhibiraju koštanu formaciju i tkivnu diferencijaciju (85).

UTJECAJ NA OSTEOINTEGRACIJU: Iako se smatra da lijekovi NSAID inhibiraju koštanu formaciju, testiranja na ljudima s parodontitisom dokazala su da će terapija lijekovima NSAID ili usporiti koštani gubitak ili da neće imati nikakav efekt. U više kliničkih studija upotreba lijekova NSAID nije utjecala na osteointegraciju (86).

U određenom broju kliničkih studija rezultati su kontradiktorni. U jednoj studiji grupa pacijenata upotrebljavala je lijek Flurbiprofen (50 ili 100 mg), a kontrolna grupa placebo. Rezultat nakon tri mjeseca nije pokazao znatna odstupanja u visini kosti, a nakon opterećenja implantata u grupi koja je koristila 100 mg Flurbiprofena primijećen je 50 % manji koštani gubitak u odnosu na ostale dvije grupe (87).

U studiji koja je obuhvatila 61 pacijenta i 132 implantata nakon sedam dana postoperativne upotrebe Ibuprofena nisu pronađena znatna odstupanja u visini marginalne kosti nakon tri ili šest mjeseci (88). U studiji u kojoj se upotrebljavao selektivni COX-2 inhibitor Celecoxib pokazalo se da ima značajni utjecaj na gubitak koštanog tkiva kod većine pacijenata (89).

### **2.5.2. Antibiotici**

Generalno je prihvaćena rutinska upotreba antibiotske terapije u implantološkoj terapiji. Nažalost, preoperativna i postoperativna upotreba antibiotske terapije i njezina korelacija s razinom uspjeha ili neuspjeha slabo je dokumentirana u literaturi. Dentalni implantati generalno imaju visoki stupanj uspjeha, a neuspjeh u ranoj fazi cijeljenja najčešće je posljedica upalnog oštećenja kirurškog polja, što uzrokuje stvaranje ožiljkastog tkiva te, posljedično, slabe osteointegracije.

Neki od neuspjeha mogu se objasniti kontaminacijom bakterijama tijekom insercije implantata. Infekcija oko biomaterijala iznimno se teško liječi, što, posljedično, dovodi do gubitka implantata.

Antibiotska profilaksa u kirurgiji indicirana je samo u slučajevima pacijenata s rizikom od razvoja bakterijskog endokarditisa, imunokompromitiranih pacijenata te pacijenata sa značajnim komorbiditetima (90).

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA: Princip antibiotske profilakse u kirurškoj grani medicine odavno je ustanovljen. Postoje protokoli koji specifično uzimaju u obzir postupak, tip antibiotika te dozu. Pokazalo se da profilaktična upotreba antibiotika u dentalnoj medicini prevenira komplikacije kod pacijenata kojima prijete rizik od nastanka bakterijskog endokarditisa te kod imunokompromitiranih pacijenata. Nažalost, u području dentalne implantologije ne postoji sporazum o upotrebi i indikacijama za antibiotsku terapiju prije ugradnje implantata iako se u brojnim znanstvenim studijama dokazala prednost preoperativne upotrebe antibiotika u dentalnoj implantologiji (91).

Najveća je i najvažnija studija kojom je DM Laskin obuhvatio 2973 implantata u različitim vremenskim razdobljima: inicijalnom cijeljenju, otkrivanju implantata u drugoj kirurškoj fazi, opterećenju implantata te opterećenju nakon 36 mjeseci. Otkrivena je značajna razlika u razini neuspjeha pri upotrebi preoperativnih antibiotika (4,6 % neuspjeha implantata) u odnosu na grupu bez antibiotske terapije (10 % neuspjeha implantata), što je najizraženije bilo u fazi inicijalnog cijeljenja te u drugoj kirurškoj fazi otvaranja implantata (92).

Incidencija infekcije: Stvorena je klasifikacija operativnih rana i rizika od infekcije zbog evaluacije rizika postoperativne infekcije rane. Svi kirurški zahvati svrstani su u četiri klase:

- KLASA 1: čisti kirurški zahvati (elektivni zahvati, minimalno invazivni zahvati, zahvati bez akutne upale te zahvati gdje operativno polje ne uključuje respiratorni, gastrointestinalni ili mokraćni sustav); rizik od infekcije: manji od 2 %
- KLASA 2: čisti – kontaminirani kirurški zahvat (elektivni zahvat na respiratornom, gastrointestinalnom ili mokraćom sustavu, stomatološki kirurški zahvati koji uključuju i ugradnju implantata te koštanu augmentaciju); rizik od infekcije: 10 – 15 %
- KLASA 3: kontaminirani kirurški zahvati (upala, otvorene traume); rizik od infekcije: 20 – 30 %
- KLASA 4: inficirani (prljavi) kirurški zahvati (klinička infekcija, perforacija respiratornog, gastrointestinalnog ili mokraćnog sustava); rizik od infekcije: 40 % (93).



Tako se proces ugradnje dentalnih implantata smatra kirurškim zahvatom klase II. Iako u takvom zahvatu postoji 10 – 15 % mogućnosti za razvoj lokalne infekcije, smatra se da se incidencija infekcije može smanjiti na manje od 1 % primjenom odgovarajuće kirurške tehnike i profilaktičnom upotrebom antibiotske terapije. Kod zdravog pacijenta rizik infekcije nakon ugradnje implantata ovisi o mnogo faktora koji uključuju tip, lokalizaciju te dužinu trajanja zahvata, iskustvo kirurga, kiruršku tehniku, aseptični protokol te faktore vezane specifično uz pacijenta (93).

Empirijska perioperativna upotreba sistemskih antibiotika u implantološkoj terapiji potječe još od početka implantata s Branemarkom 1970-ih godina (94). Prvi originalni protokol ugradnje implantata preporučao je primjenu antibiotske terapije tijekom inicijalne faze cijeljenja rane, u trajanju do 10 dana i u svrhu prevencije postoperativne infekcije te mogućeg ranog neuspjeha implantata (95, 96). Protokol je zahtijevao i dvofazni kirurški postupak, također u svrhu prevencije moguće infekcije (97). Dokazano je da je bakterijska kontaminacija tijekom ugradnje implantata jedan od glavnih faktora ranog neuspjeha implantološke terapije (98).

Antibiotici se mogu klasificirati na nekoliko načina:

- po podrijetlu: prirodni, semisintetski ili sintetski
- po antibakterijskom djelovanju: bakteriostatski, baktericidni
- po spektru djelovanja: široki spektar, uski spektar

#### NAJČEŠĆE UPOTREBLJAVANI ANTIBIOTICI:

**AMOKSICILIN:** Potječe od jednog od najstarijih tipova antibiotika koje je 1928. godine otkrio Alexander Fleming. Radi se o antibiotiku širokog spektra i odlične difuzije u inficirana tkiva, stoga se lako dostižu odgovarajuće koncentracije u tkivima. Pokazao se da ima dobru i predvidljivu apsorpciju i bioraspoloživost. Baktericidan je za većinu gram pozitivnih i gram negativnih bakterija te aktivno djeluje protiv nekoliko pripadnika komenzalne mikroflore usne šupljine pa se stoga reducira rizik od lokalne i sistemske infekcije nakon dentalnih zahvata. Danas se često upotrebljava kombinacija amoksicilina i klavulonske kiseline koja inhibira beta-laktamsku aktivnost bakterija te se tako proširuju njihov antibiotski spektar i djelotvornost (99).

**METRONIDAZOL:** Iznimno je učinkovit protiv anaerobnih bakterija, uključujući sojeve rezistentne na penicilin, dok je neučinkovit protiv aerobnih bakterija. Mora se upotrebljavati u kombinaciji s penicilinskim antibiotikom da bi se osigurala odgovarajuća terapija protiv aerobnih bakterija (100). Radi se o antibiotiku uskog spektra, čime se smanjuje rizik od oportunističke infekcije koju uzrokuju bakterije komenzalne miroflore usne šupljine te se reducira rizik od razvoja rezistentnih oblika bakterija. Nema poznatih slučajeva alergije ili hipersenzitivne reakcije na metronidazol te se nuspojave od samog lijeka generalno dobro toleriraju (101).

**KLINDAMICIN:** Antibiotik je širokog spektra, bakteriostatik, aktivan protiv aerobnih i anaerobnih bakterija. U stomatologiji se preporučuje pacijentima alergičnima na penicilin. Zbog svojeg širokog spektra i efekta na protektivnu mikrofloru može se razviti njegova najznačajnija nuspojava, pseudeomembranozni kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (102).

**CEFALOSPORINI:** Prva generacija cefalosporina imala je spektar sličan amoksicilinu s prednošću jer nisu bili osjetljivi na beta-laktamazu koju proizvodi *Staphylococcus aureus*. Križna reakcija prve generacije cefalosporina kod pacijenta alergičnih na penicilin iznosi 8 – 18 %. Novije studije sugeriraju da se zbog križne reakcije ne smije davati samo onim pacijentima koji su imali reakciju anafilaktičnog tipa. Ako su pacijenti imali blaže simptome alergijske reakcije, smiju se administrirati. Druga i treća generacija cefalosporina imaju još širi spektar djelovanja, manju sposobnost križne reakcije te još veću rezistenciju na beta-laktamazu (103).

