Pušenje kao čimbenik rizika u etiologiji periimplantatnih bolesti

Salaški, Tea

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:351225

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tea Salaški

PUŠENJE KAO ČIMBENIK RIZIKA U ETIOLOGIJI PERIIMPLANTATNIH BOLESTI

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren u: Zavod za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna implantologija

Mentor rada: Ivan Puhar, docent, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Sanja Mutka, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Eva Bošković, mag. educ. philol. angl. et germ.

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. Doc. dr. sc. Domagoj Vražić, predsjednik

2. Doc. dr. sc. Ivan Puhar, član

3. Doc. dr. sc. Samir Čimić, član

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. Doc. dr. sc. Domagoj Vražić, predsjednik

2. Doc. dr. sc. Ivan Puhar, član

3. Doc. dr. sc. Samir Čimić, član

4. Doc. dr. sc. Lana Bergman, zamjena

Datum obrane rada: 13. svibanj 2021. godine

Rad sadrži: 59 stranica

1 tablicu

2 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 doc. dr. sc. Ivanu Puharu na nesebičnoj i stručnoj pomoći tijekom izrade rada, kao i na prenesenom znanju tijekom studija.

Zahvaljujem zaručniku Nikoli Mrkaji na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.

Rad posvećujem roditeljima, Đurđici i Zlatku, koji su svoj život posvetili mojem obrazovanju i radovali se svakom uspjehu.

Sažetak

PUŠENJE KAO ČIMBENIK RIZIKA U ETIOLOGIJI PERIIMPLANTATNIH BOLESTI

Periimplantatne bolesti multifaktorijalne su etiologije i neki pacijenti su podložniji njihovom nastanku. Primarni uzrok periimplantatnih bolesti je oralni biofilm dok određeni čimbenici rizika mogu ubrzati razaranje periimplantatnih tkiva. Periimplantatna tkiva imaju smanjenu otpornost na mehaničke i mikrobiološke utjecaje u usporedbi s parodontnim tkivima. Postoje snažni dokazi da povećan rizik za razvoj periimplantatnih bolesti imaju pacijenti s uznapredovalim parodontitisom, neadekvatnom kontrolom plaka i bez redovite terapije održavanja nakon ugradnje dentalnih implantata. Rezultati znanstvenih istraživanja o diabetesu mellitusu i pušenju, kao potencijalnim indikatorima odnosno čimbenicima rizika, nisu dovoljno uvjerljivi. Periimplantatni mukozitis upalna je lezija periimplantatnih mekih tkiva bez gubitka marginalne kosti oko implantata, a periimplantitis patološko stanje karakterizirano upalom periimplantatnih mekih tkiva i progresivnim gubitkom potporne kosti oko implantata. Pušenje utječe na rast oralnih patogenih mikroorganizama direktnim utjecajem na mikrookoliš ili indirektno utjecajem na imunološki odgovor domaćina. Pušenje sprječava regeneraciju periimplantatnih vezivnih tkiva i kosti. Klinički znakovi upale kod pušača potisnuti su štetnim utjecajem duhanskog dima na imunološki odgovor domaćina i vaskularizaciju i oksigenaciju tkiva. Rezultati znanstvenih istraživanja sugeriraju da pušenje povećava rizik neuspjeha dentalnih implantata i gubitka marginalne kosti oko implantata te pridonosi nastanku postoperativnih infekcija. Još uvijek ne postoje jednoznačni dokazi da pušenje predstavlja čimbenik rizika za razvoj periimplantatnih bolesti.

Ključne riječi: periimplantitis; upala; čimbenik rizika; pušenje

Summary

SMOKING AS A RISK FACTOR IN ETIOLOGY OF PERI-IMPLANT DISEASES

Peri-implant diseases are of multifactorial etiology and some patients are more susceptible to their development. The primary cause of peri-implant diseases is oral biofilm, while certain risk factors may accelerate the destruction of peri-implant tissues. Peri-implant tissues have reduced resistance to mechanical and microbiological influences compared with periodontal tissues. There is strong evidence that patients with advanced periodontitis, inadequate plaque control, and without regular maintenance therapy after dental implant placement have an increased risk of developing peri-implant diseases. Scientific data on diabetes mellitus and smoking as potential indicators or risk factors are inconclusive. Peri-implant mucositis is an inflammatory lesion of the peri-implant soft tissues without the loss of marginal bone around the implant, and peri-implantitis is a pathological condition characterized by inflammation of the peri-implant soft tissues and progressive loss of the supporting bone around the implant. Smoking directly affects the growth of oral pathogenic microorganisms by affecting the microenvironment. It also affects it indirectly by influencing the immune response of the host. Smoking inhibits the regeneration of peri-implant connective tissues and bone. Clinical signs of inflammation in smokers are suppressed by the detrimental effect of tobacco smoke on the host immune response and tissue vascularization and oxygenation. The results of scientific research suggest that smoking increases the risk of dental implant failure as well as the loss of marginal bone around the implant and contributes to the development of postoperative infections. There is still no conclusive evidence that smoking is a risk factor for the development of peri-implant diseases.

Keywords: peri-implantitis; inflammation; risk factor; smoking

SADRŽAJ

1. UVOD....…….....1

2. RAZRADA.....3

2.1. Anatomija periimplantatnih tkiva…….....4

2.1.1. Oseointegracija implantata…….....4

2.1.2. Periimplantatna mukoza…….....6

2.2. Etiologija periimplantatnih bolesti…….....8

2.2.1. Mikrobiologija periimplantatnih bolesti…….....8

2.2.2. Čimbenici rizika periimplantatnih bolesti…….....10

2.2.2.1. Parodontitis.....11

2.2.2.2. Neadekvatna kontrola plaka.....12

2.2.2.3. Neredovite terapije održavanja.....12

2.2.2.4. Diabetes mellitus.....13

2.2.2.5. Pušenje.....14

2.3. Periimplantatne bolesti…….....15

2.3.1. Dijagnostika periimplantatnih bolesti…….....15

2.3.1.1. Rendgenska analiza.....16

2.3.1.2. Sondiranje.....17

2.3.1.3. Laboratorijska dijagnostika.....17

2.3.2. Periimplantatni mukozitis…….....18

2.3.3. Periimplantitis…….....19

2.4. Terapija periimplantatnih bolesti…….....…22

2.4.1. Nekirurška terapija periimplantatnih bolesti…….....22

2.4.1.1. Mehanička instrumentacija.....22

2.4.1.2. Antiseptici.....23

2.4.1.3. Antibiotici.....24

2.4.1.4. Laseri.....24

2.4.2. Kirurška terapija periimplantatnih bolesti…….....…25

2.4.2.1. Kirurgija pristupnog režnja.....25

2.4.2.2. Resektivna kirurgija.....26

2.4.2.3. Implantoplastika.....26

2.4.2.4. Regenerativna kirurgija.....26

2.4.3. Kumulativna interceptivna potporna terapija (CIST)…….....27

2.4.3.1. Protokol A.....27

2.4.3.2. Protokol A + B.....28

2.4.3.3. Protokol A + B + C.....28

2.4.3.4. Protokol A + B + C + D.....28

2.5. Pušenje i periimplantatne bolesti…….....…29

2.5.1. Pušenje i oralna mikroflora…….....…..30

2.5.2. Pušenje i imunološki odgovor domaćina…….....32

2.5.3. Pušenje i periimplantatna tkiva…….....…35

2.5.4. Uspješnost implantoprotetske terapije kod pušača…….....…..38

3. RASPRAVA…….....…….42

4. ZAKLJUČAK…….....……...46

5. LITERATURA…….....……..48

6. ŽIVOTOPIS…….....……..58

Popis skraćenica

HbA1c – glikirani hemoglobin A

MSCT – (engl. *multi slice computed tomography*) višeslojna kompjutorizirana tomografija

CBCT – (engl. *cone beam computed tomography*) kompjutorizirana tomografija na bazi stožaste zrake

IL-1β – interleukin-1beta

TNF-α – (engl. *tumor necrosis factor-alpha*) faktor tumorske nekroze-alfa

EDTA – etilendiamintetraoctena kiselina

Nd:YAG – (engl. *neodymium-doped yttrium aluminium garnet*) neodimij itrij aluminijev granat

Er:YAG – (engl. *erbium-doped yttrium aluminium garnet*) erbij itrij aluminijev granat

Er,Cr:YSGG – (engl. *erbium, chromium-doped yttrium scandium gallium garnet*) erbij kromij itrij skandij galijev granat

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

CIST – (engl. *cumulative interceptive supportive treatment*) kumulativna interceptivna potporna terapija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

PCR – (engl. *polymerase chain reaction*) lančana reakcija polimerazom

rRNA – ribosomska ribonukleinska kiselina

IgG – imunoglobulin G

IL-1α – interleukin-1alfa

IL-6 – interleukin-6

IL-8 – interleukin-8

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

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

IL-4 – interleukin-4

AGE – (engl. *advanced gylcation end products*) konačni produkti glikacije

1. UVOD

Periimplantatne bolesti su infektivne prirode i zahvaćaju potporna tkiva oko dentalnog implantata. Iako patogenetski imaju sličnosti s parodontnim bolestima, postoje znatne razlike. Zbog anatomskih osobitosti periimplantatna tkiva imaju smanjenu otpornost na mehaničke i mikrobiološke utjecaje. Sluznica oko dentalnog implantata je manje učinkovita pri ograničavanju upalnih procesa povezanih s plakom. Upala može napredovati u potpornu kost te dovesti do gubitka implantata. Koja su tkiva zahvaćena upalnim procesom, procjenjujemo na temelju određenih kliničkih dijagnostičkih postupaka.

Etiologija periimplantatnih bolesti povezana je s prisutnošću mikrobnog biofilma na površini implantata te postojanjem određenih čimbenika rizika. Neki su od čimbenika rizika, za koje postoje dokazi o njihovoj povezanosti s nastankom periimplantatnih bolesti, pušenje, diabetes mellitus, parodontitis, loša kontrola plaka te neredovite terapije održavanja nakon ugradnje dentalnih implantata.

Pušenje utječe na opće i oralno zdravlje pojedinca. Duhanski dim negativno utječe na gotovo sve zahvate u usnoj šupljini. Ometa uspješnu oseointegraciju, negativno utječe na periimplantatnu sluznicu i ubrzava resorpciju kosti oko implantata. Gubitak dentalnih implantata znatno je veći u pušača, stoga su predloženi brojni protokoli kako bi se povećao uspjeh implantoprotetske terapije.

Brojna istraživanja govore o važnosti adekvatnog odabira pacijenta i regulacije čimbenika rizika za uspjeh implantoprotetske terapije. Glavna je svrha ovog preglednog rada opisati čimbenike rizika u etiologiji periimplantatnih bolesti s posebnim naglaskom na pušenje.

2. RAZRADA

2.1. Anatomija periimplantatnih tkiva

Periimplantatna tkiva dijele se na tvrda i meka tkiva. Tvrda tkiva predstavlja kost koja se povezuje s površinom implantata i osigurava njegovu stabilnost. Meka tkiva čine periimplantatnu mukozu koja štiti podliježuću kost. Dobro poznavanje karakteristika zdravih periimplantatnih tkiva omogućuje nam lakše prepoznavanje periimplantatnih bolesti (1).

2.1.1. Oseointegracija implantata

Začetak današnje implantologije seže u pedesete godine prošlog stoljeća kada je Per-Ingvar Brånemark otkrio da kućišta od titanija ugrađena u kost pokusnih životinja nakon nekog vremena trajno srastu s okolnom kosti. Pojam oseointegracija prvi je predložio sam Brånemark, a definirao ga je Tomas Albrektsson kao izravno funkcionalno i strukturno povezivanje žive kosti i površine opterećenog implantata koje se može dokazati svjetlosnom mikroskopijom. Iako se pojam oseointegracije u početku odnosio samo na implantate građene od titanija, danas znamo da postoje i drugi biomaterijali (titanijske legure, tantal, niobij, neke vrste keramike) koji imaju sposobnost oseointegracije (2,3,4).

Oseointegracija titanijskih implantata prikazana je kao reakcija slična cijeljenju rane, a čvrsta veza kosti i implantata smatrana je histološkim pokazateljem izostanka lokalnog i sistemskog biološkog odgovora na površinu implantata. Međutim, novija istraživanja ukazuju da titanij nije potpuno bioinertan materijal i može uzrokovati imunološki odgovor okolnih tkiva te da je oseointegracija zapravo reakcija tkiva na strano tijelo. Oseointegrirani materijali bivaju ograničeni debelim slojem kosti koja služi kao zaštita okolnih tkiva (2,3,5,6).

Proces oseointegracije počinje ugradnjom implantata u prethodno kirurški pripremljeno ležište u kosti. Neposredno nakon implantacije implantat ima primarnu stabilnost koja se odnosi na pasivan i tijesan kontakt implantata i okolne kosti. Primarnoj stabilnosti pridonosi prvenstveno kompaktna kortikalna kost, a u manjoj mjeri i trabekule spongiozne kosti. Dobra mehanička stabilnost implantata bitna je za uspješno cijeljenje. Sekundarna stabilnost implantata počinje rasti s prvim stvaranjem nove kosti na površini implantata. Stvaranje nove kosti započinje ranije u područjima gdje se nalazi trabekularna kost dok je taj proces u kompaktnoj kosti nešto sporiji. Ukupna je stabilnost implantata suma primarne stabilnosti koja opada tijekom vremena i

sekundarne stabilnosti koja raste s napredovanjem oseointegracije. Imajući na umu navedeno, stabilnost implantata može ovisiti o kvaliteti okolne kosti u koju je ugrađen, o postotku površine implantata koja je prekrivena novom kosti te o kvaliteti veze između nove kosti na površini implantata i okolne kosti (6,7).

Cijeljenje kosti oko implantata uključuje niz staničnih i izvanstaničnih bioloških procesa koji se mogu podijeliti u tri faze: inicijalna reakcija tkiva na implantaciju, periimplantatna osteogeneza i periimplantatna remodelacija kosti (5-7).

Krv iz oštećenih postkapilarnih venula prva dolazi u kontakt s površinom implantata. Krvne stanice (eritrociti, leukociti, trombociti) se na površini implantata aktiviraju te počinju otpuštati citokine i faktore rasta i diferencijacije. Trombociti se morfološki i biokemijski mijenjaju te stvaraju fibrinsku mrežicu. Fibrinska mrežica služi kao vodilja za migraciju, proliferaciju i diferencijaciju mezenhimalnih stanica i leukocita od postkapilarnih venula do površine implantata. Pod utjecajem citokina i faktora rasta i diferencijacije mezenhimalne se stanice diferenciraju u osteoblaste. Već prvog dana implantacije osteoblasti i mezenhimalne stanice odlažu proteine na površinu implantata i stvaraju tanki kalcificirani sloj koji regulira daljnju adheziju stanica i minerala. Tijekom 2-3 dana neutrofili i makrofazi odstranjuju nekrotično tkivo i krvni ugrušak kako bi se stvorio prostor za stvaranje novih krvnih žila (5,6,8).

Četiri dana nakon implantacije započinje proces angiogeneze i osteogeneze. Diferencijacija osteoprogenitornih stanica ovisna je o dobroj vaskularizaciji tkiva. Tanki kalcificirani sloj na površini implantata služi kao baza za stvaranje nezrele vlaknaste kosti. Istovremeno dolazi do stvaranja novih koštanih trabekula od okolne kosti prema površini implantata. Nakon dva tjedna vlaknasta i trabekularna kost zatvaraju prostor između površine implantata i okolne kosti te omogućuju biološku fiksaciju implantata. Taj proces je najuspješniji ako prostor između površine implantata i okolne kosti nije veći od 500 μm (5-8).