**MAKROLIDI:** Najčešći primjer je eritromicin. Aktivno djeluje na većinu streptokoka, stafilokoka te na neke anaerobe. Ima bakteriostatsko djelovanje te visoku incidenciju mučnina kod pacijenata te se stoga ne preporučuje kao prvi lijek u infekcijama usne šupljine (103).

**KLINIČKA PRIMJENA ANTIBIOTSKE TERAPIJE IZ ISTRAŽIVANJA:** Rani neuspjeh implantata često je povezivan sa specifičnim grupama bakterija. Najčešći uzrok postoperativnih infekcija jesu endogene bakterije – gram pozitivni koki (streptokoki), anaerobni gram pozitivni koki (peptokoki) i anaerobni gram negativni štapići (bacteroides) (104). Pregledom znanstvenih studija utvrđeno je da je stopa uspjeha ovisila o primjeni antibiotika:

- bez korištenja antibiotika – 92 %
- preoperativna antibiotska profilaksa – 96 %
- postoperativna antibiotska terapija – 97 % (105).

### 2.5.3. Klorheksidin

Za njegov nastanak zaslužni su Schröder i Mühlemann koji su ga 1962. godine stvorili kao antibakterijsko sredstvo. Danas se klorheksidin smatra zlatnim standardom u kliničkoj upotrebi. Uloga mu je prevencija formiranja plaka. Može biti bakteriostatik ili baktericid, ovisno o dozi (106). Djeluje na širok raspon bakterija koje uključuju gram pozitivne i gram negativne bakterije, dermatofite i viruse. Glavna prednost otopine klorheksidina jest njegovo svojstvo produženog djelovanja (i do 12 sati) na mjestu primjene. (107)

U ponudi dolazi za ispiranje usne šupljine kao otopina klorheksidin-diglukonata u koncentracijama od 0,05 % do 0,20 %, no dokazano najbolju efikasnost u odnosu na dozu ima otopina od 0,12 %.

Može se upotrebljavati u svakoj fazi implantološke terapije:

- preoperativno ispiranje usne šupljine radi smanjenja količine bakterija
- preoperativno intraoralno ili ekstraoralno čišćenje kože ili sluznice
- postoperativno ispiranje usne šupljine
- održavanje periimplantatnog tkiva
- terapija postoperativnih infekcija (108, 109).

U istraživanju je dokazano da pri perioperativnoj upotrebi 0,12 %-tnog klorheksidin-diglukonata postoji znatna redukcija postoperativnih infekcija (4,1 % u odnosu na 8,7 % u kontrolnoj grupi (110).

## 2.6. Postoperativna terapija

### 2.6.1. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su lipofilne molekule izvedene od endogenog hormona kortizola koji ima funkciju difuzije unutar stanica gdje se veže i aktivira glukokortikoidne receptore.

Nadbubrežna žlijezda dnevno proizvede oko 25 – 30 mg kortizola. Većina dnevne količine izluči se u jutarnjim satima te tijekom dana polako pada, a najnižu točku doseže početkom spavanja. U slučaju velikog stresa nadbubrežna žlijezda može proizvesti i do 300 mg kortizola dnevno (111).

Kora nadbubrežne žlijezde sastoji se od tri zone:

- zone *glomerulosa* – sintetizira aldosteron, najpotentniji mineralokortikoid
- zone *fasciculata* – sintetizira kortizol (hidrokortizon), glavni cirkulirajući glukokortikoid
- zone *reticularis* – sintetizira androgene hormone

Sekrecija glukokortikoida regulira se preko adrenokortikotropnog hormona (ACTH) koji proizvodi hipofiza, a sekreciju ACTH-a kontrolira kortikotropni hormon (CRH) iz hipotalamusa. Kortizol ima negativan efekt na proizvodnju ACTH-a i CRH-a. Dugotrajne povišene koncentracije kortizola (egzogene ili endogene) suprimiraju proizvodnju ACTH-a te posljedično i CRH-a (112).

#### MEHANIZAM DJELOVANJA KORTIKOSTEROIDA:

- METABOLIZAM UGLJIKOHIDRATA: Glukokortikoidi stimuliraju glukoneogenezu u jetri te mobiliziraju aminokiseline (uglavnom iz mišića), zadržavaju glukozu za upotrebu esencijalnim tkivima na štetu manje bitnih tkiva za vrijeme jakog stresa ili gladovanja.
- METABOLIZAM PROTEINA: Većinom im je efekt katabolički, povećava se količina aminokiselina u krvi koje služe za pretvorbu u glukozu.
- METABOLIZAM MASTI: Mobiliziraju se masne kiseline iz masnih stanica na gotovo jednak način kao što se mobiliziraju aminokiseline te se tako skreće energetska iskorištavanje glukoze na masne kiseline.

- **ODRŽAVANJE KRVNOG TLAKA:** Glukokortikoidi pojačavaju vaskularnu reaktivnost vazoaktivnih supstanci kao što su noradrenalin i angiotenzin II.
- **RAVNOTEŽA TEKUĆINA I ELEKTROLITA:** preko utjecaja na glomerularnu filtraciju i tubularnu sekreciju.
- **PROTUUPALNI I IMUNOSUPRESIVNI EFEKT:** Imaju ulogu u redukciji kemotaksije i funkcije proupalnih stanica te reduciraju vaskularnu permeabilnost na mjestu upale. Inhibiraju sintezu prostanglandina i leukotriena preko blokade stvaranja arahidonske kiseline iz fosfolipida. Jedna od najvažnijih protuupalnih kortizolskih učinaka njegova je sposobnost stabilizacije membrane lizosoma. To znači da će lizosomna membrana mnogo teže puknuti, čime se smanjuje količina proteolitičkih enzima koji se oslobađaju iz oštećenih stanica (111, 113).

#### **Utjecaj kortikosteroida na cijeljenje i osteointegraciju:**

Pokazalo se da kortikosteroidi imaju utjecaj na sve faze cijeljenja rane:

- **UPALNA FAZA:** Terapija kortikosteroidima umanjuje ekspresiju citokina, uključujući TGF- $\beta$ , PDGF, TNF i IL-1 $\alpha$  u ozlijeđenom tkivu, umanjujući tako kemotaktičnu i mitogenu stimulaciju ostalih upalnih stanica (114, 115). Visoke doze kortikosterida reduciraju mogućnost infiltracije makrofaga u područje rane (116).
- **PROLIFERATIVNA FAZA:** U ovoj fazi kortikosteroidi reduciraju razinu faktora TGF- $\beta$  te faktora rasta keratinocita (KGF) reducirajući tako ekspresiju mezenhimalnih stanica u keratinocite. Rezultati su proliferacija fibroblasta te otežana reepitelizacija rane (117).
- **FAZA REMODELACIJE:** Kortikosteroidi ometaju remodelaciju kolagena iz kolagena III u kolagen I te reduciraju akumulaciju kolagena, što dovodi do smanjene vlačne čvrstoće rane (118).

**KORTIKOSTEROIDI U ORALNOJ KIRURGIJI:** Većinom se upotrebljavaju za smanjenje mogućih postoperativnih komplikacija u vidu bolova, otekline i trizmusa (119, 120).

Grupa kortikosteroida od interesa su glukokortikoidi (deksametazon, betametazon, prednizolon i metilprednizolon) zbog svojih protuupalnih aktivnosti s minimalnim utjecajem na tekućine i ravnotežu elektrolita (121). U tablici 2 se prikazuje potentnost glukokortikoida.

Ngeow i Lim proveli su metaanalizu na temelju 34 istraživanja te su prikazali utjecaj kortikosteroida na postoperativnu bol, oteklinu i trizmus nakon kirurškog zahvata impaktiranih trećih molara. Istraživanje je pokazalo da je jednokratna doza kortikosteroida učinkovita u reduciranju postoperativne boli, otekline i trizmusa. Iako je razina kortikosteroida u krvi nakon 24 sata jako niska, njihov immunosupresivni i protuupalni efekt perzistira i do tri dana nakon administracije. Administracija kortikosteroida može biti intravenska, intramuskularna, subkutana, endoalveolarana te oralna. Oralna administracija pokazala s praktičnijom te jednako učinkovitom kao i ostali načini administracije (121).

#### POTENTNOST GLUKOKORTIKOIDA:

Tablica 2. Uspoređuje protuupalnu potentnost glukokortikoida, ekvivalentnu dozu te dužinu trajanja lijeka.