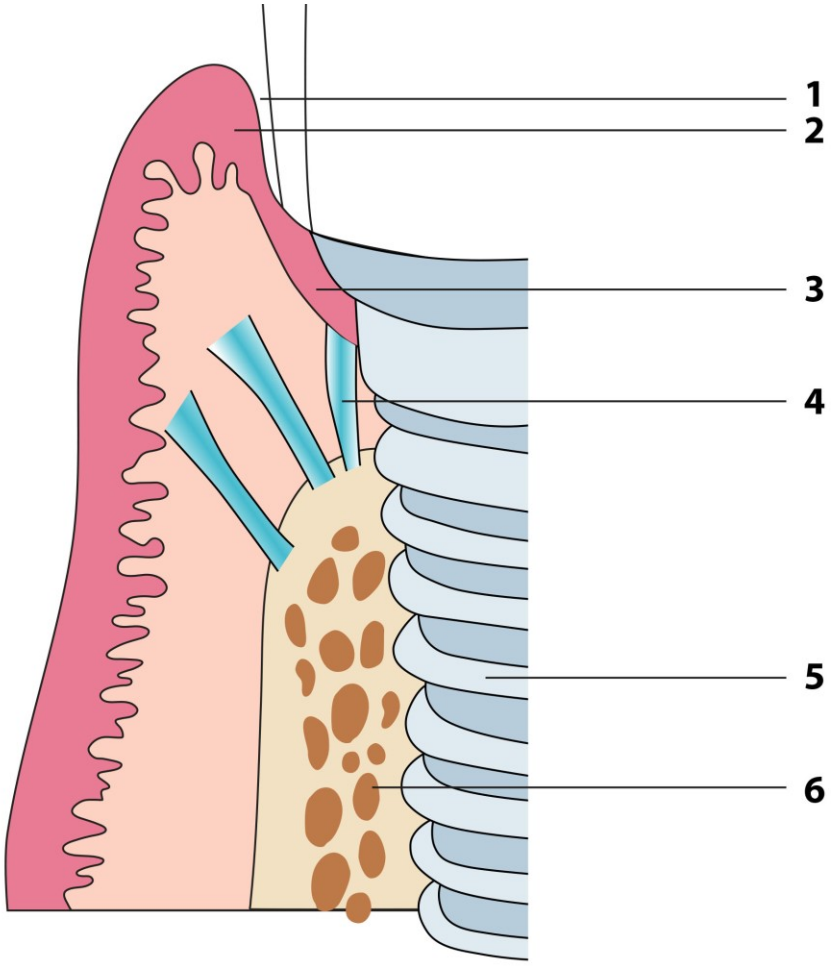
Osteoklasti i osteoblasti reguliraju procese koštane resorpcije i remodelacije. Vlaknasta kost mehanički je slabo otporna zbog nasumičnog rasporeda kolagenih vlakana i tijekom vremena biva zamijenjena lamelarnom kosti koja je zbog paralelne orijentacije kolagenih vlakana i većeg stupnja mineralizacije otpornija na mehaničko opterećenje. Tri mjeseca nakon implantacije oko implantata se nalazi mješavina vlaknaste i lamelarne kosti. Proces se nastavlja sve dok sva vlaknasta kost ne bude zamijenjena lamelarnom kosti. Za posljednju fazu oseointegracije potrebno je godinu dana ili više, a procesi koštane pregradnje nastavljaju se trajno kao odgovor na stres i mehaničko opterećenje (5-8).

2.1.2. Periimplantatna mukoza

Periimplantatna meka tkiva formiraju se približavanjem rubova rane oko transmukoznog dijela implantata. Epitelne stanice i fibroblasti proliferiraju s rubova rane, osiguravaju kontinuitet mekih tkiva te prijanjaju na površinu implantata čineći ovratnik mekih tkiva koji zovemo transmukozni pričvrstak. Transmukozni pričvrstak čini biološku barijeru između oralne šupljine i potporne kosti u kojoj je usidren implantat. Za potpuno sazrijevanje mukozne barijere oko vrata implantata potrebno je 6-8 tjedana (1,9,10).

Vanjska oralna strana periimplantatne mukoze u prosjeku je visoka 3-4 mm i oblaže ju dobro keratinizirani oralni epitel (mastikatorna mukoza) ili nekeratinizirani epitel (oblažuća mukoza). Strana periimplantatne mukoze okrenuta prema implantatu (implantatnoj nadogradnji) prekrivena je sulkularnim epitelom na koji se prema apikalno nastavlja tanki spojni epitel i završava vezivnim tkivom u direktnom kontaktu s površinom implantata. Unutrašnji epitel sastoji se od samo nekoliko slojeva stanica i dug je oko 2 mm počevši od slobodnog ruba mekog tkiva. Vezivno tkivo lateralno od sulkularnog epitela sadrži mali infiltrat upalnih stanica. Spojni epitel povezan je hemidezmosomima s površinom implantata i duži je nego kod prirodnih zuba. Od apikalne razine epitela do vrha alveolarne kosti nalazi se vezivno tkivo dugo 1-1.5 mm u direktnom kontaktu s površinom implantata, bogato kolagenim vlaknima i siromašno stanicama. Periimplantatna tkiva, za razliku od parodontnih tkiva, nemaju cement i parodontni ligament. Stoga se snopovi kolagenih vlakana ne vežu s površinom implantata već su usidreni u periost vrha alveolarne kosti i usmjereni prema rubu mekog tkiva paralelno s površinom implantata (Slika 1.). Vaskularna opskrba periimplantatne mukoze potječe isključivo od terminalnih grana supraperiostalnih krvnih žila. Zbog nedostatka krvne opskrbe iz područja parodontnog ligamenta, zona vezivnog tkiva od vrha alveolarne kosti do spojnog epitela je slabo vaskularizirana (1,10-14).

Suprakrestalna pričvrsna tkiva histološki se sastoje od spojnog epitela i suprakrestalnog vezivnog pričvrstka, a njihovu ukupnu dužinu zovemo biološkom širinom (Slika 1.). Prema novoj klasifikaciji parodontnih i periimplantatnih bolesti iz 2017. godine izraz biološka širina zamijenjen je izrazom suprakrestalni tkivni pričvrstak (15).



Slika 1. Građa periimplantatnih tkiva.

(**1** - sulkus, **2** - sulkularni epitel, **3** - spojni epitel, **4** - suprakrestalni vezivni pričvrstak, **5** - implantat, **6** - kost)

Suprakrestalni tkivni pričvrstak oko implantata zahtijeva određenu dužinu (oko 3 mm) i ako ona nije zadovoljena dolazi do resorpcije podliježuće kosti. Dosadašnja istraživanja na životinjama pokazuju da protokol ugradnje implantata, tekstura površine implantata (implantatne nadogradnje), implantati s ili bez promjene platforme ne utječu značajno na stvaranje suprakrestalnog tkivnog pričvrstka. Jedina varijabla koja značajno utječe na cijeljenje periimplantatne mukoze jest vrsta materijala od kojeg je građena implantatna nadogradnja. Na nadogradnjama od zlatnih legura i nekih vrsta keramike nije došlo do stvaranja suprakrestalnog tkivnog pričvrstka. Posljedično je došlo do resorpcije marginalne kosti i stvaranja pričvrstka na vratu implantata koji je građen od drugog materijala, najčešće titanija (1,10,11,13).

2.2. Etiologija periimplantatnih bolesti

Primarni uzrok periimplantatnih bolesti je oralni biofilm dok određeni čimbenici rizika mogu ubrzati destrukciju periimplantatnih tkiva (16). Identifikacija čimbenika rizika i rano postavljane dijagnoze od velike su važnosti u prevenciji periimplantatnih bolesti (17).

2.2.1. Mikrobiologija periimplantatnih bolesti

Oralna šupljina predstavlja idealno mjesto za razvoj mikroorganizama. Tvrde površine zuba i dentalnih implantata te povoljni uvjeti okoliša potiču stvaranje biofilmova. Neravnoteža kompleksnih interakcija oralne mikroflore i imunološkog odgovora domaćina dovodi do upalne reakcije i razgradnje tkiva (18).

Tijelo implantata zaštićeno je unutar kosti dok transmukozni dio implantata koloniziraju mikroorganizmi iz usne šupljine odmah nakon ugradnje. U kontaktu sa slinom čvrstu površinu implantatne nadogradnje prekriva pelikula bogata proteinima, glikoproteinima i lipidima. Pelikula omogućuje ranu bakterijsku kolonizaciju pružajući receptore za adhezine pojedinih bakterijskih vrsta. Iako se sastav pelikule razlikuje od one na površini zuba, principi i redoslijed stvaranja biofilma na zubima i implantatnim nadogradnjama je sličan. Formiranje biofilma započinje adhezijom primarnih kolonizatora kao što su streptokoki i aktinomicete. Oni modificiraju mikrookoliš i omogućuju prijanjanje sekundarnih kolonizatora koagregacijom. Biofilm se tijekom vremena pretvara u kompleksnu strukturu s velikim brojem mikroorganizama kojima pruža zaštitu od obrambenog odgovora domaćina i antimikrobnih sredstava. Komadići zrelog biofilma mogu se odvojiti i putovati dublje u periimplantatna tkiva te posljedično uzrokovati bakterijsku diseminaciju i širenje infekcije (19-21).

Kod dvokomponentnih implantata važnu ulogu u bakterijskoj kolonizaciji ima spoj između tijela implantata i implantatne nadogradnje. Mikropropusnost spoja omogućuje prolaz kiselinama, enzimima, bakterijama i njihovim metaboličkim produktima te na taj način služi kao rezervoar anaerobnih bakterija koji je nedostupan imunološkoj obrani i antimikrobnim sredstvima za dekontaminaciju. Pojačano nakupljanje upalnih stanica u periimplantatnom tkivu uz spoj implantata i njegove nadogradnje svjedoči o kemotaktičnoj aktivnosti u toj regiji (22,23).

Mikrobiotu koja se povezuje s periimplantatnim zdravljem pretežno čine gram-pozitivne aerobne vrste bakterija dok je anaerobnih i gram-negativnih vrsta znatno manje. Najzastupljeniji su *Streptococcus*, *Actinomyces* i *Veillonella* spp. (20,23). Sukladno ovim nalazima, mikrobiota zdravih periimplantatnih tkiva slična je onoj kod zdravih parodontnih tkiva. Iako postoje razlike između periimplantatnih i parodontnih struktura, sličnost mikrobiota objašnjava se jednakim uvjetima okoliša kao što su postojanje periimplantatnog, odnosno parodontnog sulkusa, izloženost sulkusnoj tekućini i slini, dostupnost nutritivnih tvari i redoks potencijal (18,20,24,25). Biofilm zdravog periimplantatnog mjesta može sadržavati parodontne i oportunističke patogene. Prijelaz prema bolesti događa se zbog neravnoteže (disbioze), odnosno kada parodontni i oportunistički patogeni brojčano prevladaju. Iz toga proizlazi da je kvalitativni sastav manje važan od kvantitativnog sastava biofilma u razlikovanju zdravlja i bolesti periimplantatnih tkiva (16-18,23).

Još uvijek ne postoje dokazi koje mikroorganizme možemo smatrati pravim periimplantatnim patogenima. Periimplantitis je opisan kao kronična infekcija slična parodontitisu u kojoj prevladavaju anaerobne i gram-negativne bakterije. Parodontni patogeni povezani s nastankom periimplantatnih bolesti su *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, pripadnici „crvenog" kompleksa *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* i *Tannerella forsythia* te dva pripadnika „narančastog" kompleksa *Prevotella intermedia* i *Campylobacter rectus*. Novija su istraživanja otkrila kako je mikrobiota periimplantitisa mnogo raznovrsnija i brojnija vrstama mikroorganizama nego kod parodontitisa (16-18,20,23-26). Uloga oportunističkih patogena, kao što su *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans* i enterobakterije, tek treba biti istražena. Zlatni stafilokok predložen je kao jedan od mogućih uzročnika bolesti zbog svog piogenog potencijala i čimbenika virulencije (16,20,23,25). Predstavnici obitelji herpes virusa, herpes simplex virus tip 1 i 2, Epstein-Barr virus i humani cytomegalovirus, učestalije se pojavljuju kod periimplantitisa nego kod periimplantatnog zdravlja. Ovi nalazi mogu se objasniti sposobnošću virusne infekcije da postane latentna. Pretpostavka je da virusi međudjelovanjem s bakterijskim vrstama mogu započeti ili održavati upalu i propadanje periimplantatnih tkiva (16,25,26).

2.2.2. Čimbenici rizika periimplantatnih bolesti

Periimplantatne bolesti multifaktorijalne su etiologije i neki pacijenti su podložniji njihovom nastanku. Brojni generalni i lokalni čimbenici mogu negativno utjecati na uspjeh implantoprotetske terapije, uzrokujući upalu periimplantatnih tkiva, resorpciju kosti i naposljetku gubitak implantata (27).

- **Generalni čimbenici –** dob i spol pacijenta, genetski čimbenici, imunološki odgovor domaćina, sistemske bolesti, diabetes mellitus, osteoporoza, zračenje u području glave i vrata, ozubljenost pacijenta, povijest parodontitisa, aktivna parodontna bolest, pušenje duhanskih proizvoda, neadekvatna kontrola plaka, neredovite terapije održavanja, pacijentova suradljivost i mnogi drugi.
- **Lokalni čimbenici –** dizajn i hrapavost površine implantata (implantatne nadogradnje), promjena platforme između implantata i njegove nadogradnje, nedostatak keratinizirane mukoze oko implantatne suprastukture, nemogućnost čišćenja implantatne suprastrukture, duboki periimplantatni džepovi, zaostali parodontni džepovi, zaostali cement u periimplantatnom tkivu, okluzalno preopterećenje i mnogi drugi (27-31).

Čimbenik rizika definira se kao okolišni, bihevioralni ili biološki čimbenik koji svojom prisutnošću povećava vjerojatnost pojave bolesti dok se njegovom odsutnošću ili odstranjenjem ta vjerojatnost smanjuje. Utvrđivanje čimbenika rizika za razvoj neke bolesti zahtijeva intervencijske studije prospektivnog dizajna. Opservacijske, presječne i retrospektivne studije mogu utvrditi samo postojanje indikatora rizika (28-30). Postojeći znanstveni podaci o čimbenicima rizika za razvoj periimplantatnih bolesti su ograničeni. Periimplantatne bolesti su relativno nova klinička slika i studije koje istražuju čimbenike rizika primjenjuju različite definicije bolesti (27,28). Prema izvješću o konsenzusu Radne skupine 4 Svjetske radionice za klasifikaciju parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja 2017. godine, postoje snažni dokazi da povećan rizik za razvoj periimplantatnih bolesti imaju pacijenti s uznapredovalim parodontitisom, neadekvatnom kontrolom plaka i bez redovite terapije održavanja nakon ugradnje dentalnih implantata. Podaci o diabetesu mellitusu i pušenju, kao potencijalnim indikatorima odnosno čimbenicima rizika, nisu dovoljno uvjerljivi (12,30).