	POTENTNOST	EKVIVALENTNA DOZA	VRIJEME DJELOVANJA
<b>KRATKO DJELUJUĆI GLUKOKORTIKOIDI</b>			
Kortizol (hidrokortizon)	1	20 mg	< 12 h
Kortizon	0,8	25 mg	< 12 h
<b>SREDNJE DUGO DJELUJUĆI GLUKOKORTIKOIDI</b>			
Prednizolon	4	5 mg	12 – 36 h
Metilprednizolon	5	4 mg	12 – 36 h
<b>DUGO DJELUJUĆI GLUKOKORTIKOIDI</b>			
Deksametazon	30	0,75 mg	> 48 h
Betametazon	25 – 40	0,6 – 0,75 mg	> 48 h

## 2.6.2. Trombocitima obogaćen fibrin (PRF)

Joseph Choukroun sa suradnicima je 2001. godine u Francuskoj razvio PRF specifično za upotrebu u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji (122).

Radi se o autolognom preparatu krvi pacijenta koji se nakon centrifugiranja odvaja na trombocite i plazmu. Krvni ugrušak normalnog cijeljenja sastoji se od 95 % eritrocita, 5 % trombocita te < 1 % leukocita. PRF ugrušak sastoji se od 95 % trombocita, 4 % eritrocita i 1 % leukocita (123).

Aktivirani trombociti izlučuju široki spektar proteina i faktora rasta (Tablica 3):

- koštani morfogenetski protein (BMP)
- trombocitni faktor rasta (PDGF)
- faktor rasta sličan inzulinu (IGF)
- vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF)
- transformirajući faktor rasta  $\beta 1$  i  $\beta 2$  (TGF -  $\beta 1$ ,  $\beta 2$ ).

Navedeni imaju ključne uloge u cijeljenju rane i koštanog tkiva (124, 125). Tijekom cijeljenja aktivirani trombociti proizvode proteine i faktore rasta koji vode kemotaksiju i proliferaciju stanica te sintezu ekstracelularnog matriksa. Korištenjem PRF-a povećavamo njihovu količinu te tako ubrzavamo i poboljšavamo proces cijeljenja rane (126).

Tablica 3. Faktori rasta sadržani u  $\alpha$ -granulama trombocita. Preuzeto s dopuštenjem izdavača (126).

Faktori rasta sadržani u $\alpha$ - granulama trombocita		
Faktor	Ciljno tkivo/stanice	Funkcija
PD-EGF	Stanice krvnih žila, stanice kože, fibroblasti	Sekrecija citokina, rast stanica, kemotaksija, diferencijacija
PDGF	Fibroblasti, stanice glatkih mišića, hondrociti, osteoblasti, mezenhimalne matične stanice	Rast stanica, kemotaksija, rast krvnih žila, granulacija, sekrecija faktora rasta, formiranje matriksa s koštanim morfogenetskim proteinom (BMP-om) kolagen i kost
TGF- $\beta 1$	Stanice krvnih žila, stanice kože, fibroblasti, monociti, TGF- $\beta$ obitelj (uključujući BMP), osteoblasti	Rast krvnih žila, sinteza kolagena, inhibicija rasta, apoptoza, diferencijacija, aktivacija
IGF- 1, 2	Kost, krvne žile, koža, fibroblasti	Rast, diferencijacija i kemotaksija stanica, sinteza kolagena
VEGF/ECGF	Stanice krvnih žila	Rast stanica, migracija, urastanje novih krvnih žila, antiapoptoza
bFGF	Stanice krvnih žila, stanice glatkih mišića, koža, fibroblasti	Rast stanica, kemotaksija, rast krvnih žila

PRF sadržava autologni fibrinski matriks koji se sastoji od velike količine aktiviranih trombocita s njihovim faktorima rasta. Fiziološkom razgradnjom fibrinske mreže polako se i dugotrajno otpuštaju faktori rasta u područje rane (126).

PRF se može upotrebljavati za promociju cijeljenja tkiva, koštanu regeneraciju, stabilizaciju grafta, prekrivanje rane te promociju hemostaze. Zbog bolje organiziranosti fibrinskog matriksa dolazi do učinkovitije migracije mezenhmalnih stanica te njihove stimulacije i diferencijacije (127).

Nema mnogo istraživanja o utjecaju PRF-a na cijeljenje i osteointegraciju. Klinička istraživanja pokazala su da ima ulogu u održavanju horizontalne i vertikalne dimenzije kosti. Prikazano je i da uzrokuje smanjenje postoperativne boli te je primijećeno bolje cijeljenje mekog tkiva (128, 129). Nekoliko studija na životinjama pokazalo je bolju osteointegraciju te bolji BIC (130).

### **2.6.3. Ozon**

Ozon se u terapijske svrhe upotrebljava od 19. stoljeća. Prvi je o njemu govorio nizozemski fizičar Martin van Marum 1785. godine, ali tek je 1840. godine švicarski znanstvenik sa Sveučilišta u Baselu Christian Friedrich Schonbein demonstrirao promjene u kisiku i formaciju ozona (131). Švicarski znanstvenik Fisch prvi je 1933. godine istraživao ozon u stomatološke svrhe, u terapiji karijesa i kroničnog parodontitisa (132).

Ozon ( $O_3$ ) ima specifičan miris te je u maloj količini prisutan u atmosferskom zraku. Molekula ozona sastoji se od tri atoma kisika te se u većoj količini u prirodi javlja u gornjim slojevima atmosfere (133,134). Budući da je teža od zraka, molekula pada prema Zemlji te se veže za zagađivače zraka i tako čisti zrak.

Terapija ozonom postala je bitan faktor liječenja infekcija u poljima kirurgije, dermatologije i stomatologije (135). Koncentracija ozona koji se upotrebljava može varirati od 1 do 100 gm/ml (0,05 – 5 %), ovisno o indikacijama te pacijentovu zdravlju (136).



#### MEHANIZAM DJELOVANJA:

- **ANTIMIKROBNI EFEKT:** Pokazalo se da je snažan i uspješan baktericid, virucid te fungicid. Ima sposobnost uništavanja svih poznatih bakterija, uključujući *Pseudomonas aeruginosa* i *Escherichia coli* koje se smatraju ekstremno rezistentnima na antibiotike (131).

Antimikrobni efekt ozona rezultat je njegova djelovanja na stanice. Oštećuje im citoplazmatsku membranu procesom ozonolize te modificira intracelularni sadržaj sekundarnim efektom oksidansa. Taj je efekt selektivan samo mikrobnim stanicama, ne uzrokuje oštećenje ljudskih stanica zbog same antioksidativne sposobnosti ljudskih stanica (137).

Godine 2003. *in vivo* je otkriveno da se u aktiviranim neutrofilima fiziološki stvara ozon (138).

- **IMUNOSTIMULACIJSKI EFEKT:** Ozon stimulira humoralnu i staničnu imunost. Stimulira proliferaciju imunokompetentnih stanica te sintezu imunoglobulina. Aktivira funkciju makrofaga te pojačava osjetljivost mikroorganizama na fagocitozu (139).
- **PROTUUPALNI I ANALGETSKI EFEKT:** Uzrokuje smanjenje proizvodnje medijatora upale, a sama oksidacija uzrokuje inaktivaciju medijatora koji uzrokuju bol te smanjuje količinu toksina koji mogu direktno podražiti nociceptore. Poboljšava lokalnu krvnu cirkulaciju i dovod kisika u tkiva (131).
- **ANTIHIPOKSNI EFEKT:** Povećava se brzina glikolize u eritrocitima, povišuje se razina  $pO_2$  u tkivima te se poboljšava transport kisika u krvi. Također djeluje kao generator kisika te direktno dovodi kisik u tkiva poboljšavajući time prirodno cijeljenje organizma (140).

#### UTJECAJ NA CIJELJENJE:

Istraživanja pokazuju da ozon ubrzava proces cijeljenja oštećenog mekog tkiva (npr. aftozne ulceracije, *herpes labialis*) jer, osim što potiče fiziološko cijeljenje, kontrolira i mogućnost razvoja oportunističke infekcije (141).

Nekoliko eksperimentalnih studija na krvi tretiranoj ozonom pokazalo je da u kontaktu s ozonom dolazi do povećanog otpuštanja interferona (IFN), interleukina, faktora tumorske nekroze (TNF- $\alpha$ ) te transformirajućeg faktora rasta (TGF- $\beta$ 1) (141).

U istraživanju je prikazano pozitivno djelovanje terapije ozona na postoperativnu bol nakon kirurške ekstrakcije donjih trećih molara (142).

#### UTJECAJ NA KOŠTANO TKIVO:

U životinjskim studijama otkriveno je da ozon uzrokuje povećanu proizvodnju BMP-2 i osteokalcina, što ima pozitivan efekt na reapsorpciju ksenogenih graftova te poboljšava koštanu regeneraciju, posebice u ranim fazama cijeljenja (143).

### **3. RASPRAVA**

Dentalni implantati danas predstavljaju predvidljivu, efikasnu i pouzdanu metodu zamjene izgubljenog prirodnog zuba. Omogućavaju pacijentima s manjkom zubi te potpuno bezubim pacijentima vraćanje funkcije i estetike kakve su imali sa svojim prirodnim zubima. Usto se pacijentima omogućuje povratak žvačne funkcije, funkcije govora, osmijeha te im se vraća samopouzdanje.

Svaka kirurška faza ugradnje dentalnih implantata zbog cijeljenja oštećenog tkiva uzrokuje postoperativnu bol i oteklinu. Također, s obzirom na to da radimo u uvjetima klase II, kao oblik čisto-kontaminiranog zahvata postoji mogućnost postoperativne infekcije (86). Uz dobru preoperativnu i postoperativnu pripremu pacijenata sve neželjene komplikacije mogu se svesti na minimum.

Preoperativnim pristupom može se utjecati na jačinu postoperativne boli, potrebu za produženim uzimanjem analgetika te redukciju nastanka postoperativnih infekcija, što dovodi do bolje osteointegracije, bržeg cijeljenja te veće uspješnosti implantološke terapije.

Jedna od najčešćih pritužbi pacijenata odnosi se na bol nakon kirurškog zahvata. Istraživanja su pokazala da je bol najizraženija tijekom prva 24 sata nakon operativnog zahvata. Stoga je nastala ideja preemtivne analgezije u cilju reduciranja periferne i centralne senzibilizacije prije kirurškog reza, čime se može smanjiti jačina postoperativne boli te njezino trajanje. Preoperativnom administracijom analgetika potencijalno se može smanjiti intraoperativna sinteza prostaglandina, čime se smanjuje periferni podražaj nociceptora te reducira nastanak postoperativne otekline.

U nekoliko kliničkih istraživanja preemtivne analgezije kod raznih kirurških zahvata pri preoperativnoj upotrebi selektivnih COX-2 inhibitora došlo je do značajne redukcije postoperativne boli, manje potrebe za uzimanjem naknadnih analgetika te kraće hospitalizacije (144, 145, 146).

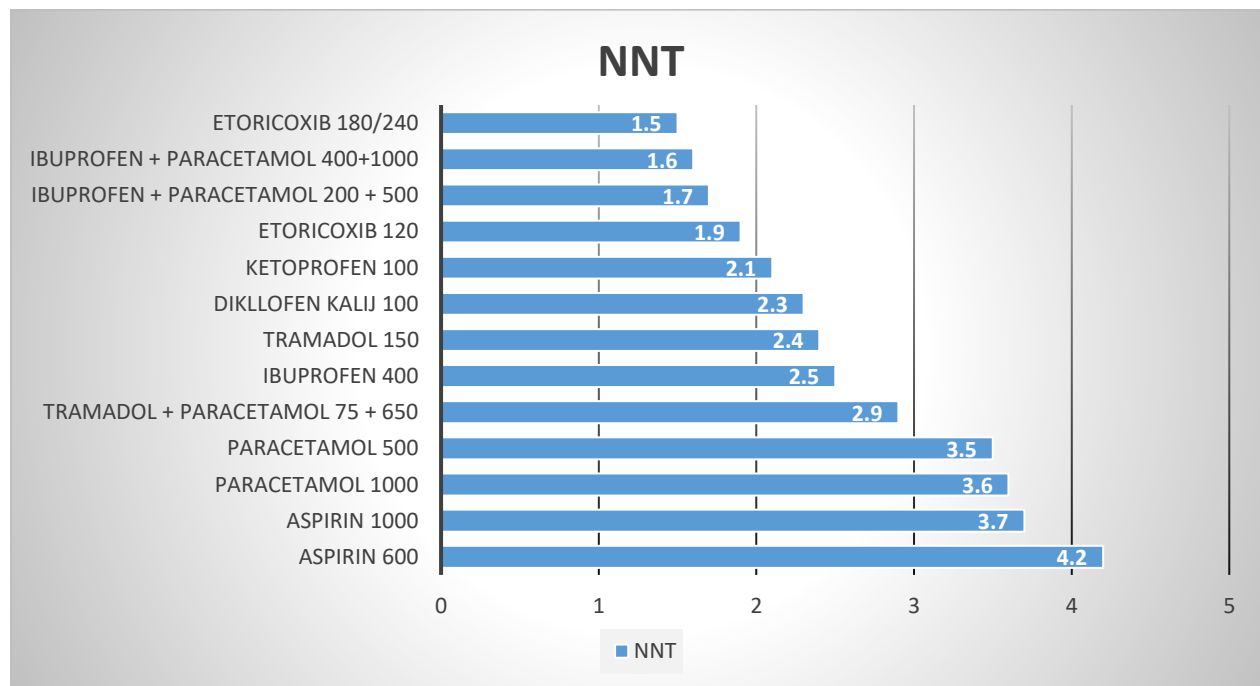
Kaczmarzyk i suradnici proveli su kliničko istraživanje na temu efikasnosti ketoprofena kao preemtivnog analgetika kod operativnog zahvata alveotomije retiniranih mandibularnih trećih molara. Ukupno 96 pacijenata podijeljeno je u tri grupe:

- GRUPA 1: ketoprofen 60 min prije zahvata, placebo 60 min nakon zahvata
- GRUPA 2: placebo 60 min prije zahvata, ketoprofen 60 min nakon zahvata

- GRUPA 3: placebo 60 min prije i 60 min poslije zahvata

Rezultat istraživanja pokazao je da su i preoperativna i postoperativna administracija ketoprofena uzrokovale znatno manju bol te kasniju pojavu boli u odnosu na placebo-grupu. U tom se istraživanju postoperativna primjena ketoprofena pokazala superiornijom od preoperativne primjene (147).

Moore i suradnici proveli su metaanalizu 39 Cochraneovih istraživanja na temu efikasnosti individualnih analgetika u akutnoj postoperativnoj boli (Slika 3). U istraživanjima se uspoređivao efekt jedne doze oralnih analgetika kod srednje jake i jake boli. Količina potrebna za liječenje (engl. number needed to treat, NNT) označava količinu lijekova potrebnu da se postigne redukcija od barem 50 % boli u razdoblju od četiri sat do šest sati. Razina NNT-a bolja je što je doza analgetika veća te sinergističkim djelovanjem s drugim analgetikom. Istraživanja su provedena na 45 000 pacijenata tijekom 350 individualnih studija. Od tog broja, 29 000 sudionika bilo je iz područja dentalne boli (148).



Slika 3. Usporedba efikasnosti analgetika na temelju količine potrebne za liječenje (NNT). Preuzeto i modificirano uz dopuštenje izdavača (148).

Upotrebu antibiotika u implantološkoj terapiji prvi je zagovarao Branemark čiji je protokol ugradnje implantata preporučivao upotrebu antibiotske terapije tijekom inicijalne faze cijeljenja rane, do 10 dana, u svrhu prevencije postoperativne infekcije te mogućeg ranog neuspjeha implantata. Protokol je zahtijevao i dvofazni kirurški postupak, također u svrhu prevencije moguće infekcije (94, 95). Još uvijek ne postoje standardizirani protokoli antibiotske terapije. Neki autori predlažu jednokratnu preoperativnu administraciju antibiotika (149, 150), drugi predlažu jednu preoperativnu dozu, a potom nastavak antibiotske terapije dvaput dnevno (151, 152), a treći predlažu isključivo postoperativnu administraciju antibiotske terapije (153, 154). Također nije usuglašena odgovarajuća doza antibiotika ni kao pojedinačna preoperativna ni kao kontinuirana postoperativna terapija. Posljedica neusklađenog protokola antibiotske terapije jest sve veća rezistencija bakterija, čime se gubi njihova efikasnost. Luigi Canullo i suradnici proveli su metaanalizu kako bi utvrdili utječe li antibiotska terapija na smanjenje neuspjeha implantološke terapije i postoperativnih infekcija. Metaanaliza devet studija uključivala je 1984 pacijenata i 3588 ugrađenih implantata. Od tog broja, 885 pacijenata (1617 implantata) nije dobilo antibiotsku terapiju ili je preoperativno dobilo placebo, a 1099 pacijenata (1917 implantata) dobilo je preoperativnu, postoperativnu ili preoperativnu i postoperativnu antibiotsku terapiju. Metaanaliza je pokazala da je u placebo-grupama bio 71 neuspješan implantat kod 46 pacijenata, 23 neuspješna implantata kod 20 pacijenata samo na antibiotskoj profilaksi (2 g Amoksicilina preoperativno), a u grupama s preoperativnom i postoperativnom antibiotskom terapijom nije zabilježen nijedan neuspjeh (155). Pokazalo se da je postoperativna oteklina nakon zahvata na najvišoj točki prvi i drugi postoperativni dan. Na raspolaganju su kortikosteroidi koji se mogu upotrebljavati u minimalnim dozama koje će razviti značajan efekt na postoperativnu oteklinu. Kortikosteroidi se najviše upotrebljavaju zbog svoje protuupalne aktivnosti. Reduciranjem upalne reakcije indirektno sudjeluju i u redukciji postoperativne boli. Kortikosteroidi razvijaju svoj protuupalni efekt inhibirajući vazodilataciju, reducirajući transudaciju tekućina te formiranje edema, smanjuje eksudaciju stanica te reducira deponiranje fibrina oko upaljenog područja. Mehanizmi odgovorni za te efekte kortikosteroida uključuju inhibiciju kemotaksije leukocita, inhibiciju funkcije fibroblasta i endotela te supresiju sinteze medijatora upale (121). Ngeow i Lim prikazali su metaanalizom iz 34 istraživanja utjecaj kortikosteroida na postoperativnu bol, oteklinu i trizmus nakon kirurškog zahvata impaktiranih trećih molara. Istraživanje je pokazalo da jednokratna doza kortikosteroida učinkovita u reduciranju postoperativne boli, otekline i trizmusa. Iako je razina