2.2.2.1. Parodontitis

Parodontitis se nalazi na šestom mjestu najučestalijih bolesti. Oko 10 % svjetske populacije ima neki oblik uznapredovalog parodontitisa (28,30). Pacijenti s liječenim parodontitisom podložniji su nastanku periimplantitisa od zdrave populacije. Karoussis i suradnici ugradili su dentalne implantate 45 pacijenata koji su bili parodontno zdravi i 8 pacijenata s liječenim parodontitisom. Nakon deset godina praćenja, incidencija periimplantitisa na razini implantata bila je 6 % kod parodontološki zdravih pacijenata, a 29 % kod pacijenata s liječenim parodontitisom. Zaključak brojnih studija je da pacijenti s liječenim parodontitisom dugoročno imaju znatno veće dubine sondiranja i gubitak marginalne kosti oko implantata. Roccuzzo i suradnici pratili su 101 pacijenta s dentalnim implantatima podijeljenih u skupine sa zdravim parodontom, umjerenom te uznapredovanom parodontnom bolesti. Rezultati su otkrili kako se učestalost dubine sondiranja ≥ 6 mm (2 %, 16 % i 27 %) i gubitka kosti oko implantata ≥ 3 mm (5 %, 11 % i 15 %) znatno razlikuje među istraživanim skupinama. Većina studija zabilježila je također nižu stopu preživljavanja implantata kod pacijenata s poviješću parodontitisa. Prisutnost parodontnih patogena oko neuspjelih implantata ukazuje na moguću povezanost parodontitisa i periimplantitisa. U djelomično ozubljenih pacijenata zubi mogu biti rezervoar patogenih bakterija, ali i kod bezubih pacijenata možemo pronaći parodontne patogene koji zaostaju u sluznici usne šupljine i slini nakon vađenja svih zuba. Pacijenti s agresivnim oblikom parodontne bolesti, zbog karakterističnog imunološkog odgovora na prisutnost parodontnih patogena, podložniji su razvoju periimplantitisa od pacijenata s kroničnim tijekom bolesti. Treba naglasiti da većina studija istražuje povezanost liječenog parodontitisa i periimplantitisa, ne spominjući pritom aktivnu parodontnu bolest jer se podrazumijeva da prije ugradnje dentalnih implantata treba provesti parodontološku obradu pacijenta. Čimbenici udruženi s poviješću parodontitisa, koji doprinose razvoju periimplantatnih bolesti, neredovite su terapije održavanja, zaostali parodontni džepovi i pušenje. Veliki broj osoba s liječenim parodontitisom su pušači (27,28,30,32-35).

2.2.2.2. Neadekvatna kontrola plaka

Površinu dentalnih implantata odmah nakon ugradnje koloniziraju mikroorganizmi iz usne šupljine. Neadekvatna kontrola nakupljanja plaka na implantatnoj suprastrukturi dovodi do upalnog odgovora priliježućih mekih tkiva. Submukozni biofilm jedan je od najvećih, ako ne i najveći, etiološki faktor za razvoj periimplantatnih bolesti i posljedično gubitak marginalne kosti oko implantata. Lindquist i suradnici pratili su 13 pacijenata s dobrom oralnom higijenom i 14 pacijenata s lošom oralnom higijenom u razdoblju od deset godina. Srednja vrijednost gubitka marginalne kosti oko implantata u skupini s dobrom oralnom higijenom bila je 0.65 mm, dok je u skupini s lošom oralnom higijenom iznosila 1.65 mm. Brojne studije dokazale su povezanost loše kontrole plaka i periimplantatnog mukozitisa, ali ne i periimplantitisa. Periimplantatni mukozitis ne mora u svim slučajevima napredovati u periimplantitis, ali poznato je da periimplantitisu uvijek predhodi upala periimplantatne mukoze. Za razvoj periimplantitisa potreban je određeni vremenski period u kojem kontrola plaka kod pacijenta može varirati. Ostali čimbenici usko vezani s lošom oralnom higijenom su nedostatak keratinizirane mukoze oko implantatne suprastrukture i nemogućnost čišćenja implantatne suprastrukture. Mjesta na kojima keratinizirane mukoze ima < 2 mm su bolna za čišćenje, za razliku od onih gdje je keratinizirana mukoza > 2 mm. Bolna područja kod pacijenta dovode do izbjegavanja njihovog čišćenja i nakupljanja plaka. Serino i Ström istraživali su dostupnost implantatnih suprastruktura za provođenje higijene kod pacijenata s periimplantitisom. Zahvaćeno periimplantitisom bilo je 18 % površina koje su bile dostupne čišćenju i čak 65 % površina na kojima nije bila moguća adekvatna kontrola plaka (28-31,36).

2.2.2.3. Neredovite terapije održavanja

Terapija održavanja dobro je poznata u liječenju parodontitisa. Plan provođenja preventivnih pregleda i profilaktičkih postupaka oblikuje se prema težini početne bolesti i procijeni rizika kod svakog pacijenta. Prema tim načelima, predložena je terapija održavanja periimplantatnog zdravlja. Terapija održavanja trebala bi uključivati klinički pregled i reevaluaciju, rendgensku analizu, upute o oralnoj higijeni, profesionalno uklanjanje plaka i mehaničko čišćenje implantata odgovarajućim sredstvima (28,37,38). Brojne studije pokazuju da pacijenti uključeni u dugoročnu terapiju održavanja imaju manje komplikacija vezanih uz implantate te

manju vjerojatnost razvoja periimplantatnih bolesti. Predloženo je kako bi razmak između preventivnih pregleda trebao biti minimalno 5-6 mjeseci, ovisno o individualnoj procjeni rizika za svakog pacijenta. U studiji Polija i suradnika ustanovljeno je kako su pacijenti s neredovitim terapijama održavanja, kada je razmak između dolazaka duži od 6 mjeseci, bili skloniji razvoju periimplantitisa. Redovite terapije održavanja od posebne su važnosti kod pacijenata s liječenim parodontitisom jer povijest parodontitisa i postojanje zaostalih parodontnih džepova predstavljaju moguće udružene čimbenike rizika. Meyle i suradnici demonstrirali su tijekom desetogodišnjeg praćenja stabilne kliničke i rendgenske nalaze kod pacijenata s poviješću parodontitisa koji su redovno dolazili na terapije održavanja dentalnih implantata. Pacijentova suradljivost važan je udruženi čimbenik za provođenje uspješne prevencije periimplantatnih bolesti (27,28,30,31,37,38).

2.2.2.4. Diabetes mellitus

Diabetes mellitus kronična je metabolička bolest koju karakteriziraju produžena razdoblja visoke koncentracije glukoze u krvi. Diabetes mellitus tip 1 nastaje autoimunom destrukcijom β-stanica gušterače koje proizvode inzulin dok tip 2 karakterizira inzulinska rezistencija tkiva. Procjenjuje se da oko 8 % odraslih osoba u svijetu boluje od dijabetesa. Kod pacijenata s dijabetesom cijeljenje rane je produženo, a odgovor na infekciju promijenjen. Tijekom vremena razvijaju se mikro i makroangiopatije zbog ponavljanja produženih razdoblja visoke koncentracije glukoze u krvi. Za procjenu rizika u implantoprotetskoj terapiji potrebno je znati tip dijabetesa od kojeg pacijent boluje i koliko dugo ima dijabetes, koristi li terapiju i koju vrstu terapije te kolike su koncentacije glukoze u krvi. Međutim, još uvijek malo znamo o povezanosti hiperglikemije, vrste terapije i trajanja bolesti s uspjehom dentalnih implantata (30,39,40). Većina autora studija, koje su istraživale povezanost dijabetesa i periimplantatnih bolesti, oslanjali su se isključivo na podatke o dijabetesu dobivene od pacijenta tijekom anamneze. U znanstvenim istraživanjima trebalo bi koristiti postotak glikiranog hemoglobina A (HbA1c), koji je pokazatelj prosječne razine glukoze u krvi tijekom prethodnih 6-8 tjedana, kako bi rezultati istraživanja bili vjerodostojniji. Unatoč navedenom nedostatku dosadašnjih znanstvenih radova, može se pretpostaviti da je hiperglikemija povezana s nastankom bioloških komplikacija u implantoprotetskoj terapiji. Pacijenti s dijabetesom skloniji su nastanku periimplantitisa, povećanim dubinama sondiranja i gubitku marginalne kosti oko implantata.

Tawil i suradnici pratili su 45 pacijenata s implantatima u razdoblju srednje vrijednosti 42 mjeseca (raspon između 1 i 12 godina). Kod pacijenata sa srednjom vrijednosti HbA1c ≤ 7 % nije dijagnosticiran periimplantitis na razini implantata dok je kod pacijenata s povišenom vrijednosti HbA1c (7-9 %) 6 implantata od 141 bilo zahvaćeno periimplantitisom. Rezultati nekoliko studija prikazuju kako oseointegracija implantata traje duže kod dijabetičara i da je kompromitirana kod onih s nekontroliranom bolesti. Stopa preživljavanja implantata unutar prvih 6 godina ne razlikuje se od one u zdravih pacijenata, ali se smanjuje tijekom dužeg vremenskog perioda (do 20 godina). Utjecaj drugih potencijalnih čimbenika rizika udruženih s dijabetesom nije dovoljno istražen (27,28,30,39,40).

2.2.2.5. Pušenje

Pušenje duhanskih proizvoda prije se klasificiralo kao navika, a danas se smatra kroničnim medicinskim relapsirajućim poremećajem odnosno nikotinskom ovisnošću. Utvrđeno je da pušenje ima značajne negativne učinke na parodontna potporna tkiva i važan je modificirajući čimbenik parodontitisa (15). Pušenje utječe na stanične i humoralne komponente nespecifične (prirođene) i specifične (stečene) imunosti. Negativno utječe na vaskularizaciju i smanjuje prokrvljenost tkiva. Postoje dokazi o negativnom učinku nikotina na cijeljenje rane. Utjecaj pušenja na sastav mikrobnog biofilma potrebno je dodatno istražiti (28). Navedeni negativni učinci pušenja odnose se na parodontna, ali i periimplantatna tkiva. Stopa preživljavanja implantata niža je kod pušača. Studije pokazuju da pacijenti koji puše, tijekom ili nakon ugradnje dentalnih implantata, imaju 35-70 % veći rizik neuspjeha implantata od pacijenata nepušača. Pušači su skloniji nastanku periimplantitisa i gubitku marginalne kosti oko implantata. U studiji Karoussisa i suradnika 18 % svih implantata u pušača imalo je periimplantitis, za razliku od 6 % implantata u nepušača. Rizik od bioloških komplikacija implantoprotetske terapije znatno se smanjuje s prestankom pušenja. Nedostatak velikog broja dosadašnjih studija je manjak podataka o vremenskom periodu pušenja i količini popušenih cigareta u jednom danu te činjenici da su autori identificirali pacijente kao pušače samo na temelju podataka iz anamneze (27,28,30,32,41,42). Više informacija o ovoj temi nalazi se kasnije u potpoglavlju o pušenju i periimplantatnim bolestima koje je dio ovog rada.

2.3. Periimplantatne bolesti

Periimplantatne bolesti prvi su put definirane i opisane na Prvoj europskoj radionici iz parodontologije 1993. godine u Ittingenu. Nakon toga održano je još nekoliko radionica na temu definicije, prevalencije i terapije ovih bolesti (43). Danas koristimo klasifikaciju koju je donijela Svjetska radionica za klasifikaciju parodontnih i periimplantatnih bolesti i stanja 2017. godine. Periimplantatne bolesti i stanja dijelimo na periimplantatno zdravlje, periimplantatni mukozitis, periimplantitis i periimplantatni manjak mekog i tvrdog tkiva (44).

U ovom radu biti će opisane samo periimplantatne bolesti kod kojih je glavni etiološki čimbenik mikrobni biofilm. Zbog anatomskih osobitosti periimplantatna tkiva imaju smanjenu otpornost na mehaničke i mikrobiološke utjecaje u usporedbi s parodontnim tkivima. Kolagena vlakna periimplantatnog vezivnog tkiva ne vežu se na površinu implantata, već su usmjerena paralelno s površinom čineći obruč oko implantata (implantatne nadogradnje). Zbog toga su periimplantatna tkiva manje otporna na mehaničke utjecaje kao što je sondiranje parodontološkom sondom. Nedostatak parodontnog ligamenta znači i smanjenu prokrvljenost područja periimplantatnog vezivnog tkiva. Time je otežan dotok imunoloških komponenata u ranim fazama upale mikrobiološke etiologije. Možemo reći da je periimplantatna mukoza manje učinkovita pri ograničavanju upalnih procesa povezanih s plakom u usporedbi s gingivom oko zuba (1,19).

2.3.1. Dijagnostika periimplantatnih bolesti

Nakon završene implantoprotetske terapije, kada je implantat opskrbljen odgovarajućom suprastrukturom i u funkciji, potrebno je napraviti početna mjerenja sondiranjem i rendgensko snimanje. Pri svakom sljedećem kontrolnom pregledu moguće je nove nalaze usporediti s početnim stanjem nakon protetskog opterećenja i završene faze remodelacije kosti (< 2 mm gubitka kosti). Kliničke metode za otkrivanje prisutnosti upale uključuju vizualnu inspekciju, digitalnu palpaciju i sondiranje parodontološkom sondom (12). Vizualnom inspekcijom procjenjuje se oralna higijena pacijenta te količina plaka na implantatnim suprastrukturama. Također se procjenjuje stanje periimplantatne mukoze, promjene boje (crvenilo), oticanje, hiperplazije, recesije i prisutnost fistula (45,46). Digitalno palpiramo meka i tvrda periimplantatna tkiva te možemo utvrditi pomičnost implantata. Pomičnost implantata upućuje

na izostanak oseointegracije i potrebu uklanjanja takvog implantata (45). Sondiranjem procjenjujemo prisutnost krvarenja pri sondiranju ili supuraciju te pratimo promjene dubine sondiranja i položaja marginalne mukoze. Kod pacijenata s već postojećim nadomjescima na implantatima poželjno je imati pacijentov karton s kliničkim nalazima i prethodne rendgenske snimke (12). Dodatne metode za rano otkrivanje i postavljanje dijagnoze periimplantatnih bolesti su analiza biokemijskih markera i mikrobiološka ispitivanja, ali se rutinski ne primjenjuju u svakodnevnoj kliničkoj praksi (45,47).

2.3.1.1. Rendgenska analiza

Za praćenje promjena u razini marginalne kosti oko implantata koristimo rendgenske snimke nakon stavljanja implantata u funkciju i kontrolne rendgenske snimke. Njihovom usporedbom pratimo razinu marginalne kosti oko implantata i broj navoja implantata koji se nalaze u kosti. Stupanj fiziološke remodelacije kosti nakon ugradnje implantata može varirati i odredit će početnu razinu marginalne kosti koju povezujemo s periimplantanim zdravljem. Količina remodeliranja ovisi o brojnim lokalnim i sistemskim čimbenicima, ali uglavnom ne prelazi 2 mm u prvoj godini. Nakon perioda remodeliranja kod 75 % implantata nema dodatnog gubitka visine marginalne kosti. Promjene u visini marginalne kosti oko implantata koje prelaze 2 mm trebaju se smatrati patološkim stanjem, neovisno o tome jesu li nastale tijekom ili nakon prve godine od kad je implantat u funkciji (1,12,30,46). Najčešće se koriste intraoralne retroalveolarne rendgenske snimke za procjenu mezijalne i distalne razine marginalne kosti oko implantata. Međutim, na takvim snimkama ne možemo procijeniti vestibularnu i oralnu razinu marginalne kosti (46). Upotrebu panoramskih snimki treba izbjegavati zbog distorzije slike. Primjenom višeslojne kompjutorizirane tomografije (MSCT) i kompjutorizirane tomografije na bazi stožaste zrake (CBCT) možemo analizirati količinu kosti oko implantata u sve tri dimenzije te promjene u gustoći kosti (45).

2.3.1.2. Sondiranje

Sondiranje periimplantatnih tkiva nježnom silom (0,2-0,3 N) predstavlja važnu komponentu cjelokupnog pregleda usne šupljine. Nije moguće odrediti raspon dubine sondiranja koji odražava periimplantatno zdravlje. Periimplantatno zdravlje može postojati kod implantata s različitom razinom koštane potpore. Dubina sondiranja ovisi o visini mekih tkiva oko implantata i najčešće iznosi ≤ 5 mm. Veća je na aproksimalnim, a manja na vestibularnim i oralnim mjestima mjerenja. Vrh sonde zaustavlja se u apikalnom dijelu spojnog epitela ili ranije, ovisno o otporu mekih tkiva. Povećanje dubine sondiranja tijekom vremena ukazuje na prodiranje sonde dublje u periimplantatna tkiva i pojavu upalnih procesa. Periimplantatna tkiva osjetljiva su na promjene iznosa sile sondiranja. Lagana sila sondiranja oko 0,25 N neće uzrokovati oštećenja suprakrestalnog tkivnog pričvrstka. Međutim, radiografska evaluacija prodiranja parodontološke sonde silom od 0,5 N pokazala je da vrh sonde dopire do ruba kosti. Sondiranje prejakom silom može prikazati lažne dubine sondiranja, krivo postavljanje dijagnoze i pretjerane terapijske mjere (1,12,45,46,48).