kortikosteroida u krvi nakon 24 sata jako niska, njihov immunosupresivni i protuupalni efekt perzistira do tri dana nakon administracije. Način administracije kortikosteroida u istraživanjima se uvelike razlikuje. Administracija može biti intravenska, intramuskularna, subkutana, endoalveolarana te oralna. Oralna administracija pokazala se praktičnijom te jednakom u redukciji postoperativnih komplikacija (121). Nuspojave jednokratne doze kortikosteroida minimalne su, što potvrđuje nekoliko istraživanja na tu temu. Pokazalo se da jednokratna doza i kraća terapija (3 – 5 dana) ne uzrokuju znatne nuspojave (156). Bahammam i suradnici proveli su kliničku studiju na 117 pacijenata u kojoj su uspoređivali ulogu deksametazona i Ibuprofena u redukciji postoperativne boli. Istraživanje je formirano u tri grupe:

- GRUPA 1: 600 mg Ibuprofen 1 h prije zahvata te 600 mg 6 h nakon prve doze
- GRUPA 2: 4 mg deksametazon 1 h prije zahvata te 4 mg 6 h nakon prve doze
- GRUPA 3: placebo 1 h prije zahvata i placebo 6 h nakon prve doze

Rezultat istraživanja pokazao je da su grupe 1 i 2 pokazale znatno manji intenzitet boli u odnosu na placebo-grupu na dane 1, 2, 3 i 4. Nakon 4. dana ni u jednoj grupi nije prijavljena bol (157). Istraživanje Syeda i suradnika na 100 pacijenata podijeljenih u dvije grupe, pri čemu su u prvoj grupi postoperativno administriran lijekovi NSAID, a u drugoj je grupi uz lijekove NSAID primijenjen i deksametazon. Rezultat istraživanja pokazao je značajnu redukciju boli i otekline u drugoj grupi u prvom, drugom i trećem postoperativnom danu (158).

#### **4. ZAKLJUČAK**



Implantološka terapija danas je standardni, svakodnevni zahvat u većini ordinacija u svijetu. U SAD-u se svake godine ugradi više od pet milijuna dentalnih implantata.

Implantološka terapija predstavlja odličnu alternativu fiksno-protetskim i mobilno-protetskim radovima. Velika mogućnost prilagodbe svakom pacijentu i svakoj situaciji čini implantate nezamjenjivima u svakoj ordinaciji dentalne medicine.

Svaki kirurški postupak ugradnje implantata uzrokuje u različitoj mjeri nastanak postoperativne boli, edema te, posljedično, nelagode pacijenata. Danas postoje mnoge farmakološke terapije kojima se može utjecati na specifične medijatore upale za koje se zna da su odgovorni za nastanak postoperativnih tegoba poput otekline i boli. Razumijevanjem fizioloških procesa nastanka tih tegoba moguće je svjesno izbjeći postoperativne komplikacije. Uz farmakološku terapiju danas su na raspolaganju i dodatne terapije (ozon, PRF) koje na temelju znanstvenih studija dokazano utječu, induciraju i ubrzavaju fiziološki proces cijeljenja tkiva.

Primjenom lijekova NSAID u preoperativnom i postoperativnom razdoblju prevenira se razvoj jače otekline i reducira se postoperativna bol na najmanju moguću mjeru. Antibiotikom terapijom preveniraju se postoperativna infekcija i mogućnost ranog gubitka implantata. Terapijom kortikosteroidima utječe se na smanjenu reakciju organizma na kiruršku intervenciju ugradnje implantata, a s pomoću raznih dodatnih terapija mogu se ubrzati osteointegracija implantata i cijeljenje mekog tkiva.

## **5. LITERATURA**

1. Al-Khabbaz AK, Griffin TJ, Al-Shammari KF. Assessment of pain associated with the surgical placement of dental implants. *J Periodontol.* 2007 Feb;78(2):239–46.
2. Yeager MP, Pioli PA, Guyre PM. Cortisol exerts bi-phasic regulation of inflammation in humans. *Dose Response.* 2011;9(3):332–47.
3. Meek IL, Van de Laar MA, E Vonkeman H. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: An Overview of Cardiovascular Risks. *Pharmaceuticals (Basel).* 2010 Jul 7;3(7):2146–2162.
4. Caramori G, Mumby S, Girbino G, Chung KF, Adcock IM. Corticosteroids. *Nijkamp and Parnham's Principles of Immunopharmacology.* 2019 Feb 23:661–88.
5. Charlotte E. Steeds. The anatomy and physiology of pain. *Surgery (Oxford).* 2016 Feb;34(2):55-59.
6. Fletcher MC, Spera JF. Management of acute postoperative pain after oral surgery. *Dent Clin North Am.* 2012 Jan;56(1):95–111.
7. Melnikova I. Pain market. *Nat Rev Drug Discov.* 2010 Aug;9(8):589–90.
8. Rao PP, Mohamed T. Current and emerging "at-site" pain medications: a review. *J Pain Res.* 2011;4:279–86.
9. Woolf CJ, Ma Q. Nociceptors--noxious stimulus detectors. *Neuron.* 2007 Aug 2;55(3):353–64.
10. Puljak, Livia i Damir Sapunar. "Fenomen boli – anatomija, fiziologija, podjela boli." *Medicus*, vol. 23, br. 1 Fenomen boli, 2014, str. 7–13.
11. Merrill RL. Central mechanisms of orofacial pain. *Dent Clin North Am.* 2007 Jan;51(1):45–59.
12. Ellison DL. Physiology of Pain. *Crit Care Nurs Clin North Am.* 2017 Dec;29(4):397–406.
13. Conti PC, Pertes RA, Heir GM, Nasri C, Cohen HV, Araújo Cdos R. Orofacial pain: basic mechanisms and implication for successful management. *J Appl Oral Sci.* 2003 Mar;11(1):1–7.
14. Long H, Wang Y, Jian F, Liao LN, Yang X, Lai WL. Current advances in orthodontic pain. *Int J Oral Sci.* 2016 Jun 30;8(2):67–75.
15. Budai D, Harasawa I, Fields HL. Midbrain periaqueductal gray (PAG) inhibits nociceptive inputs to sacral dorsal horn nociceptive neurons through alpha2-adrenergic receptors. *J Neurophysiol.* 1998 Nov;80(5):2244–54.

16. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J. Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain*. 2009 Sep;145(1-2):204–10.
17. Bardin L. The complex role of serotonin and 5-HT receptors in chronic pain. *Behav Pharmacol*. 2011 Sep;22(5-6):390–404.
18. Díaz JL, Zamanillo D, Corbera J, Baeyens JM, Maldonado R, Pericàs MA, et al. Selective sigma-1 (sigma1) receptor antagonists: emerging target for the treatment of neuropathic pain. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2009 Sep;9(3):172–83.
19. Ossipov MH, Dussor GO, Porreca F. Central modulation of pain. *J Clin Invest*. 2010 Nov;120(11):3779–87.
20. Huljev D. Prepreke u cijeljenje rane. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2013 [pristupljeno 19. 1. 2021.];67(Suplement 1):5-10. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/120030>.
21. Takeo M, Lee W, Ito M. Wound healing and skin regeneration. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jan 5;5(1): a023267. PubMed PMID: 25561722.
22. Eming SA, Martin P, Tomic-Canic M. Wound repair and regeneration: mechanisms, signaling, and translation. *Sci Transl Med*. 2014 Dec 3;6(265): 265sr6. PubMed PMID: 25473038.
23. Politis C, Schoenaers J, Jacobs R, Agbaje JO. Wound Healing Problems in the Mouth. *Front Physiol*. 2016 Nov 2;7:507.
24. Schultz GS, Chin GA, Moldawer L, et al. Principles of Wound Healing. In: Fitridge R, Thompson M, editors. *Mechanisms of Vascular Disease: A Reference Book for Vascular Specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press; 2011. 23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534261/>.
25. Novinščak T, Filipović M. Patofiziologija cijeljenja rane. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2015 [pristupljeno 13 .1. 2021. ];69 (Suplement 1):81-84. Dostupno na:<https://hrcak.srce.hr/148116>.
26. Velnar T, Bailey T, Smrkolj V. The wound healing process: an overview of the cellular and molecular mechanisms. *J Int Med Res*. 2009 Sep-Oct;37(5):1528–42.
27. Park JE, Barbul A. Understanding the role of immune regulation in wound healing. *Am J Surg*. 2004 May;187(5A):11–16.
28. Kirsner RS, Eaglstein WH. The wound healing process. *Dermatol Clin*. 1993 Oct;11(4):629–40.

29. Rodriguez PG, Felix FN, Woodley DT, Shim EK. The role of oxygen in wound healing: a review of the literature. *Dermatol Surg.* 2008 Sep;34(9):1159–69.
30. Bishop A. Role of oxygen in wound healing. *J Wound Care.* 2008 Sep;17(9):399–402.
31. Edwards R, Harding KG. Bacteria and wound healing. *Curr Opin Infect Dis.* 2004 Apr;17(2):91–6.
32. Gosain A, DiPietro LA. Aging and wound healing. *World J Surg.* 2004 Mar;28(3):321–6.
33. Swift ME, Kleinman HK, DiPietro LA. Impaired wound repair and delayed angiogenesis in aged mice. *Lab Invest.* 1999 Dec;79(12):1479–87.
34. Godbout JP, Glaser R. Stress-induced immune dysregulation: implications for wound healing, infectious disease and cancer. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2006 Dec;1(4):421–7.
35. Sørensen LT, Jørgensen S, Petersen LJ, Hemmingsen U, Bülow J, Loft S, et al. Acute effects of nicotine and smoking on blood flow, tissue oxygen, and aerobic metabolism of the skin and subcutis. *J Surg Res.* 2009 Apr;152(2):224–30.
36. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. *J Dent.* 2015 May;43(5):487–98.
37. Shah R, Domah F, Shah N, Domah J. Surgical wound healing in the oral cavity: a review. *Dental Update* 2020 47:2, 135–143.
38. Brånemark PI, Adell R, Breine U, Hansson BO, Lindström J, Ohlsson A. Intra-osseous anchorage of dental prostheses. I. Experimental studies. *Scand J Plast Reconstr Surg.* 1969;3(2):81–100.
39. Stanford CM, Keller JC. The concept of osseointegration and bone matrix expression. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991;2(1):83–101.
40. Salvi GE, Bosshardt DD, Lang NP, Abrahamsson I, Berglundh T, Lindhe J, et al. Temporal sequence of hard and soft tissue healing around titanium dental implants. *Periodontol* 2000. 2015 Jun;68(1):135–52.
41. Berglundh T, Abrahamsson I, Lang NP, Lindhe J. De novo alveolar bone formation adjacent to endosseous implants. *Clin Oral Implants Res.* 2003 Jun;14(3):251–62.
42. Abrahamsson I, Berglundh T, Linder E, Lang NP, Lindhe J. Early bone formation adjacent to rough and turned endosseous implant surfaces. An experimental study in the dog. *Clin Oral Implants Res.* 2004 Aug;15(4):381–92.

43. Linder L, Obrant K, Boivin G. Osseointegration of metallic implants. II. Transmission electron microscopy in the rabbit. *Acta Orthop Scand*. 1989 Apr;60(2):135–9.
44. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, et al. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother*. 2004 Nov;58(9):487–93.
45. Eberhardt C, Habermann B, Müller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J Orthop Sci*. 2007 Jan;12(1):61–6.
46. Başarir K, Erdemli B, Can A, Erdemli E, Zeyrek T. Osseointegration in arthroplasty: can simvastatin promote bone response to implants? *Int Orthop*. 2009 Jun;33(3):855–9.
47. Sandborn PM, Cook SD, Spires WP, Kester MA. Tissue response to porous-coated implants lacking initial bone apposition. *J Arthroplasty*. 1988;3(4):337–46.
48. Mombelli A, Cionca N. Systemic diseases affecting osseointegration therapy. *Clin Oral Implants Res*. 2006 Oct;17 Suppl 2:97–103.
49. Ouanounou A, Hassanpour S, Glogauer M. The influence of systemic medications on osseointegration of dental implants. *J Can Dent Assoc*. 2016 Apr; 82:g7. PubMed PMID: 27548672.
50. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, et al. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013 Jun;56(6):692–701.
51. Romero DC, Manson J. Cardiology Patient Page: Vitamin D and Your Heart. *Circulation*. 2015 Dec 22;132(25):391–2.
52. Primorac D. Važnost vitamina d za zdravlje. *Diplomski rad*. 2016.
53. Woo YS, Kim S, Jeong JH, et al. Vitamin D deficiency/insufficiency among inpatients with depressive symptoms. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019;17:121–124.
54. Vranešić Bender D, Giljević Z, Kušec V, Laktašić Žerjavić N, Bošnjak Pašić M, Vrdoljak E i sur. Smjernice za prevenciju, prepoznavanje i liječenje nedostataka vitamina D u odraslih. *Liječnički vjesnik [Internet]*. 2016 [pristupljeno 13. 1. 2021.];138(5-6):0-0. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/172851>.
55. MacLaughlin JA, Anderson RR, Holick MF. Spectral character of sunlight modulates photosynthesis of previtamin D<sub>3</sub> and its photoisomers in human skin. *Science*. 1982;216(4549):1001–3.

56. Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(3):353–73.
57. Thickett DR, Moromizato T, Litonjua AA, Amrein K, Quraishi SA, LeeSarwar KA, et al. Association between prehospital vitamin D status and incident acute respiratory failure in critically ill patients: a retrospective cohort study. *BMJ Open Respir Res.* 2015;2(1):e000074. Pubmed PMID: 26113982.
58. Schnedl C, Dobnig H, Quraishi SA, McNally JD, Amrein K. Native and active vitamin D in intensive care: who and how we treat is crucially important. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(10):1193–4.
59. Rosen CJ, Adams JS, Bikle DD, Black DM, Demay MB, Manson JE, et al. The nonskeletal effects of vitamin D: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr Rev.* 2012;33(3):456–92.
60. Javed F, Malmstrom H, Kellesarian SV, Al-Kheraif AA, Vohra F, Romanos GE. Efficacy of Vitamin D3 Supplementation on Osseointegration of Implants. *Implant Dent.* 2016; 25(2):281–287.
61. Apostu D, Lucaciu O, Lucaciu GD, Crisan B, Crisan L, Baciut M, et al. Systemic drugs that influence titanium implant osseointegration. *DrugMetab Rev.* 2017;49(1):92–104.
62. Trybek G, Aniko-Włodarczyk M, Kwiatek J, Preuss O, Brodkiewicz A, Sinicyn A, Grzywacz A. The effect of vitamin D3 on the osteointegration of dental implants *Balt J Health Phys Act.* 2018;10(4):25–33.
63. Guido Mangano F, Ghertasi Oskouei S, Paz A, Mangano N, Mangano C. Low serum vitamin D and early dental implant failure: Is there a connection? A retrospective clinical study on 1740 implants placed in 885 patients. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.* 2018;12(3):174–82.
64. Mangano F, Mortellaro C, Mangano N, Mangano C. Is Low Serum Vitamin D Associated with Early Dental Implant Failure? A Retrospective Evaluation on 1625 Implants Placed in 822 Patients. *Mediators Inflamm.* 2016;5319718. PubMed PMID: 27738389.
65. Power I, Barratt S. Analgesic agents for the postoperative period: nonopioids. *Surg Clin North Am* 1999;79:275–95.
66. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011 May;31(5):986–1000.

67. Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, et al. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Oct 27;95(22):13313–8.
68. Masferrer JL, Isakson PC, Seibert K. Cyclooxygenase-2 inhibitors: a new class of anti-inflammatory agents that spare the gastrointestinal tract. *Gastroenterol Clin North Am*. 1996 Jun;25(2):363–72.
69. Meade EA, Smith WL, DeWitt DL. Differential inhibition of prostaglandin endoperoxide synthase (cyclooxygenase) isozymes by aspirin and other non-steroidal anti-inflammatory drugs. *J Biol Chem*. 1993 Mar 25;268(9):6610–4.
70. Smith WL, DeWitt DL, Garavito RM. Cyclooxygenases: structural, cellular, and molecular biology. *Annu Rev Biochem*. 2000;69:145–182.
71. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, Gupta RA, Simon LS, Van De Putte LB, et al. Cyclooxygenase in biology and disease. *Faseb J*. 1998;12:1063–1073.
72. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971 Jun 23;231(25):232–5.
73. Cashman J, McAnulty G. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in perisurgical pain management. *Drugs* 1995;49:51–70.
74. Skjelbred P. The effects of acetylsalicylic acid on swelling, pain and other events after surgery. *Br J Clin Pharmacol*. 1984 Apr;17(4):379–84.
75. Harley EH, Dattolo RA. Ibuprofen for tonsillectomy pain in children: efficacy and complications. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;119:492–6.
76. Stolfi C, De Simone V, Pallone F, Monteleone G. Mechanisms of action of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and mesalazine in the chemoprevention of colorectal cancer. *Int J Mol Sci*. 2013 Sep 3;14(9):17972–85.
77. Moore P, Hersh E. Celecoxib and rofecoxib, the role of COX-2 inhibitors in dental practice. *J Am Dent Assoc* 2001;132:451–6.
78. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm*. 2014 Jan-Feb;71(1):11–23.
79. Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*. 1991 Apr;49(4):350–4.
80. Kissin I. Preemptive analgesia. *Anesthesiology*. 2000 Oct;93(4):1138–43.