Prisutnost krvarenja ili supuracije pri nježnom sondiranju je koristan dijagnostički pokazatelj upale periimplantatnih tkiva. Sila pri sondiranju ne smije prelaziti 0,25 N kako bi izbjegli traumatsku ozljedu suprakrestalnog tkivnog pričvrstka. Pojava točkastog krvarenja može biti uzrokovana prejakom silom sondiranja ili teškoćama pri ispravnom pozicioniranju parodontološke sonde u sulkus ili džep oko implantatne suprastukture, stoga dobivene rezultate treba analizirati oprezno te potražiti i druge znakove upale oko implantata. Minimalno krvarenje nakon sondiranja ne mora značiti upalu oko implantata, za razliku od obilnog krvarenja i pojave gnoja (29,45,46,48,49).

2.3.1.3. Laboratorijska dijagnostika

Mikrobiološkim testiranjem možemo otkriti prisutnost određenih bakterijskih vrsta u periimplanatnom sulkusu ili džepu te pratiti promjene njihovog sastava. Rano otkrivanje prisutnosti parodontnih patogena, osobito pripadnika „crvenog" kompleksa, pomaže u prevenciji nastanka i napredovanja periimplantatnih bolesti (45,47).

Analiza sastava sline ili periimplantatnog eksudata omogućuje nam otkrivanje specifičnih biokemijskih markera koji ukazuju na prisustvo upale. Prikupljanje uzoraka sline je jednostavna i neinvazivna metoda, ali ne možemo odrediti prisutnost biokemijskih markera na specifičnom mjestu oko implantata. Za tu svrhu koriste se uzorci periimplantatnog eksudata koji nastaje zbog povećane permeabilnosti krvnih žila periimplantatnog vezivnog tkiva. Povećana permeabilnost upalni je odgovor na rast mikrobnog biofilma. Periimplantatni eksudat sadrži različite serumske i lokalno proizvedene molekule, medijatore upale, antitijela i produkte razgradnje tkiva. Koncentracija proinflamatornih citokina interleukin-1beta (IL-1β) i faktor tumorske nekroze-alfa (TNF-α) povećana je u eksudatu upalom zahvaćenih periimplantatnih tkiva, stoga se smatraju biokemijskim markerima za razlikovanje periimplantatnog zdravlja i bolesti, premda navedena mjerenja imaju češće znanstvenu nego kliničku primjenu (19,45,47,50).

2.3.2. Periimplantatni mukozitis

Periimplantatni mukozitis upalna je lezija periimplantatnih mekih tkiva bez gubitka marginalne kosti oko implantata. Lateralno od spojnog epitela nalazi se infiltrat bogat vaskularnim strukturama, plazma-stanicama i limfocitima koji predstavlja odgovor domaćina na stvaranje bakterijskog biofilma. Biopsijom mekih tkiva oko implantata utvrđen je povećan volumen T-limfocita i B-limfocita (12,43,51,52). Upalni proces sličan je onome kod gingivitisa, ali potencijalno većih razmjera. Histopatološki procesi periimplantatnih bolesti nisu još potpuno razjašnjeni. Pretpostavlja se da je periimplantatni mukozitis prekursor za periimplantitis, kao što je gingivitis prekursor za parodontitis. Stoga prevencija periimplantatnih bolesti podrazumijeva sprječavanje nastanka periimplantatnog mukozitisa i napredovanje bolesti prema periimplantitisu (19,29,43,51,52). Postoje dokazi iz eksperimentalnih istraživanja na ljudima da se periimplantatni mukozitis može izliječiti. Za povlačenje kliničkih znakova upale može biti potrebno i više od tri tjedna nakon ponovnog uspostavljanja kontrole plaka. Potpuna rezolucija eksperimentalnog periimplantatnog mukozitisa dokazana je na razini biokemijskih markera. Koncentracija biokemijskih markera u periimplantatnom eksudatu povećana je tijekom upale, a povratak normalnih vrijednosti nastupa liječenjem periimplantatnog mukozitisa (12,43,51,52).

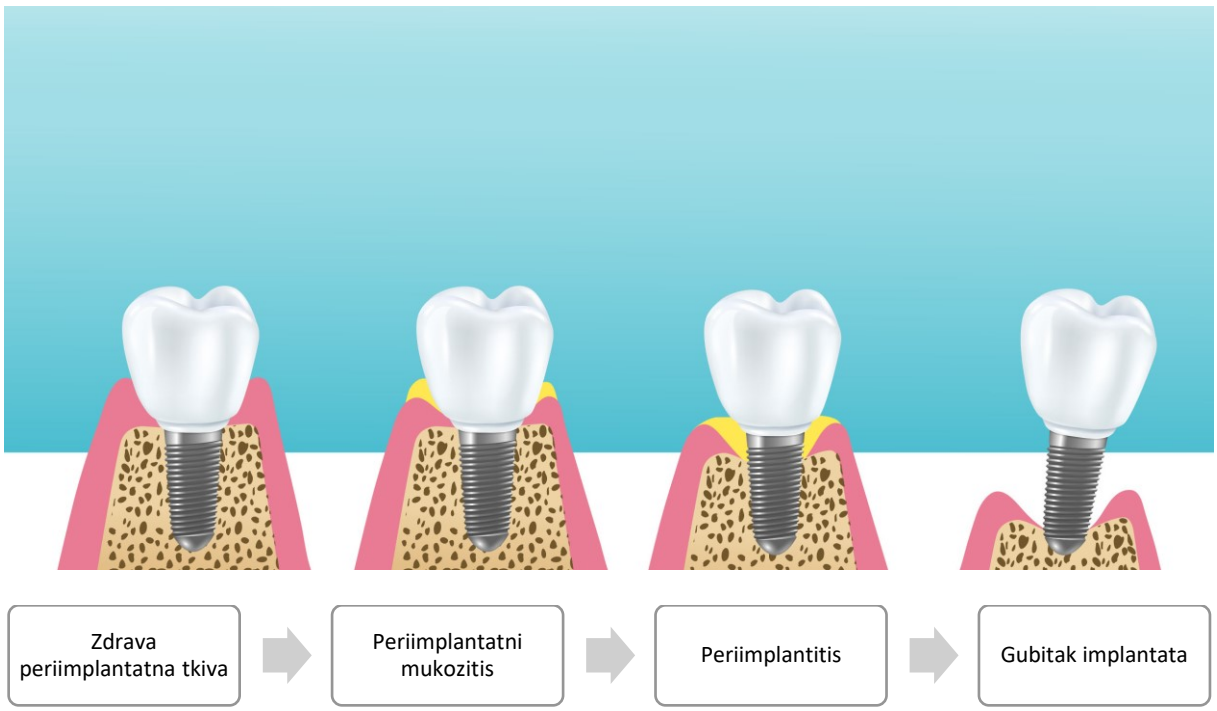
Prevalencija periimplantatnog mukozitisa je oko 80 %, a na razini implantata 50 %. Međutim, ranija epidemiološka istraživanja pokazuju brojne nedosljednosti u definiciji periimplantatnog mukozitisa (19,51,53,54).

Dijagnoza periimplantatnog mukozitisa postavlja se na temelju kliničkih znakova upale i rendgenskog snimanja kako bismo isključili promjene visine marginalne kosti oko implantata. Vizualno možemo uočiti znakove upale kao što su oticanje, crvenilo te sjajna i glatka površina periimplantatnih mekih tkiva. Pacijenti mogu navesti prisutnost boli u tom području. Povećanje dubine sondiranja može nastati zbog otekline ili smanjene otpornosti periimplantatnog tkiva na sondiranje. Pojava točkastog krvarenja prilikom sondiranja može biti znak traumatske ozljede suprakrestalnog tkivnog pričvrstka dok linijsko ili kapljičasto krvarenje te pojava gnoja jasno upućuju na prisutnost upale. Periimplantatni mukozitis može postojati kod implantata s različitom razinom koštane potpore. Rendgenskim snimkama dokazujemo odsutnost gubitka kosti oko implantata koji je u funkciji, ne računajući pritom promjene u visini marginalne kosti nastale tijekom početne fiziološke remodelacije (12,46,52).

2.3.3. Periimplantitis

Periimplantitis patološko je stanje povezano s plakom, karakterizirano upalom periimplantatnih mekih tkiva i progresivnim gubitkom potporne kosti oko implantata. Lezije periimplantitisa veće su od lezija periimplantatnog mukozitisa (Slika 2.). Šire se apikalno od spojnog epitela (epitela džepa) u zonu suprakrestalnog vezivnog tkiva i sadrže nakupine plazma-stanica, limfocita, makrofaga i neutrofila. U usporedbi s periimplantatnim mukozitisom, kod periimplantitisa nalazimo više neutrofilnih granulocita i B-limfocita. Lezije nisu kapsulirane zdravim vezivnim tkivom. Time pokazuju agresivan karakter i mogući brži napredak bolesti u usporedbi s lezijama kod parodontitisa. Dolazi do razaranja vezivnog tkiva i gubitka pričvrstka. Na površini marginalne kosti nalazi se veliki broj osteoklasta koji započinju koštanu resorpciju. Kod većine implantata zahvaćenih periimplantitisom nalazimo horizontalni gubitak kosti i neki oblik koštanog defekta (džepa). Najčešće je to zdjeličasti defekt (krater) oko cijelog implantata s očuvanom vestibularnom i oralnom stijenkom. Ostali tipovi defekata uključuju dehiscencije vestibularne i/ili oralne koštane stijenke s ili bez udruženog semicirkularnog ili cirkularnog gubitka kosti oko implantata. Pretpostavlja se da periimplantatni mukozitis prethodi periimplantitisu. Značajke koje karakteriziraju progresiju periimplantanog mukozitisa u

periimplantitis još nisu identificirane. Analizom biokemijskih markera iz periimplantatnog eksudata moguće je razlikovati periimplantatno zdravlje od bolesti, ali nije moguće pratiti transformaciju periimplantatnog mukozitisa u periimplantitis. Nije pronađena značajna razlika u koncentraciji proinflamatornih citokina IL-1β i TNF-α između periimplantatnog mukozitisa i periimplantitisa. Periimplantitis napreduje nelinearno i ubrzavajuće. U odsutnosti terapije brzo dolazi u terminalnu fazu koja ujedno znači i gubitak implantata (Slika 2.) (12,19,30,51).



Slika 2. Progresija periimplantatnih bolesti.

Prevalencija periimplantitisa je između 28 i 56 %, dok je na razini implantata između 12 i 43 %. Rezultati epidemioloških istraživanja ukazuju na širok raspon prevalencije periimplantitisa koji otežava procjenu na globalnoj razini (19,51,53,54).

Dijagnoza periimplantitisa postavlja se na temelju kliničkih znakova upale i rendgenskog snimanja kojim dokazujemo gubitak marginalne kosti oko implantata u odnosu na mjerenja prilikom opterećenja implantata. Vizualnom inspekcijom uočavamo prisutnost klasičnih znakova upale kao što su oticanje i crvenilo. Pacijent može osjećati bolove u zahvaćenom području. Oko implantata s periimplantitisom dubine sondiranja su povećane i/ili postoji recesija marginalne periimplantatne mukoze. Dubina sondiranja podudara se s gubitkom kosti

oko implantata te je pokazatelj težine bolesti. Prilikom nježnog sondiranja dolazi do krvarenja ili supuracije. Rendgenskim snimkama potvrđujemo daljnji gubitak visine marginalne kosti oko implantata nakon početnog remodeliranja kosti i/ili u usporedbi s prethodnim mjerenjima. Na rendgenskim snimkama najčešće se uočava defekt kosti oko implantata koji ima oblik kratera ili zdjelice. U odsutnosti prethodnih dijagnostičkih podataka za usporedbu dubine sondiranja i razine kosti oko implantata, primjenjujemo predloženu dubinu sondiranja ≥ 6 mm i razinu kosti koja se nalazi ≥ 3 mm apikalno od najkoronarnijeg dijela implantata koji bi trebao biti u kosti (12,19,30,46).

2.4. Terapija periimplantatnih bolesti

Primarni cilj terapije periimplantatnih bolesti je uklanjanje mikrobnog biofilma i dekontaminacija površine implantata. Uklanjanjem uzroka bolesti i modificiranjem čimbenika rizika specifičnih za pacijenta nastojimo zaustaviti napredovanje bolesti te postići periimplantatno zdravlje i zadovoljavajuću funkciju. Klinički dijagnostički postupci kao što su smanjenje dubine sondiranja i izostanak krvarenja pri sondiranju te radiološki dokaz zaustavljenog daljnjeg gubitka kosti oko implantata služe nam za praćenje uspješnosti terapije periimplantatnih bolesti. Do danas ne postoji jednoglasno mišljenje oko najuspješnije vrste terapije s predvidljivim ishodom. Vrste terapije predložene za određenu periimplantatnu bolest uglavnom se temelje na istraživanjima terapije parodontnih bolesti (55-57). Terapija može biti nekirurška i kirurška. Ovisno o težini periimplantatne bolesti, nekirurška terapija može biti dovoljna za izlječenje ili se kombinira s kirurškom terapijom (55,58,59).

2.4.1. Nekirurška terapija periimplantatnih bolesti

Nekirurška terapija periimplantatnih bolesti uključuje pojačanu kontrolu plaka koju provodi pacijent i profesionalno mehaničko čišćenje površine implantata bez odizanja režnja i otvorenog pristupa implantatu. Kao pomoćna terapija mogu se koristiti antiseptici, antibiotici za lokalnu ili sistemsku primjenu te laseri (55,60).

2.4.1.1. Mehanička instrumentacija

Profesionalno mehaničko čišćenje podrazumijeva supramukozno i submukozno odstranjivanje mikrobnog biofilma i kamenca s površine implantata i implantatne suprastrukture. Pritom se koristimo različitim rotirajućim gumicama, pastama za poliranje, kiretama, ultrazvučnim uređajima i zračno-abrazivnim uređajima koji su prilagođeni za primjenu oko implantata kako ne bi došlo do oštećenja površine implantata. Slični principi i sredstva primjenjuju se za mehaničko čišćenje implantata kod periimplantatnog mukozitisa i periimplantitisa, s tim da se kod periimplantitisa primjenjuju dublje submukozno kako bi dosegli ogoljene površine implantata (58,60).

Kirete od različitih vrsta materijala proizvedene su isključivo za primjenu na površini implantata. Kirete presvučene titanijem imaju sličnu tvrdoću kao površina titanijskog implantata i ne uzrokuju oštećenja implantata. Čelične kirete imaju veću tvrdoću i ne primjenjuju se na implantatima građenim od čistog titanija, ali se mogu primijeniti kod implantata koji imaju kemijski modificiranu površinu. Teflonske kirete, plastične kirete i one građene od karbonskih vlakana ne oštećuju površinu implantata, ali lako pucaju pri jačem pritisku. Također, plastične kirete su manje učinkovite pri otklanjanju naslaga na površini implantata (58,60,61).

Ultrazvučni uređaji koriste se uz posebno dizajnirane nastavke građene od karbonskih vlakana, teflona, silikona ili plastike koji ne oštećuju površinu implantata. Modifikacija konvencionalnog ultrazvučnog uređaja naziva Vector® sistem ima mogućnost promjene horizontalnih vibracija u vertikalne pod pretpostavkom da kretnje radnog nastavka paralelno s uzdužnom osi implantata manje oštećuju njegovu površinu (55,60).