81. Katz J, Clarke H, Seltzer Z. Review article: Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesth Analg.* 2011 Nov;113(5):1242-53.
82. Wilgus TA, Vodovotz Y, Vittadini E, Clubbs EA, Oberyszyn TM. Reduction of scar formation in full-thickness wounds with topical celecoxib treatment. *Wound Repair Regen.* 2003 Jan-Feb;11(1):25–34.
83. Geesala R, Dhoke NR, Das A. Cox-2 inhibition potentiates mouse bone marrow stem cell engraftment and differentiation-mediated wound repair. *Cytotherapy.* 2017;19(6):756–770.
84. Zhang X, Schwarz EM, Young DA, Puzas JE, Rosier RN, O'Keefe RJ. Cyclooxygenase-2 regulates mesenchymal cell differentiation into the osteoblast lineage and is critically involved in bone repair. *J Clin Invest.* 2002 Jun;109(11):1405–15.
85. Etikala A, Tattan M, Askar H, Wang HL. Effects of NSAIDs on Periodontal and Dental Implant Therapy. *Compend Contin Educ Dent.* 2019 Feb;40(2): e1-e9. PubMed PMID: 30767546.
86. Luo JD, Miller C, Jirjis T, Nasir M, Sharma D. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the osteogenic activity in osseointegration: a systematic review. *Int J Implant Dent.* 2018 Oct 9;4(1):30.
87. Jeffcoat MK, Reddy MS, Wang IC, Meuninghoff LA, Farmer JB, Koth DL. The effect of systemic flurbiprofen on bone supporting dental implants. *J Am Dent Assoc.* 1995 Mar;126(3):305-11.
88. Alissa R, Sakka S, Oliver R, Horner K, Esposito M, Worthington HV, et al. Influence of ibuprofen on bone healing around dental implants: a randomised double-blind placebo-controlled clinical study. *Eur J Oral Implantol.* 2009 Autumn;2(3):185–99.
89. Winnett B, Tenenbaum HC, Ganss B, Jokstad A. Perioperative use of non-steroidal anti-inflammatory drugs might impair dental implant osseointegration. *Clin Oral Implants Res.* 2016 Feb;27(2):e1-7. PubMed PMID: 25267330.
90. Surapaneni H, Yalamanchili PS, Basha MH, Potluri S, Elisetti N, Kiran Kumar MV. Antibiotics in dental implants: A review of literature. *J Pharm Bioallied Sci.* 2016 Oct;8(Suppl 1):S28-S31. PubMed PMID: 27829741.
91. Resnik RR, Misch C. Prophylactic antibiotic regimens in oral implantology: rationale and protocol. *Implant Dent.* 2008 Jun;17(2):142–50.

92. Laskin DM, Dent CD, Morris HF, Ochi S, Olson JW. The influence of preoperative antibiotics on success of endosseous implants at 36 months. *Ann Periodontol.* 2000 Dec;5(1):166–74.
93. Page CP, Bohnen JM, Fletcher JR, McManus AT, Solomkin JS, Wittmann DH. Antimicrobial prophylaxis for surgical wounds. Guidelines for clinical care. *Arch Surg.* 1993 Jan;128(1):79–88.
94. Brånemark PI, Hansson BO, Adell R, Breine U, Lindström J, Hallén O, et al. Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period. *Scand J Plast Reconstr Surg Suppl.* 1977;16:1–132.
95. Adell R, Lekholm U, Brånemark PI, Lindhe J, Rockler B, Eriksson B, et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures. *Swed Dent J Suppl.* 1985;28:175–81.
96. Waddell TK, Rotstein OD. Antimicrobial prophylaxis in surgery. Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society. *CMAJ.* 1994 Oct 1;151(7):925–31.
97. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI, Lindhe J, Eriksson B, et al. Marginal tissue reactions at osseointegrated titanium fixtures (I). A 3-year longitudinal prospective study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986 Feb;15(1):39–52.
98. Charalampakis G, Leonhardt Å, Rabe P, Dahlén G. Clinical and microbiological characteristics of peri-implantitis cases: a retrospective multicentre study. *Clin Oral Implants Res.* 2012 Sep;23(9):1045–54.
99. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2007 May 1;12(3):186–92.
100. Kunčić, D., Gverić, M. & Tadin, A. (2016) Terapijska i profilaktička primjena antibiotika u endodonciji. *Dentist - list studenata studija Dentalne medicine Medicinskog fakulteta u Splitu*, 5 (1), 35–38.
101. Stranz MH, Bradley WE. Metronidazole (Flagyl IV, Searle). *Drug Intell Clin Pharm.* 1981 Nov;15(11):838–46.
102. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J.* 2015 Feb;65(1):4–10.
103. Pichichero ME. Cephalosporins can be prescribed safely for penicillin-allergic patients. *J Fam Pract.* 2006 Feb;55(2):106–12.

104. Mombelli A, van Oosten MA, Schurch E Jr, Land NP. The microbiota associated with successful or failing osseointegrated titanium implants. *Oral Microbiol Immunol*. 1987 Dec;2(4):145–51.
105. Ahmad N, Saad N. Effects of antibiotics on dental implants: a review. *J Clin Med Res*. 2012 Feb;4(1):1–6.
106. Abraham H. M, Philip J. M, Kruppa J, Jain A. R, Krishnan C. J. V. Use of Chlorhexidine in Implant Dentistry. *Biomed Pharmacol J* 2015;8, 341–345.
107. Vrbanić, I., Žužul, I. & Vražić, D. (2009) Klorheksidinski preparati i njihova primjena danas. *Sonda*, 10 (19), 83–85.
108. Beiswanger BB, Mallat ME, Jackson RD, Mau MS, Farah CF, Bosma ML, et al. Clinical effects of a 0.12% chlorhexidine rinse as an adjunct to scaling and root planing. *J Clin Dent*. 1992;3(2):33–8.
109. Lavigne SE, Krust-Bray KS, Williams KB, Killoy WJ, Theisen F. Effects of subgingival irrigation with chlorhexidine on the periodontal status of patients with HA-coated integral dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 1994 Mar-Apr;9(2):156–62.
110. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The influence of 0.12% chlorhexidine digluconate rinses on the incidence of infectious complications and implant success. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997 Dec;55(12 Suppl 5):25–30.
111. Gupta P, Bhati V . Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr* 2008; 75:1039–1044 .
112. Suraj S. Anu S. Ashutosh S. Rahul S. Corticosteroids and their Therapeutic Applications in Dentistry. *J Res Adv Dent* 2015; 4:3:350–358.
113. Timmermans S, Souffriau J, Libert C. A General Introduction to Glucocorticoid Biology. *Front Immunol*. 2019 Jul 4;10:1545. PubMed PMID: 31333672.
114. Beer HD, Longaker MT, Werner S. Reduced expression of PDGF and PDGF receptors during impaired wound healing. *J Invest Dermatol* 1997;109:132–8.
115. Hübner G, Brauchle M, Smola H, Madlener M, Fässler R, Werner S. Differential regulation of pro-inflammatory cytokines during wound healing in normal and glucocorticoid-treated mice. *Cytokine*. 1996 Jul;8(7):548–56.
116. Leibovich SJ, Ross R. The role of the macrophage in wound repair. A study with hydrocortisone and antimacrophage serum. *Am J Pathol* 1975;78:71–100.