Zračno-abrazivni uređaj pod nazivom PERIO-FLOW® može se koristiti za poliranje površine implantata uz primjenu slabo abrazivnog glicina u prahu (25 μm) koji ne oštećuje periimplantatna tkiva. Uređaj sadrži posebno dizajniranu tanku plastičnu mlaznicu s horizontalnim strujanjem smjese zraka i praha te smanjenim tlakom kako bi spriječili nastanak emfizema okolnog tkiva (55,60).

2.4.1.2. Antiseptici

Antiseptici su antimikrobna sredstva koja se koriste kao potpora mehaničkom čišćenju površine implantata kako bi detoksicirali površinu implantata i spriječili rekolonizaciju mikroorganizama. U tu svrhu najčešće se koriste klorheksidin-diglukonat, vodik-peroksid, limunska kiselina, etilendiamintetraoctena kiselina (EDTA) i otopina natrij-klorida. Klorheksidin se profesionalno primjenjuje u različitim koncentracijama (0,12 %, 0,2 %, 1 %) direktno u periimplantatnom džepu u obliku gela ili otopine za irigaciju. Primarno djeluje na smanjenje broja mikroorganizama i sprječava rekolonizaciju periimplantatnog džepa. Vodik-peroksid koncentracije 3 % uspješan je u eliminaciji bakterija i gljivica na površini implantata, dok veće koncentracije zbog velike reaktivnosti mogu dovesti do oštećenja periimplantatnog tkiva pri dužem kontaktu s tkivom. Limunska kiselina uklanja biofilm s površine implantata u koncentracijama 4-10 %, dok veće koncentracije mogu biti toksične za periimplantatno tkivo

zbog niskog pH. EDTA je kiselina koja ima svojstvo keliranja, odnosno otapanja i uklanjanja zaostatnog anorganskog sloja na površini implantata. Primjenjuje se u koncentraciji 24 % i uz veliki oprez zbog mogućeg toksičnog djelovanja na periimplantatno tkivo. Sterilna 0,9 % otopina natrij-klorida primjenjuje se za ispiranje strugotina i nečistoća s površine implantata tijekom mehaničkog čišćenja (58,60,61).

2.4.1.3. Antibiotici

Antibiotici se koriste kao potporna medikamentozna terapija uz mehaničko čišćenje površine implantata jer suzbijaju upalnu reakciju svojim bakteriostatskim ili baktericidnim djelovanjem. Antibiotici za lokalnu primjenu su tetraciklin, minociklin, doksiciklin, gentamicin i cefazolin. Primjenjuju se u visokim koncentracijama u obliku vlakana, mikrosfera ili gelova koji se postavljaju direktno na ciljano mjesto odnosno periimplantatni džep. Antibiotici za sistemsku primjenu su amoksicilin, metronidazol, azitromicin, klindamicin, tetraciklin i ciprofloksacin. Neki od njih se međusobno kombiniraju za bolji antimikrobni učinak, a mogu se kombinirati i s lokalnim antibioticima. Pri tome treba paziti da se ne kombiniraju antibiotici s bakteriostatskim i baktericidnim djelovanjem. Sistemski antibiotici u malim koncentracijama dopiru kroz periimplantatno vezivno tkivo do ciljnog mjesta izlučivanjem periimplantatnog eksudata. Treba naglasiti da je medikamentozna terapija antibioticima neuspješna u saniranju upale ukoliko se ne provede temeljito mehaničko čišćenje površine implantata i njegove suprastrukture. Antibiotici djeluju na bakterije koje zaostaju na površini implantata nakon mehaničkog čišćenja, ali nemaju mogućnost prodiranja u mikrobni biofilm (55,58,60-62).

2.4.1.4. Laseri

Laseri se u liječenju periimplantatnih bolesti koriste kao pomoćna terapija za dekontaminaciju površine pri zatvorenom čišćenju implantata ili tijekom kirurškog zahvata. Niskoenergetski laseri koriste se za staničnu fotobiomodulaciju i antimikrobnu fotodinamsku terapiju (61,63). Diodni, CO_2, neodimij itrij aluminijev granat (Nd:YAG), erbij itrij aluminijev granat (Er:YAG) i erbij kromij itrij skandij galijev granat (Er,Cr:YSGG) laseri koriste se za inaktivaciju bakterija i odstranjivanje upaljenog periimplantatnog mekog tkiva te uspostavljanje hemostaze. Osim

navedenih primjena, Er:YAG i Er,Cr:YSGG laseri se mogu koristiti i za odstranjivanje kamenca na površini implantata i njegovoj nadogradnji. Oprez je potreban pri radu s Nd:YAG laserima jer pri određenom načinu primjene može doći do otapanja površine implantata. Fotobiomodulacija je vrsta niskoenergetske terapije diodnim laserima koja potiče kemijske i metaboličke promjene u tkivu bez stvaranja topline. Stanični metabolizam se ubrzava što dovodi do bržeg cijeljenja i regeneracije tkiva. Fotobiomodulacija također ima protuupalni i analgetski učinak. Antimikrobna fotodinamska terapija kombinira primjenu niskoenergetskih diodnih lasera i fotosenzitivne tkivne boje kao što su toluidinsko modrilo, metilensko modrilo i indocijanin zelena. Energija fotona aktivira molekule boje koje uz prisustvo kisika stvaraju citotoksične kisikove radikale. Baktericidni učinak kisikovih radikala uspješno dekontaminira unutrašnjost periimplantatnog džepa (55,56,58,60,61,63).

2.4.2. Kirurška terapija periimplantatnih bolesti

Kod jako uznapredovanog periimplantitisa i kada nekirurškom terapijom ne postižemo dobre rezultate, razmatra se neki od kirurških pristupa liječenju. Kirurška terapija može uključivati pristupni režanj i otvoreno čišćenje površine implantata, resektivne zahvate na kosti, implantoplastiku i regenerativne zahvate koštane obnove. Za mehaničko čišćenje i dekontaminaciju površine implantata tijekom kirurškog zahvata kombiniramo iste koncepte kao i pri zatvorenom čišćenju površine implantata (55,58,60,61,64).

2.4.2.1. Kirurgija pristupnog režnja

Primarni cilj kirurške tehnike s otvaranjem pristupnog režnja je uklanjanje mikrobnog biofilma i kamenca s površine implantata pod kontrolom oka. Pažljivim dizajniranjem režnja nastojimo očuvati periimplantatna meka tkiva. Mehaničkim čišćenjem površine implantata uz pomoćnu primjenu antimikrobnih sredstava ili lasera eliminiramo uzročnike bolesti, a odstranjivanjem granulacijskog tkiva eliminiramo upalne promjene odgovorne za napredovanje bolesti. S obzirom na to da ovom tehnikom nastojimo sačuvati položaj periimplantatnih mekih tkiva, ona se primjenjuje samo u slučaju plitkih defekata marginalne kosti oko implantata (55,60).

2.4.2.2. Resektivna kirurgija

Resektivnom kirurgijom nastojimo ukloniti ili smanjiti dubinu džepova i omogućiti pacijentima bolje provođenje higijene oko implantata. Nakon otvaranja režnja uklanja se granulacijsko tkivo i dekontaminira površina implantata. Površinu implantata moguće je dodatno modificirati implantoplastikom. Osteotomijom i osteoplastikom uklanjaju se koštani džepovi i modelira kost oko implantata do željenog oblika. Režanj se nakon zahvata pozicionira više apikalno, što omogućuje pristup ogoljenom dijelu implantata i bolju kontrolu plaka. Ova vrsta terapije indicirana je kod horizontalnih defekata kosti i u estetski manje zahtjevnim područjima zbog vidljivih metalnih dijelova implantata i mogućeg dodatnog povlačenja periimplantatne mukoze (55,57,58,60,61,64).

2.4.2.3. Implantoplastika

Implantoplastikom odstranjujemo izloženi i inficirani dio površine implantata. Navoji implantata uklanjaju se dijamantnim svrdlima, a hrapava površina dodatno polira Arkansas kamenčićima. Površina implantata ostaje glatka i manje retentivna za plak te omogućuje lakše čišćenje. Implantoplastika se najčešće kombinira s resektivnom kirurgijom i apikalno pomaknutim režnjem. Negativna strana implantoplastike je metalni debris koji je citotoksičan i često zaostaje u periimplantatnom tkivu. Kod implantata manjeg promjera implantoplastikom možemo oslabiti implantat (57,59,61,64).

2.4.2.4. Regenerativna kirurgija

Regenerativnom terapijom nastojimo popuniti koštane defekte i postići reoseointegraciju implantata. Nakon dizajniranja režnja, uklanjanja granulacijskog tkiva i dekontaminacije površine implantata, koštane defekte popunjavamo koštanim nadomjesnim materijalima. Koštani nadomjesni materijali mogu biti autologni, alogeni, ksenogeni ili aloplastični. Koštani transplantat ili nadomjestak možemo prekriti resorptivnom ili neresorptivnom membranom. Membrana sprječava urastanje mekih tkiva i omogućuje nesmetanu regeneraciju kosti što nazivamo vođena regeneracija kosti (GBR). Režanj se pozicionira koronarno i zatvara

šavovima bez naprezanja kako bi smanjili mogućnost dehiscencije rane i otkrivanja membrane. Drugi kirurški zahvat potreban za uklanjanje neresorptivnih membrana. Regenerativni zahvati indicirani su u estetski zahtjevnim vidljivim područjima te kod koštanih džepova i gubitka kosti oko implantata u obliku kratera. Takva konfiguracija defekata omogućuje stabilno ležište za koštani nadomjestak (55,57,58,60,61,64).

2.4.3. Kumulativna interceptivna potporna terapija (CIST)

Kumulativna interceptivna potporna terapija (CIST) dizajnirana je za pomoć kliničarima u odabiru odgovarajuće terapije periimplantatnih bolesti primjenom jednostavnih dijagnostičkih postupaka. Nudi progresivni algoritam terapijskih postupaka ovisno o težini bolesti (Tablica 1.) (56,58).

Tablica 1. CIST protokol.

DUBINA SONDIRANJA	KRVARENJE PRI SONDIRANJU	GUBITAK KOSTI	PROTOKOL
≤ 3 mm	+	/	A
3-5 mm	+	/	A + B
> 5 mm	+	≤ 2 mm	A + B + C
> 5 mm	+	> 2 mm	A + B + C + D

2.4.3.1. Protokol A

Kod prisutnosti krvarenja pri sondiranju i dubine sondiranja do 3 mm pristupa se mehaničkom čišćenju površine implantata i njegove nadogradnje. Plak se odstranjuje rotirajućim gumicama i profilaktičkim pastama, a kamenac odgovarajućim kiretama, ultrazvučnim ili zračno-abrazivnim uređajima (56,58).

2.4.3.2. Protokol A + B

U slučajevima kada je prisutno krvarenje pri sondiranju i dubina sondiranja 3-5 mm bez gubitka marginalne kosti oko implantata slijedi mehaničko odstranjivanje mikrobnog biofilma i kamenca uz potpornu terapiju antisepticima. Antiseptik izbora je klorheksidin koji se primjenjuje dva puta dnevno tijekom 3-4 tjedna, do kontrolnog pregleda i reevaluacije postojećeg stanja (56,58).

2.4.3.3. Protokol A + B + C

Sljedeći protokol primjenjujemo kada su dubine sondiranja veće od 5 mm, prisutno je krvarenje pri sondiranju i rendgenski vidljiv gubitak marginalne kosti oko implantata do 2 mm. Protokol uključuje mehaničku dekontaminaciju površine implantata uz dodatnu primjenu antiseptika i antibiotika. Dublji periimplantatni džepovi pogodni su za razvoj anaerobnih gram-negativnih bakterija zbog čega se u terapiju uvode antibiotici. U tu svrhu najčešće korišteni antibiotici su amoksicilin, metronidazol, klindamicin, tetraciklin i ciprofloksacin te njihove kombinacije. Antibiotik se uvodi u terapiju tijekom zadnjeg tjedna primjene antiseptika. Lokalni antibiotici se također ponekad primjenjuju, najčešće u obliku tetraciklinskih vlakana ili minociklinskih mikrosfera. Kod primjene lokalnih antibiotika važno je da se zadrže na mjestu djelovanja barem 7-10 dana kako bi ostvarili zadovoljavajući učinak (56,58).

2.4.3.4. Protokol A + B + C + D

Pri dubinama sondiranja većim od 5 mm, prisutnosti krvarenja pri sondiranju i gubitku marginalne kosti oko implantata više od 2 mm, primjenjuje se sljedeći protokol koji uključuje periimplantatnu kirurgiju. Kada su zadovoljeni uvjeti iz prethodnih protokola, mehaničko čišćenje površine implantata i upotreba antiseptika i antibiotika, započinje kirurška terapija periimplantitisa nekom od resektivnih ili regenerativnih kirurških tehnika (56,58).

2.5. Pušenje i periimplantatne bolesti

Pušenje negativno utječe na opće i oralno zdravlje pojedinca. Povezano je s nastankom karcinoma više organskih sustava, kardiovaskularnim bolestima, bolestima dišnih organa, reproduktivnim smetnjama te mnogim drugim bolestima i stanjima. Imunološki je sustav pušača narušen te su skloniji infekcijama. Općenito možemo reći da su pušači lošijeg zdravlja u usporedbi s nepušačima (65,66).

Pušenje je povezano s nastankom oralnog karcinoma i prekanceroznih lezija, karijesom korijena te parodontnim i periimplantatnim bolestima. Negativno utječe na svaki terapeutski zahvat unutar usne šupljine, uključujući parodontološku nekirurško i kirurško terapiju te implantoprotetsku terapiju. Gubitak zuba i implantata veći je kod pušača u odnosu na nepušače (66-68).

Postoji dovoljno znanstvenih dokaza koji pušenje identificiraju kao jedan od najvažnijih modificirajućih čimbenika parodontitisa. Eksperimentalne i opservacijske studije otkrile su potencijalne mehanizme djelovanja i posljedične efekte pušenja na lokalnoj i sistemskoj razini. Kliničke studije su također doprinijele razumijevanju odnosa između pušenja i parodontnih i periimplantatnih bolesti (67). Negativan učinak pušenja očituje se utjecajem na oralnu mikrofloru, imunološki odgovor domaćina i lokalnim promjenama u parodontnim tkivima (67,69). Zbog nedostatka znanstvenih studija o izravnom mehanizmu djelovanja štetnih komponenata duhanskog dima na periimplantatna tkiva, u ovom radu korišteni su znanstveni izvori o patogenetski najbližim parodontnim bolestima.

Duhanski dim sadrži tisuće različitih kemijskih spojeva uključujući nikotin, ugljikov monoksid, cijanovodičnu kiselinu, dušikove okside, nitrozamine, benzene, aldehide i poliaromatične ugljikovodike. Mnogi od njih štetno djeluju na tkiva i stanice u usnoj šupljini lokalnom apsorpcijom ili sistemski apsorpcijom u plućima. Od svih sastojaka duhanskog dima, najzastupljeniji su znanstveni radovi o štetnom djelovanju nikotina na žive organizme (69-71).

Nikotin je parasimpatomimetički alkaloid i psihostimulans. Dopaminergičko svojstvo nikotina stvara ovisnost. Poluvrijeme eliminacije nikotina je 1-2 h, dok je poluvrijeme eliminacije njegovog metabolita kotinina 15-20 h. Oralna tkiva izložena su visokim koncentracijama nikotina. Koncentracija nikotina u gingivnom eksudatu može biti 300 puta veća nego u plazmi. Koncentracija nikotina u plazmi kreće se između 5 ng/ml i 50 ng/ml. Kotinin zbog svog dugog poluvremena eliminacije može poslužiti kao biomarker za utvrđivanje izloženosti duhanskom

dimu. Koncentraciju kotinina moguće je mjeriti u slini ili plazmi. Očekivana koncentracija kotinina u plazmi pušača je između 14 ng/ml i 1000 ng/ml. Intenzitet razaranja parodontnih tkiva statistički pozitivno korelira s koncentracijom kotinina u plazmi (65,69,72,73).