117. Durant S, Duval D, Homo-Delarche F. Factors involved in the control of fibroblast proliferation by glucocorticoids: a review. *Endocr Rev* 1986;7:254–69.
118. Ehrlich HP, Tarver H, Hunt TK. Effects of vitamin A and glucocorticoids upon inflammation and collagen synthesis. *Ann Surg* 1973;177: 222–7.
119. Kormi E, Snäll J, Törnwall J, Thorén H. A Survey of the Use of Perioperative Glucocorticoids in Oral and Maxillofacial Surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2016 Aug;74(8):1548–51.
120. Widar F, Kashani H, Alsén B, Dahlin C, Rasmusson L. The effects of steroids in preventing facial oedema, pain, and neurosensory disturbances after bilateral sagittal split osteotomy: a randomized controlled trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015 Feb;44(2):252–8.
121. Ngeow WC, Lim D. Do Corticosteroids Still Have a Role in the Management of Third Molar Surgery? *Adv Ther.* 2016 Jul;33(7):1105–39.
122. Dohan DM, Choukroun J, Diss A, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Gogly B. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part I: technological concepts and evolution. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):e37–44. PubMed PMID: 16504849.
123. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res.* 2008 Jan-Mar;19(1):42–6.
124. Anitua E. Plasma rich in growth factors: preliminary results of use in the preparation of future sites for implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999 Jul-Aug;14(4):529–35.
125. Choukroun J, Diss A, Simonpieri A, Girard MO, Schoeffler C, Dohan SL, Dohan AJ, Mouhyi J, Dohan DM. Platelet-rich fibrin (PRF): a second-generation platelet concentrate. Part IV: clinical effects on tissue healing. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006 Mar;101(3):e56–60. PubMed PMID: 16504852.
126. Blašković M, Gabrić Pandurić D, Katanec D, Brozović J, Gikić M, Sušić M. Primjena trombocitima obogaćenog fibrina u oralnoj kirurgiji. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik.* 2012, XVIII (2012), 103; 176–181.
127. Naik B, Karunakar P, Jayadev M, Marshal VR. Role of Platelet rich fibrin in wound healing: A critical review. *J Conserv Dent.* 2013 Jul;16(4):284–93.

128. Temmerman A, Vandessel J, Castro A, Jacobs R, Teughels W, Pinto N, et al. The use of leucocyte and platelet-rich fibrin in socket management and ridge preservation: a split-mouth, randomized, controlled clinical trial. *J Clin Periodontol.* 2016 Nov;43(11):990–999.
129. Marenzi G, Riccitiello F, Tia M, di Lauro A, Sammartino G. Influence of Leukocyte- and Platelet-Rich Fibrin (L-PRF) in the Healing of Simple Postextraction Sockets: A Split-Mouth Study. *Biomed Res Int.* 2015;369273. PubMed PMID: 26273612.
130. Öncü E, Bayram B, Kantarci A, Gülsever S, Alaaddinoğlu EE. Positive effect of platelet rich fibrin on osseointegration. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016 Sep 1;21(5):601–7.
131. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011 Jan;2(1):66–70.
132. Nagayoshi M, Kitamura C, Fukuizumi T, Nishihara T, Terashita M. Antimicrobial effect of ozonated water on bacteria invading dentinal tubules. *J Endod.* 2004 Nov;30(11):778–81.
133. Naik SV, K R, Kohli S, Zohabhasan S, Bhatia S. Ozone- A Biological Therapy in Dentistry- Reality or Myth. *Open Dent J.* 2016 May 11;10:196-206.
134. J Smith NL, Wilson AL, Gandhi J, Vatsia S, Khan SA. Ozone therapy: an overview of pharmacodynamics, current research, and clinical utility. *Med Gas Res.* 2017 Oct 17;7(3):212–219.
135. Wilczyńska-Borawska M, Leszczyńska K, Nowosielski C, Stokowska W. Ozone in dentistry: microbiological effects of gas action depending on the method and the time of application using the ozonytron device. Experimental study. *Ann Acad Med Stetin.* 2011;57(2):99–103.
136. Srikanth A, Sathish M, Sri Harsha AV. Application of ozone in the treatment of periodontal disease. *J Pharm Bioallied Sci.* 2013 Jun;5(Suppl 1):89–94.
137. Sujatha B, Manoj Kumar MG, Pratap Gowd MJ. Raja Vardhan. Ozone therapy – a paradigm shift in dentistry. *An Open Access Peer Reviewed E. J Health Sci* 2013; 2(3): 1–10.
138. Babior BM, Takeuchi C, Ruedi J, Gutierrez A, Wentworth P Jr. Investigating antibody-catalyzed ozone generation by human neutrophils. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(6): 3031–4.

139. Singh T, Majumdar S, Ghosh AK, et al. Application of Ozone Therapy in Dentistry, A Review. *J Adv Med Dent Sci Res* 2014; 2(3): 44–7.
140. Bocci V, Larini A, Micheli V. Restoration of normoxia by ozone therapy may control neoplastic growth: a review and a working hypothesis. *J Altern Complement Med.* 2005 Apr;11(2):257–65.
141. Bocci V, Luzzi E, Corradeschi F, Silvestri S. Studies on the biological effects of ozone: 6. Production of transforming growth factor 1 by human blood after ozone treatment. *J Biol Regul Homeost Agents* 1994; 8(4): 108–12.
142. Kazancioglu HO, Ezirganli S, Demirtas N. Comparison of the influence of ozone and laser therapies on pain, swelling, and trismus following impacted third-molar surgery. *Lasers Med Sci.* 2014 Jul;29(4):1313–9.
143. Alpan AL, Toker H, Ozer H. Ozone Therapy Enhances Osseous Healing in Rats With Diabetes With Calvarial Defects: A Morphometric and Immunohistochemical Study. *J Periodontol.* 2016 Aug;87(8):982–9.
144. Boonriong T, Tangtrakulwanich B, Glabglay P, Nimmaanrat S. Comparing etoricoxib and celecoxib for preemptive analgesia for acute postoperative pain in patients undergoing arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2010 Oct 25;11:246. PubMed PMID: 20973952.
145. Celik JB, Gormus N, Gormus ZI, Okesli S, Solak H. Preoperative analgesia management with rofecoxib in thoracotomy patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2005 Feb;19(1):67–70.
146. Horattas MC, Evans S, Sloan-Stakleff KD, Lee C, Snoke JW. Does preoperative rofecoxib (Vioxx) decrease postoperative pain with laparoscopic cholecystectomy? *Am J Surg.* 2004 Sep;188(3):271–6.
147. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Woron J. Preemptive effect of ketoprofen on postoperative pain following third molar surgery. A prospective, randomized, double-blinded clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Jul;39(7):647–52.
148. Moore RA, Derry S, Aldington D, Wiffen PJ. Single dose oral analgesics for acute postoperative pain in adults - an overview of Cochrane reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 28;2015(9):CD008659. PubMed PMID: 26414123.

149. Nolan R, Kemmoona M, Polyzois I, Claffey N. The influence of prophylactic antibiotic administration on post-operative morbidity in dental implant surgery. A prospective double blind randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb;25(2):252–9.
150. Kashani H, Hilon J, Rasoul MH, Friberg B. Influence of a single preoperative dose of antibiotics on the early implant failure rate. A randomized clinical trial. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2019 Apr;21(2):278–283.
151. El-Kholey KE. Efficacy of two antibiotic regimens in the reduction of early dental implant failure: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2014 Apr;43(4):487–90.
152. Tan WC, Ong M, Han J, Mattheos N, Pjetursson BE, Tsai AY, Sanz I, Wong MC, Lang NP; ITI Antibiotic Study Group. Effect of systemic antibiotics on clinical and patient-reported outcomes of implant therapy - a multicenter randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Implants Res.* 2014 Feb;25(2):185–93.
153. Caiazzo A, Casavecchia P, Barone A, Brugnami F. A pilot study to determine the effectiveness of different amoxicillin regimens in implant surgery. *J Oral Implantol.* 2011 Dec;37(6):691–6.
154. Moslemi N, Karami Z, Shahnaz Miandoab A, Masoumi S. The Efficacy of Long-Term Post-Operative Antibiotic Therapy Versus Placebo on Dental Implants. *Tharita.* 2015;4: 366-78.
155. Canullo L, Troiano G, Sbricoli L, Guazzo R, Laino L, Caiazzo A, Pesce P. The Use of Antibiotics in Implant Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis on Early Implant Failure. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2020 May/Jun;35(3):485–494.
156. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1992 Mar;50(3):270–7.
157. Bahammam MA, Kayal RA, Alasmari DS, Attia MS, Bahammam LA, Hassan MH, et al. Comparison Between Dexamethasone and Ibuprofen for Postoperative Pain Prevention and Control After Surgical Implant Placement: A Double-Masked, Parallel-Group, Placebo-Controlled Randomized Clinical Trial. *J Periodontol.* 2017 Jan;88(1):69–77.
158. Syed AS, M. Jamil, A. Rana, M. Kaleem, B. Pasha, A. A. Butt, et al. Local dexamethasone infiltration after dental implant placement - a comparative study. *Pak. Oral Dent. J.* 2012; 32 (3): 371–375.

## **6. ŽIVOTOPIS**



Hrvoje Špes rođen je 26. rujna 1988. godine u Zagrebu. Nakon završene osnovne škole 2003. godine upisao je opću gimnaziju u Zagrebu. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2007. godine te diplomira 2014. godine s temom „Reciproc tehnika instrumentacije korijenskog kanala”. Pripravnički staž odradio je u Ordinaciji dentalne medicine Skenderović u kojoj radi i danas. Godine 2018. upisuje poslijediplomski specijalistički studij Dentalne implantologije, a 2019. godine započinje specijalizaciju iz oralne kirurgije na Zavodu za kirurgiju lica, čeljusti i usta Kliničke bolnice Dubrava u Zagrebu.