2.5.1. Pušenje i oralna mikroflora

Primarni etiološki čimbenik parodontnih i periimplantatnih bolesti je mikrobni biofilm, stoga je u posljednjih nekoliko godina velik broj studija usmjeren na otkrivanje potencijalnog utjecaja duhanskog dima na oralnu mikrofloru (74). S obzirom na uvjerljive razlike u kliničkom i imunološkom parodontnom statusu između pušača i nepušača, može se pretpostaviti da postoje određene razlike i u subgingivnoj mikroflori. Starije studije o utjecaju pušenja na subgingivnu mikrofloru polučile su proturječne nalaze. Neke od njih su pronašle veću prevalenciju parodontitisa i parodontnih patogena u pušača dok kod drugih nije postojala razlika u subgingivnoj mikroflori pušača i nepušača. Proturječni rezultati mogu se objasniti razlikama u dizajnu studija, karakteristikama populacije, definiciji parodontitisa, definiciji statusa pušača, tehnikama uzimanja uzoraka i mikrobiološkim testovima. Postoje razlike u osjetljivosti i specifičnosti korištenih mikrobioloških testova kao što su kulture bakterija, DNA probe, lančana reakcija polimerazom (PCR) i DNA-DNA hibridizacija. Danas znamo da je subgingivna mikroflora znatno raznovrsnija i podložna promjenama pod utjecajem pušenja, zahvaljujući novoj tehnologiji 16S rRNA sekvenciranja za detekciju mikrobioma (67,69,75).

Mason i suradnici istraživali su subgingivni plak 200 parodontološki zdravih pušača i nepušača. Analizom mikrobnih profila 16S rRNA sekvenciranjem utvrđeno je kako kod pušača postoji raznovrsnija, patogenija i pretežno anaerobna mikroflora u usporedbi s nepušačima. U studiji Kumar i suradnika analizirani su uzorci subgingivnog biofilma 16S rRNA sekvenciranjem kod 15 pušača i 15 nepušača nakon sedam dana nesmetanog nakupljanja plaka. Kod pušača uočena je nestabilna inicijalna kolonizacija subgingivnog biofilma, bogatija vrstama i parodontnim patogenima u usporedbi s nepušačima. Autori su zaključili da kod parodontološki zdravih pacijenata pušenje svojim utjecajem na subgingivnu mikrofloru stvara predispoziciju za razvoj bolesti (75,76).

Studije eksperimentalnog gingivitisa predstavljaju kontroliranu i reverzibilnu metodu praćenja promjena između zdravlja i bolesti. U studiji Joshija i suradnika 25 pušača i 25 nepušača su nakon rezolucije prethodnog gingivitisa bili podvrgnuti eksperimentalnom gingivitisu tijekom tri tjedna, nakon čega je uslijedio period rezolucije u trajanju 7-10 dana. Analizom mikrobnih profila 16S rRNA sekvenciranjem i mjerenjem upalnih biokemijskih markera iz gingivnog eksudata, utvrđena je rana kolonizacija subgingivnog biofilma parodontnim patogenima i intenzivniji imunološki odgovor domaćina kod pušača u odnosu na nepušače. Imunološki odgovor domaćina kod pušača bio je produžen čak i nakon povlačenja kliničkih znakova upale. Autori su zaključili kako pušenje utječe na otpornost gingivnog ekosistema te smanjuje sposobnost povratka u prethodno zdravo stanje parodontnih tkiva. Druge studije također su potvrdile kako u pušača s gingivitisom dolazi do smanjenja broja ranih kolonizatora kao što su *Streptococcus* i *Veillonella* spp., a povećava se broj parodontnih patogena roda *Treponema* i *Selenomonas* (75,76).

Velik broj studija nije pronašao razliku među pušačima i nepušačima u prisutnosti i broju određenih parodontno-patogenih vrsta. Suprotno tome, u nekoliko studija postojao je veći postotak pušača kod kojih su u subgingivnim uzorcima pronađeni parodontni patogeni *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* i *Prevotella intermedia*. Također su pronađene kvantitativne razlike navedenih bakterijskih vrsta među pušačima i nepušačima (65,67,73,77,78). Ovi rezultati mogli bi se objasniti time da pušači često imaju uznapredovanu parodontnu bolest i dublje džepove, a time i veću mogućnost pronalaska parodontnih patogena (77). Međutim, u studijama koje su bile prilagođene prema dobi i gubitku pričvrstka pronađeni su *A. actinomycetemcomitans*, *P. gingivalis* i *T. forsythia* u većem broju kod pušača (73,76). Pretpostavka je da pušenje stvara povoljne uvjete za ranu kolonizaciju patogenih vrsta u plitkim džepovima te potiče stvaranje novih džepova (65).

Bizzarro i suradnici uspoređivali su subgingivnu mikrofloru kod 15 pušača i 15 nepušača s parodontitisom. Dvjema tradicionalnim mikrobiološkim tehnikama nije pronađena razlika među pušačima i nepušačima dok su 16S rRNA sekvenciranjem pronađene razlike u sastavu mikrobioma. Kod pušača su pronađene bakterijske vrste iz roda *Fusobacterium*, *Prevotella* i *Selenomonas* u većem broju nego u nepušača. Dok je kod nepušača uočen povećan broj bakterija iz roda *Peptococcus* i *Capnocytophaga*. Druge studije sa 16S rRNA sekvenciranjem potvrdile su kako postoje razlike u sastavu subgingivnog mikrobioma između pušača i nepušača. Rezultati ukazuju na povezanost pušenja i subgingivne disbioze (75,76).

Fullmer i suradnici analizirali su subgingivne uzorke plaka kod 22 osobe s kroničnim parodontitisom na početku terapije te nakon 3, 6 i 12 mjeseci. Prva grupa pacijenata prestala je pušiti dok je druga grupa nastavila s pušenjem. Mikrobni profili znatno su se razlikovali između dvije grupe 6 i 12 mjeseci nakon parodontološke terapije. Mikrobni profili pacijenata koji su nastavili pušiti bili su slični onima na početku terapije. Prestanak pušenja doveo je do smanjenja prevalencije i broja parodontno-patogenih vrsta te povećanja onih koje povezujemo s parodontnim zdravljem. Druge studije također su potvrdile važan utjecaj prestanka pušenja na sastav subgingivne mikroflore i uspjeh parodontološke terapije (75,76).

Nekoliko studija o utjecaju pušenja na periimplantatnu mikrofloru demonstriralo je slične nalaze kao i studije o subgingivnoj mikroflori, odnosno da je pušenje povezano s većom prevalencijom patogenih bakterijskih vrsta. U studiji Tsigarida i suradnika usporedbom periimplantatnog mikrobioma pušača i nepušača ustanovljeno je da kod pušača postoji manja raznovrsnost bakterijskih vrsta i veća prisutnost parodontnih i/ili sistemskih patogena. Kod periimplantatno zdravih pušača pronađene su vrste koje pripadaju rodu *Capnocytophaga*, *Treponema*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Lactobacillus* i *Leptotrichia*. Tranzicija mikrobioma iz stanja zdravlja u periimplantatni mukozitis se također razlikuje između pušača i nepušača jer dolazi do daljnjeg smanjenja mikrobiološke raznovrsnosti i rasta patogenih vrsta (75).

2.5.2. Pušenje i imunološki odgovor domaćina

Pušenje utječe na rast oralnih patogenih mikroorganizama direktnim utjecajem na mikrookoliš ili indirektno utjecajem na imunološki odgovor domaćina (74). Međudjelovanje oralne mikroflore i imunološkog odgovora domaćina može biti znatno promijenjeno akutnim izlaganjem visokim koncentracijama štetnih kemijskih sastojaka iz duhanskog dima tijekom pušenja ili kroničnom izloženošću manjim koncentracijama kemijskih spojeva koji se zadržavaju u tkivu, sulkusnoj tekućini, slini i krvi (70,74). Pušenje ima utjecaj na brojne stanične i humoralne komponente nespecifične (urođene) i specifične (stečene) imunosti (65). Poznato je da je glavni uzrok razaranja parodontnih i periimplantatnih tkiva neravnoteža između zaštitne reparativne i destruktivne upalne funkcije imunološkog odgovora domaćina. Ta neravnoteža dodatno se pogoršava utjecajem pušenja na imunološki odgovor domaćina (70,74).

Imunološki odgovor domaćina na oralni biofilm možemo sažeti u dvije faze. Prva faza predstavlja inicijalni imunološki odgovor na subgingivnu mikrofloru u parodontnom ili periimplantatnom džepu koja uključuje neutrofilne granulocite, imunoglobuline i komplement. Ukoliko je inicijalni imunološki odgovor neuspješan u rješavanju infekcije, mikroorganizmi i njihovi produkti mogu prodrijeti u okolna meka tkiva. Tada počinje druga faza imunološkog odgovora koja uključuje mononuklearne stanice i citokine. Pušenje negativno djeluje na obje faze imunološkog odgovora domaćina potičući upalu i razgradnju parodontnih i periimplantatih tkiva (70,74).

U prvoj fazi imunološkog odgovora na mikrobni biofilm dolazi do migracije neutrofila iz tkiva u parodontni džep. Neutrofili eliminiraju bakterije fagocitozom i stvaranjem toksičnih radikala oksidativnim praskom. Unutar parodontnog džepa uspješno mogu eliminirati planktonske mikroorganizme, ali ne mogu prodrijeti u dobro organiziran mikrobni biofilm. Rezultat toga je da neutrofili počinju otpuštati proteolitičke enzime i upalne medijatore koji dovode do lokalne razgradnje parodontnih tkiva. Pušenje dodatno narušava ravnotežu između zaštitne i destruktivne funkcije neutrofila (70,74). Pušenje negativno djeluje na kemotaksiju i fagocitozu neutrofila te potiče njihovu degranulaciju i otpuštanje proteolitičkih enzima i reaktivnih kisikovih radikala. Čini se kako pušenje stimulira migraciju neutrofila iz postkapilarnih venula u parodontno vezivno tkivo povećavajući ekspresiju adhezijskih integrina i smanjujući ekspresiju selektina. Međutim, većina studija nije pronašla veći broj neutrofila u parodontnom džepu pušača. Ovi rezultati ukazuju kako pušenje stimulira migraciju neutrofila u parodontna tkiva, ali negativno utječe na njihovu funkciju u tkivu i daljnje napredovanje prema parodontnom džepu (65,67,70,74).

Proteolitički enzimi koji razgrađuju parodontna i periimplantatna tkiva uključuju nekoliko vrsta matriksnih metaloproteinaza kao što su kolagenaze, elastaze i gelatinaze. Njih stvaraju neutrofili, mononuklearne stanice i epitelne stanice domaćina te nekoliko parodontno-patogenih bakterijskih vrsta. Pušenje utječe na ravnotežu aktivnosti proteolitičkih enzima i neutralizirajuće aktivnosti enzimskih inhibitora u parodontnim tkivima. U nekoliko studija pronađene su povećane razine proteolitičkih enzima u gingivnom eksudatu i serumu pušača s parodontitisom. Druge studije nisu pronašle povećane razine proteolitičkih enzima u pušača u odnosu na nepušače. Međutim, veći značaj u destrukciji parodontnih tkiva ima oštećena funkcija enzimskih inhibitora. U velikom broju studija pronađena je smanjena aktivnost zaštitnih enzimskih inhibitora u gingivnom eksudatu i serumu pušača s kroničnim parodontitisom (70,74).

Negativni utjecaji pušenja na komponente humoralne imunosti smatraju se jednim od glavnih razloga povećane pojavnosti parodontitisa kod pušača. Većina studija nije pronašla razliku u koncentraciji imunoglobulina između pušača i nepušača. Međutim, pušenje obrnuto korelira s ekspresijom antitijela specifičnih za određene parodontno-patogene bakterijske vrste. Nekoliko studija potvrdilo je smanjenu razinu imunoglobulina G (IgG), posebice IgG2 podrazreda, u pušača. Povećana razina IgG2 ima protektivan učinak na parodontna i periimplantatna tkiva, a pušenje negativno djeluje na tu zaštitnu funkciju (65,67,73,78).

Sljedeća faza patogeneze parodontnih i periimplantatnih bolesti odvija se kada je imunološki odgovor domaćina na mikrobni biofilm unutar džepa neučinkovit i bakterijski produkti počinju prodirati u okolna meka tkiva. Glavnu ulogu u ovoj fazi imunološke obrane imaju mononuklearne stanice, odnosno monociti i limfociti. Na ravnotežu između zaštitne i destruktivne funkcije imunološkog odgovora utječu citokini i druge biološki aktivne tvari koje izlučuju ove stanice. Predominacija proupalnih citokina i kemokina, kao što su interleukin-1alfa (IL-1α), interleukin-1beta (IL-1β), faktor tumorske nekroze-alfa (TNF-α), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8) i prostaglandini, dovodi do razgradnje parodontnih i periimplantatnih tkiva. S druge strane, zaštitnu ulogu imaju protuupalni citokini i kemokini, primjerice transformirajući faktor rasta-beta (TGF-β), inzulinu sličan faktor rasta (IGF), interleukin-4 (IL-4) i interferoni. Pušenje djeluje na ravnotežu između navedenih biološki aktivnih tvari potičući funkciju proupalnih citokina (70,74). U nekoliko kliničkih studija nije pronađena razlika u koncentracijama citokina unutar gingivnog eksudata među pušačima i nepušačima ili su čak pronađene manje koncentracije citokina kod pušača. Manja koncentracija citokina može se povezati sa smanjenim kliničkim znakovima upale i reduciranim izlučivanjem gingivnog eksudata u pušača (65,67). Suprotno ovim rezultatima, u određenom broju studija pronađene su više koncentracije IL-1β, TNF-α, IL-6 i IL-8 i smanjene koncentracije IL-4 u gingivnom eksudatu pušača u odnosu na nepušače. Također su pronađene veće koncentracije protuupalnog citokina TGF-β, što se može objasniti odgovorom na povećanu razgradnju parodontnih tkiva kod pušača (69,70,74,77).

2.5.3. Pušenje i periimplantatna tkiva

Pušenje sprječava regeneraciju parodontnih i periimplantatnih vezivnih tkiva i kosti. Klinički znakovi upale kod pušača suprimirani su štetnim utjecajem duhanskog dima na imunološki odgovor domaćina i vaskularizaciju i oksigenaciju tkiva (77).

Pušenje štetno djeluje na funkciju fibroblasta kočeći njihovu proliferaciju, migraciju, adheziju te sintezu kolagena i drugih proteina. Navedeni učinci pušenja povezuju se s otežanim cijeljenjem i lošijim odgovorom na parodontološku terapiju (67,71,73,78). Međutim, ovi zaključci temelje se većinom na *in vitro* studijama u kojima su primijenjene koncentracije nikotina znatno veće od onih koje se nalaze u plazmi pušača (67,69). James i suradnici otkrili su kako vrlo visoke koncentracije nikotina (> 0,5 mg/ml) otežavaju adheziju i proliferaciju fibroblasta parodontnog ligamenta dok koncentracije nikotina približne onima u plazmi nemaju gotovo nikakav učinak (67). Slične rezultate prikazali su Tipton i Dabbous nakon izlaganja gingivnih fibroblasta visokim koncentracijama nikotina (10-75 μg/ml). Došlo je do značajnog smanjenja proliferacije fibroblasta i sinteze kolagena i fibronektina, a aktivnost kolagenaze bila je povećana (67,69). Iako se u plazmi čovjeka ne nalaze visoke koncentracije nikotina kao u navedenim studijama, nikotin se veže na površinu zubnog korijena te dugotrajna izloženost malim koncentracijama može imati štetan učinak na fibroblaste parodontnog ligamenta. Ekstrahirani zubi pušača imaju manje fibroblasta parodontnog ligamenta na površini korijena od nepušača (67,69,79).

Pušenje je povezano s odgođenim cijeljenjem kosti, formiranjem kosti manje kvalitete, neuspješnom oseointegracijom implantata te povećanim gubitkom kosti i smanjenjem njene visine oko zuba ili implantata (68,72,80,81). Bergström i suradnici mjerili su udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do interdentalnog septuma na rendgenskim snimkama 210 osoba s dobrom oralnom higijenom i zdravim parodontom. Gubitak kosti bio je najveći kod pušača, zatim bivših pušača, a najmanji gubitak kosti imali su nepušači (78).

Točan mehanizam kako pušenje utječe na oseointegraciju je nepoznat. Ugradnja implantata može se usporediti s cijeljenjem kosti nakon frakture. U početku dolazi do stvaranja krvnog ugruška između kosti i površine implantata. Ovisno o lokalnim uvjetima i relativnoj mehaničkoj stabilnosti implantata, pluripotentne mezenhimalne stanice diferenciraju se u osteoblaste i fibroblaste. Osteoblasti stvaraju novu kost te dolazi do cijeljenja, odnosno oseointegracije implantata. Ukoliko prevlada aktivnost fibroblasta, dolazi do stvaranja vezivnog tkiva između

kosti i implantata, odnosno neuspješne oseointegracije. Prisutnost štetnih sastojaka duhanskog dima u tkivima utječe na ovaj proces. Nikotin ima negativno djelovanje na proliferaciju, migraciju, adheziju i diferencijaciju osteoblasta. Dodatno, nikotin reducira aktivnost osteoblasta utječući na količinu kolagena dostupnog za stvaranje izvanstaničnog matriksa (80). O utjecaju pušenja na oseointegraciju do sada postoji samo ograničen broj studija na životinjama. Soares i suradnici demonstrirali su kako je volumen kosti oko implantata bio značajno manji kod štakora kojima je supkutano administriran nikotin za razliku od kontrolne skupine (72). U studiji Correa i suradnika zečevi su bili izloženi intermitentnoj inhalaciji duhanskog dima. Izloženost duhanskom dimu negativno je utjecala na količinu i kvalitetu novonastale kosti 60 dana nakon implantacije. Autori su istaknuli kako navedeni efekti mogu biti izraženiji u oralnoj šupljini pušača gdje je prisutna veća koncentracija toksičnih spojeva iz duhanskog dima (80). Kliničke studije potvrđuju kako izloženost periimplantatnih tkiva štetnim sastojcima duhanskog dima doprinosi većoj prevalenciji neuspjeha implantata kod pušača (72,80).

U novijoj studiji Shaha i suradnika biopsijama alveolarne kosti između 7. i 146. mjeseca nakon ekstrakcije po prvi put je ustanovljeno da se mikrostruktura novonastale kosti te relativni udjeli i specifične karakteristike organskog i anorganskog dijela ne razlikuju značajno između pušača i nepušača. Suprotno različitim tipovima stanica u kosti koje reagiraju stvaranjem proupalnih biomarkera, mineralizirani izvanstanični matriks je manje osjetljiv da direktan i indirektan utjecaj pušenja (81).

Smanjeno krvarenje mekih tkiva pri sondiranju kod pušača jedan je od najranijih učinaka pušenja na parodontna i periimplantatna tkiva. Učinak je suptilan i često ne bude primijećen ili se krivo povezuje s parodontnim i periimplantatnim zdravljem. Studije su potvrdile kako je upalni odgovor gingive promijenjen utjecajem pušenja. Tipični znakovi upale (crvenilo, oteklina, povećano krvarenje) javljaju se najčešće tek u kasnijim fazama bolesti parodonta (73,77,78,82). U studiji Prebera i suradnika prosječan broj mjesta s krvarenjem gingive bio je manji u pušača (27 %) nego u nepušača (40 %), iako su pušači imali značajno više plaka (78). Novija studija ArRejaie i suradnika polučila je slične rezultate. Postotak periimplantatnih mjesta koja su krvarila bio je manji kod pušača cigareta i elektronskih cigareta za razliku od nepušača (82).

Kinane i Radvar demonstrirali su kako pušači imaju značajno manji volumen gingivnog eksudata od nepušača koji i nakon provedene parodontološke terapije ne doseže volumen koji imaju nepušači (73). Suprotno tome, u studiji Alqahtanija i suradnika volumen periimplantatnog eksudata bio je značajno veći kod pušača cigareta i elektronskih cigareta u odnosu na nepušače. Razine kotinina u periimplantatnom eksudatu bile su podjednake između pušača cigareta i elektronskih cigareta (83).

O djelovanju pušenja na vaskularizaciju i oksigenaciju parodontnih i periimplantatnih tkiva postoji ograničen broj studija. Pretpostavlja se da vazoaktivno svojstvo nikotina smanjuje gingivni protok krvi. Međutim, laserskom Doppler floumetrijom u studijama na ljudima nije dokazana smanjena protočnost krvi kroz gingivu pušača (65,79). Vazoaktivni učinak pušenja je privremen te se protok krvi i oksigenacija tkiva vraćaju u normalno stanje nakon 45 minuta. Privremeno smanjenje perfuzije tkiva u pušača je unutar podnošljivih fizioloških granica (71). Duhanski dim sadrži ugljikov monoksid koji ima 200 puta veći afinitet vezanja na hemoglobin od kisika. Kod pušača je saturacija hemoglobina kisikom smanjena što pridonosi tkivnoj hipoksiji (69,71). Mirbod i suradnici demonstrirali su kako pušači imaju veću proporciju malih krvnih žila i manju proporciju velikih krvnih žila gingive u odnosu na nepušače, ali nije zamijećena značajna razlika u njihovoj gustoći. Autori pretpostavljaju kako su navedene razlike povezane sa supresijom imunološkog odgovora kod pušača (69,78).

U posljednje vrijeme pozornost je posvećena ulozi konačnih produkata glikacije (AGE) na razvoj parodontnih i periimplantatnih bolesti. Konačni produkti glikacije opasni su spojevi koji nastaju neenzimatskom glikacijom i oksidacijom lipida, nukleinskih kiselina i proteina. Njihovo stvaranje i nakupljanje u tkivima pojačava se tijekom fiziološkog procesa starenja i tijekom upale. Receptori za AGE prepoznaju ligande proizvedene duhanskim dimom te veze AGE i njihovih receptora uzrokuju stanje oksidativnog stresa u parodontnim i periimplantatnim tkivima. Štoviše, pušenje duhana zajedno s povećanim interakcijama AGE i njihovih receptora pogoršava kliničke i radiografske parametre parodontne i periimplantatne bolesti te istovremeno povećava ekspresiju destruktivnih proupalnih citokina u gingivnom i periimplantatnom eksudatu (84).

2.5.4. Uspješnost implantoprotetske terapije kod pušača

Pojam uspjeha implantata odnosi se na dentalne implantate bez bioloških ili tehničkih komplikacija, a preživljavanje implantata označava prisutnost dentalnih implantata u usnoj šupljini s ili bez komplikacija (33).

Rezultati sustavnih preglednih članaka i meta-analiza ukazuju na to da pušenje povećava rizik neuspjeha dentalnih implantata i gubitka marginalne kosti oko implantata te pridonosi nastanku postoperativnih infekcija (85-91). Detaljnom analizom ustanovljeno je da pušenje negativno djeluje na preživljavanje i uspjeh implantata ponajviše u maksili što se može objasniti ograničenim brojem studija koje su istraživale preživljavanje i uspjeh implantata u mandibuli. Pretpostavlja se da pušenje predstavlja potencijalni čimbenik rizika kod ugradnje dentalnih implantata u rahlu trabekularnu kost, za razliku od ugradnje implantata u kost dobre kvalitete (86,88,90).

Uspoređujući različite fizikalne i kemijske karakteristike površine dentalnih implantata, dosadašnje studije polučile su proturječne rezultate o povezanosti pušenja s većim neuspjehom implantata glatke ili modificirane površine. Pretpostavlja se da dentalni implantati modificirane površine ostvaruju bolju vezu s kosti i lakše oseointegriraju, ali su zato prijemčljiviji za nakupljanje plaka i razvoj periimplantatnih bolesti. U sustavnoj analizi Bain i suradnika kod pušača je postotak uspješnosti implantata glatke površine bio 93,5 %, a onih hrapave površine 98,7 %. Između pušača i nepušača zamijećena je razlika uspješnosti implantata hrapave površine od samo 0,3 % (86,88).

Uspoređujući grupe pušača koji su dnevno pušili različiti broj cigareta, pronađen je statistički značajno veći rizik neuspjeha implantata kod pušača koji su pušili > 10 cigareta u odnosu na one koji su pušili < 10 cigareta. Detaljnom meta-analizom ustanovljen je statistički značajno veći rizik neuspjeha implantata kod pušača koji su pušili > 20 cigareta u usporedbi s onima koji su pušili 10-20 cigareta (85). Iako je kod teških pušača uočena veća incidencija neuspjeha implantata, još uvijek ne postoji konsenzus o povezanosti količine popušenih cigareta i neuspjeha dentalnih implantata (90).

Augmentacijski postupci uključuju brojne potencijalne rizike za nastanak komplikacija, stoga pušenje treba smatrati dodatnim rizikom i indikacije za tim zahvatima razmotrili oprezno i kritično. Kod pušača postoji povećan rizik neuspjeha dentalnih implantata u augmentiranim područjima (89). Pretpostavlja se da pušenje utječe na cijeljenje augmentiranih područja smanjujući lokalni protok krvi i posljedično dotok neophodnih stanica i nutrijenata (90,91). Pušenje također negativno utječe na preživljavanje implantata kod zahvata podizanja i augmentacije dna maksilarnog sinusa (91).

Još uvijek ne postoje jednoznačni dokazi da pušenje predstavlja indikator ili čimbenik rizika za razvoj periimplantatnih bolesti. Studije koje su istraživale povezanost pušenja i periimplantitisa polučile su proturječne nalaze (27,28,30,32,42). Roos-Jansåker i suradnici ustanovili su u studiji na 218 pacijenata s implantatima, u vremenskom periodu od 9 do 14 godina, da 47 pacijenata pušača ima veći rizik od razvoja periimplantitisa od bivših pušača i pacijenata koji nisu nikada pušili (41). Suprotno tome, Aguirre-Zorzano i suradnici pregledom 239 pacijenata s implantatima, nakon vremenskog perioda srednje vrijednosti 5 godina, nisu pronašli veći rizik razvoja periimplantitisa kod pušača. Sveobuhvatna prevalencija periimplantitisa bila je 15 % (30). U novijoj studiji Romandini i suradnici nastojali su procijeniti prevalenciju periimplantatnih bolesti i utvrditi indikatore rizika za periimplantitis. Analizirano je 99 pacijenata s ukupno 458 dentalnih implantata. Prevalencija periimplantitisa iznosila je 56,6 % na razini pacijenta dok je na razini implantata bila 27,9 %. Unutar granica ove studije pušenje je imalo veću povezanost s periimplantitisom od parodontitisa (92).

Istraživanja pokazuju da je pušenje cigareta povezano sa značajnim promjenama razine marginalne kosti oko implantata (86,87,90). Međutim, prisutnost gubitka kosti i povećanih dubina sondiranja nisu dovoljni za postavljanje dijagnoze periimplantitisa povezanog s pušenjem. Gubitak kosti može imati brojne neupalne uzroke, uključujući kiruršku tehniku, dizajn implantata, pozicioniranje implantata, dimenziju alveolarne kosti i okluzalno preopterećenje (32). Studija Windaela i suradnika uključivala je 397 dentalnih implantata kod 121 pacijenta, a srednja vrijednost razdoblja praćenja bila je 11,38 godina. Sveukupni srednji gubitak kosti iznosio je 0,97 mm. Pušači su izgubili znatno više kosti u odnosu na nepušače u maksili, ali ne i u mandibuli. Samo je u maksili pronađena značajna razlika u vjerojatnosti uspjeha implantacije između pušača i nepušača (93). Alasqah i suradnici procjenjivali su kliničke i radiografske indekse oko implantata uskog promjera (3,3 mm) i implantata širokog promjera (4,1 mm) kod 39 pušača i 43 nepušača. Na digitalnim periapikalnim radiografskim snimkama procijenjena je razina marginalne kosti nakon 18 i 36 mjeseci. Nije bilo statistički

značajne razlike u ukupnim srednjim vrijednostima razine marginalne kosti između pušača i nepušača, neovisno o promjeru implantata (94). U studiji Nazeera i suradnika dentalni implantati su postavljeni kod 280 pušača i 220 nepušača. Provedena su mjerenja marginalne kosti na mezijalnim, distalnim, bukalnim i lingvalnim stranama implantata koristeći periapikalne radiograme 3, 6 i 12 mjeseci nakon opterećenja implantata. Gubitak marginalne kosti bio je znatno veći kod pušača, neovisno o proteklom vremenu nakon opterećenja implantata (95).

Često se raspravlja o tome je li neuspjeh dentalnih implantata povezan s dobi pacijenata. Nekoliko studija zaključilo je da kronološki starost sama po sebi nije faktor koji dovodi do neuspjeha implantata, stoga raste interes za razlučivanjem specifičnih čimbenika koji dovode do neuspjeha implantata u starije populacije pacijenata (96,97). U studiji Boboeve i suradnika nastojalo se identificirati razlike u stopi preživljavanja implantata i utjecaj određenih čimbenika na neuspjeh implantata u starijih (≥ 65 godina) i mlađih (< 65 godina) pacijenata. Podaci o dobi, spolu, navikama pušenja, medicinskim stanjima, mjestu implantata, veličini implantata te prisutnosti i vrsti koštanih nadomjestaka i membrana prikupljeni su i analizirani prema dobnoj skupini. Sveukupno, rezultati studije sugeriraju da se preživljavanje dentalnih implantata i čimbenici koji utječu na preživljavanje implantata ne razlikuju značajno između starije i mlađe skupine pacijenata. Utvrđeno je da, osim promjera dentalnih implantata, niti jedan drugi čimbenik nema statistički značajan utjecaj na neuspjeh implantata u obje skupine. Unutar granica ove studije pušenje nije identificirano kao čimbenik koji doprinosi neuspjehu implantoprotetske terapije u starijoj populaciji pacijenata (96).

Pacijentova suradljivost važan je čimbenik za provođenje uspješne implantoprotetske terapije i prevencije periimplantatnih bolesti. Kako bi postigli dugoročni uspjeh dentalnih implantata pacijente je potrebno uključiti u redovitu i dobro osmišljenu terapiju održavanja. Pacijenti koji prate programe terapije održavanja imaju manje komplikacija vezanih uz dentalne implantate, a manjak pacijentove suradljivosti povećava rizik od komplikacija (31). Većina studija ukazuje da je pušenje povezano s nižom razinom suradljivosti pacijenata. Pušači često imaju lošiju oralnu higijenu, više plaka, teže kliničke slike parodontnih i periimplantatnih bolesti te se manje odazivaju na termine terapije održavanja (31,98-100). U studiji Ramseiera i suradnika koja je uključivala 429 pušača, 308 bivših pušača i 599 nepušača, znatno manje pušača je dolazilo na termine terapije održavanja od nepušača i bivših pušača (100). Pušači mogu izbjegavati korištenje sustava zdravstvene zaštite kako bi spriječili stalno podsjećanje na odvikavanje od pušenja i zdravstvene komplikacije povezane s tom navikom. Nepridržavanje predložene

terapije ili prevencije kod pušača može biti povezano i s njihovim pogledom na zdravlje općenito (98).

O utjecaju prestanka pušenja na parodontne i periimplantatne bolesti te ishode njihove terapije postoji ograničen broj studija. Gubitak maginalne kosti i pričvrstka oko zuba ili implantata usporava se nakon što pacijent prestane pušiti. Nakon određenog vremena bivši pušači i nepušači prezentiraju usporedivo napredovanje bolesti i odgovor na terapiju (65,79,101). Uspješnost dentalnih implantata je kod bivših pušača istovjetna onoj kod nepušača (65,79). Prema Bainu je, u skupini pacijenata koji su prestali pušiti 1 tjedan prije i 8 tjedana nakon ugradnje dentalnih implantata, incidencija ranog neuspjeha implantata bila slična onoj kod nepušača (65,79,102). Peleg i suradnici izvijestili su kako pri zahvatima augmentacije sinusa i ugradnje dentalnih implantata ne dolazi do ranih komplikacija ako su pušači suzdržani od pušenja 1 dan prije i 10 dana nakon zahvata (65).

Iako je uvjet Bainovog protokola bio da pacijenti prestanu pušiti tijekom devet tjedana za vrijeme ugradnje dentalnih implantata, mnogi od njih su nastavili s apstinencijom i nakon tog perioda. Od 51 pacijenta koji su započeli protokol apstinencije od pušenja, 48 ih nije pušilo tijekom prvih devet tjedana, 40 pacijenata nije pušilo nakon tri mjeseca, 25 nakon šest mjeseci, a nakon godinu dana njih 23 je i dalje apstiniralo. Razlozi za dobru suradljivost pacijenata bili su visoka cijena implantoprotetske terapije, definiran konačan vremenski okvir apstinencije od pušenja i činjenica da je to bio „dobar razlog za prestanak pušenja". Duljina protokola od devet tjedana čini se dovoljna da pacijenti postanu zadovoljni svojim uspjehom i nastave dalje s apstinencijom (102).

3. RASPRAVA

Dugoročan uspjeh implantoprotetske terapije potvrdili su brojni autori. Protetska rehabilitacija dentalnim implantatima postala je dio svakodnevne kliničke prakse. Međutim, neuspjeh dentalnih implantata je i dalje široko prisutan te predstavlja problem za pacijenta i terapeuta (80).

Iako su znanstveni podaci o utjecaju duhanskih proizvoda na uspjeh i preživljavanje dentalnih implantata rijetki, štetni učinci nikotinskih proizvoda na periimplantatna tkiva ne mogu se zanemariti (72). Pušenje se povezuje s povećanim rizikom neuspjeha dentalnih implantata, nastankom periimplantitisa i značajnim gubitkom marginalne kosti oko implantata. Stoga terapeut prije implantoprotetske terapije treba biti upoznat s pacijentovim statusom pušača (85).

Pri susretu s pacijentima pušačima kliničar se suočava s nizom mogućnosti za savjetovanje i liječenje pacijenata (74). Sposobnost predviđanja ishoda terapije je bitan dio upravljanja rizicima tijekom same terapije. Prepoznavanje čimbenika rizika specifičnih za pacijenta omogućuje terapeutu da prilagodi plan terapije kako bi poboljšao njen uspjeh (86). Kliničar se mora pouzdati u vlastito znanje i procjenu specifičnih čimbenika kako bi personalizirao pristup individualnom pacijentu (74).

Pacijent mora biti obaviješten o činjenici da ishod liječenja može biti manje uspješan od očekivanog te da postoji rizik od neuspjeha. Liječenje pacijenata pušača koje ne uključuje korektivne mjere protiv pušenja smatra se neetičkim (77). Rezultati liječenja mogu biti nepredvidljivi za pacijente koji nastavljaju pušiti. Financijsko opterećenje može se povećati kada je intenzivniji plan liječenja potreban za postizanje oralnog zdravlja. Značajna smanjenja troškova mogu se postići kod pacijenata koji u ranoj fazi terapije prestanu pušiti (68). Implantoprotetska terapija ne smije biti ograničena samo na ugradnju implantata i postavljanje protetske suprastrukture, već pacijenta treba uključiti u terapiju održavanja kako bi spriječili potencijalne biološke komplikacije i time povećali dugoročnu stopu uspjeha implantata (38).

Zaključci i preporuke sustavnih preglednih članaka i meta-analiza mogu poslužiti kliničarima da uvrste znanstvene dokaze u svakodnevnu kliničku praksu i na taj način unaprijede ishod implantoprotetske terapije (87). Međutim, dosadašnji znanstveni radovi o pušenju kao čimbeniku rizika za razvoj periimplantatnih bolesti i neuspjeh dentalnih implantata nisu donijeli konačne zaključke. Utjecaj pušenja i drugih potencijalnih čimbenika rizika, zajedno s njihovom specifičnom težinom i ulogom u pogodovanju periimplantatnim bolestima, treba u potpunosti razjasniti (32).

U literaturi se koristi niz različitih parametara i dijagnostičkih kriterija za proučavanje incidencije, prevalencije i čimbenika rizika periimplantantnih bolesti. Kada se analiziraju čimbenici rizika za određenu bolest, jasna definicija patološkog stanja od najveće je važnosti (32). Periimplantatni mukozitis i periimplantitis su upalne bolesti periimplantatnih tkiva čija se dijagnoza temelji na kliničkim i radiološkim kriterijima (47). Iste kriterije, koji se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste za definiranje zdravlja i bolesti periimplantatnih tkiva, treba primijeniti u epidemiološkim studijama (46).

Buduće studije također trebaju izvijestiti o njihovim rezultatima prema jasnoj definiciji pušenja i dobro definiranoj kategorizaciji pušačkog statusa (42). Razlozi proturječnih nalaza i slabe povezanosti između pušenja i periimplantatnih bolesti mogu biti povezani s razlikama u kategorizaciji pušača i nepušača. Dosadašnje studije oslanjale su se isključivo na podatke koje je prijavio pacijent za procjenu vlastitog statusa pušača (30).

Točna razlučivost uzoraka i stroga kontrola različitih udruženih čimbenika presudne su točke za izradu odgovarajućih ispitivanja kako bi se procijenio utjecaj svakog pojedinog čimbenika rizika na pojavu bolesti (32). U studijama o pušenju i implantatima svi udruženi čimbenici su mogli utjecati na dugoročne ishode terapije, a ne samo činjenica da su implantati postavljeni pušačima ili nepušačima. Ne samo da prisutnost višestrukih čimbenika rizika unutar istraživane populacije stvara nemogućnost procjene specifičnog učinka pojedinačnog čimbenika, već postoji mogućnost da određeni čimbenici rizika zajedno mogu djelovati razornije na periimplantatna tkiva (86). Potrebne su dugoročne studije prospektivnog dizajna kako bi se analizirala uloga svih potencijalnih čimbenika rizika koristeći jasne i prihvaćene definicije bolesti, točan odabir uzorka i strogu kontrolu udruženih čimbenika (32).

Bez sumnje se može zaključiti kako je etiologija periimplantitisa vrlo složena. Mnogi potencijalni čimbenici rizika nisu dovoljni da sami prouzroče bolest i može biti potrebno udruženo djelovanje nekoliko čimbenika rizika koje bi rezultiralo bolešću (28). Moraju se uzeti u obzir sljedeći čimbenici:

- genetika i predispozicija domaćina za razvoj bolesti, posebno imunološki odgovor koji određuje osjetljivost pojedinca
- način života i navike pacijenata, posebno pušači s neadekvatnom oralnom higijenom imaju povećanu predispoziciju za razvoj periimplantitisa
- okolišni čimbenici, mikrobiom povezan s periimplantitisom sastoji se pretežno od parodontno-patogenih i anaerobnih bakterijskih vrsta

- čimbenici vezani uz implantate, kao što su hrapavost površine implantata, interna ili eksterna veza implantata i nadogradnje, uporaba nadogradnji s manjim promjerom od odgovarajućih implantata (promjena platforme) te mnogi drugi
- postupci liječenja, kao što su često odvajanje i ponovno postavljanje nadogradnje, upotreba augmentacijskih postupaka, vrsta restauracije, stručnost terapeuta i mogućnost čišćenja periimplantatnih tkiva može značajno utjecati na gubitak alveolarne kosti
- stanje tvrdih i mekih tkiva, kao što su debljina mekih tkiva oko implantata, debljina bukalne kosti te gustoća i kvaliteta kosti
- prisutnost stranog tijela, obično ostataka cementa nakon postavljanja suprastrukture, vjerojatno je jedan od glavnih uzroka jatrogenog periimplantitisa (31).

Uklanjanje jednog čimbenika, prema tome, neće nužno dovesti do zacjeljivanja i prevencije bolesti. Mnogi bi čimbenici mogli igrati ulogu u razvoju periimplantatnih bolesti te je gotovo nemoguće odrediti točnu etiologiju bolesti. Kao posljedica toga, ishod terapije periimplantitisa može ovisiti o upravljanju s nekoliko potencijalnih čimbenika rizika (28).

4. ZAKLJUČAK

Pušenje predstavlja potencijalni čimbenik rizika za razvoj periimplantatnih bolesti i smatra se relativnom kontraindikacijom za implantoprotetsku terapiju. Prije početka terapije od pacijenta je potrebno saznati podatke o navici pušenja koji uključuju trajanje i intenzitet pušenja. Pušače koji se podvrgavaju kirurškim zahvatima vezanim uz ugradnju dentalnih implantata treba poticati da prestanu pušiti, ističući kako pušenje može povećati vjerojatnost komplikacija i smanjiti uspješnost implantoprotetske terapije. Konačnu odluku o vrsti i tijeku terapije kod rizičnih skupina pacijenata donosi terapeut. Prije početka terapije neophodan je informirani pristanak pacijenta.

5. LITERATURA

1. Araujo MG, Lindhe J. Peri-implant health. J Periodontol. 2018;89(1):S249-56.

2. Albrektsson T, Johansson C. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. Eur Spine J. 2001;10(2):S96-101.

3. Albrektsson T, Wennerberg A. On osseointegration in relation to implant surfaces. Clin Implant Dent Relat Res. 2019;21(1):4-7.

4. Guglielmotti MB, Olmedo DG, Cabrini RL. Research on implants and osseointegration. Periodontol 2000. 2019;79(1):178-89.

5. Mavrogenis AF, Dimitriou R, Parvizi J, Babis GC. Biology of implant osseointegration. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2009;9(2):61-71.

6. Lee JWY, Bance ML. Physiology of osseointegration. Otolaryngol Clin North Am. 2019;52(2):231-42.

7. Bosshardt DD, Chappuis V, Buser D. Osseointegration of titanium, titanium alloy and zirconia dental implants: current knowledge and open questions. Periodontol 2000. 2017;73(1):22-40.

8. Liu Y, Rath B, Tingart M, Eschweiler J. Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review. J Biomed Mater Res A. 2020;108(3):470-84.

9. Sculean A, Gruber R, Bosshardt DD. Soft tissue wound healing around teeth and dental implants. J Clin Periodontol. 2014;41(15):S6-22.

10. Ivanovski S, Lee R. Comparison of peri-implant and periodontal marginal soft tissues in health and disease. Periodontol 2000. 2018;76(1):116-30.

11. Thoma DS, Mühlemann S, Jung RE. Critical soft-tissue dimensions with dental implants and treatment concepts. Periodontol 2000. 2014;66(1):106-18.

12. Berglundh T, Armitage G, Araujo MG, Avila-Ortiz G, Blanco J, Camargo PM, et al. Peri-implant diseases and conditions: Consensus report of workgroup 4 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(20):S286-91.

13. Lin GH, Madi IM. Soft-tissue conditions around dental implants: A literature review. Implant Dent. 2019;28(2):138-43.

14. Eggert FM, Levin L. Biology of teeth and implants: The external environment, biology of structures, and clinical aspects. Quintessence Int. 2018;49(4):301-12.

15. Jepsen S, Caton JG, Albandar JM, Bissada NF, Bouchard P, Cortellini P, et al. Periodontal manifestations of systemic diseases and developmental and acquired conditions: Consensus report of workgroup 3 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. J Clin Periodontol. 2018;45(20):S219-29.

16. Sahrmann P, Gilli F, Wiedemeier DB, Attin T, Schmidlin PR, Karygianni L. The microbiome of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. Microorganisms. 2020;8(5):661.

17. Padial-Molina M, Lopez-Martinez J, O´Valle F, Galindo-Moreno P. Microbial profiles and detection techniques in peri-implant diseases: A systematic review. J Oral Maxillofac Res. 2016;7(3):e10.

18. de Waal YCM, Winkel EG, Meijer HJA, Raghoebar GM, van Winkelhoff AJ. Differences in peri-implant microflora between fully and partially edentulous patients: A systematic review. J Periodontol. 2014;85(1):68-82.

19. Belibasakis GN, Charalampakis G, Bostanci N, Stadlinger N. Peri-implant infections of oral biofilm etiology. Adv Exp Med Biol. 2015;830:69-84.

20. Heitz-Mayfield L, Teles RP, Lang NP. Peri-implant infections. In: Lang NP, Lindhe J, editors. Clinical periodontology and implant dentistry. Vol. 1. 6th ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd.; 2015. p. 222-37.

21. Johansson K, Jimbo R, Östlund P, Tranæus S, Becktor JP. Effects of bacterial contamination on dental implants during surgery: A systematic review. Implant Dent. 2017;26(5):778-89.

22. Tallarico M, Canullo L, Caneva M, Özcan M. Microbial colonization at the implant-abutment interface and its possible influence on periimplantitis: A systematic review and meta-analysis. J Prosthodont Res. 2017;61(3):233-41.

23. Rakic M, Grusovin MG, Canullo L. The microbiologic profile associated with peri-implantitis in humans: A systematic review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2016;31(2):359-68.

24. Retamal-Valdes B, Formiga MDC, Almeida ML, Fritoli A, Figueiredo KA, Westphal M, et al. Does subgingival bacterial colonization differ between implants and teeth? A systematic review. Braz Oral Res. 2019;33(1):e064.

25. Pérez-Chaparro PJ, Duarte PM, Shibli JA, Montenegro S, Heluy SL, Figueiredo LC, et al. The current weight of evidence of the microbiologic profile associated with peri-implantitis: A systematic review. J Periodontol. 2016;87(11):1295-304.

26. Akram Z, Al-Aali KA, Alrabiah M, Alonaizan FA, Abduljabbar T, AlAhmari F, et al. Current weight of evidence of viruses associated with peri-implantitis and peri-implant health: A systematic review and meta-analysis. Rev Med Virol. 2019;29(3):e2042.

27. Dreyer H, Grischke J, Tiede C, Eberhard J, Schweitzer A, Toikkanen SE, et al. Epidemiology and risk factors of peri-implantitis: A systematic review. J Periodontal Res. 2018;53(5):657-81.

28. Renvert S, Quirynen M. Risk indicators for peri-implantitis: A narrative review. Clin Oral Implants Res. 2015;26(11):15-44.

29. Jepsen S, Berglundh T, Genco R, Aass AM, Demirel K, Derks J, et al. Primary prevention of peri-implantitis: Managing peri-implant mucositis. J Clin Periodontol. 2015;42(16):S152-7.

30. Schwarz F, Derks J, Monje A, Wang HL. Peri-implantitis. J Clin Periodontol. 2018;45(20):S246-66.

31. Cortellini S, Favril C, Nutte MD, Teughels W. Patient compliance as a risk factor for the outcome of implant treatment. Periodontol 2000. 2019;81(1):209-25.

32. Stacchi C, Berton F, Perinetti G, Frassetto A, Lombardi T, Khoury A, et al. Risk factors for peri-implantitis: Effect of history of periodontal disease and smoking habits: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Oral Maxillofac Res. 2016;7(3):e3.

33. Zangrando MS, Damante CA, Sant'Ana AC, de Rezende MLR, Greghi SL, Chambrone L. Long-term evaluation of periodontal parameters and implant outcomes in periodontally compromised patients: A systematic review. J Periodontol. 2015;86(2):201-21.

34. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Periodontitis, implant loss and peri-implantitis: A meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2015;26(4):e8-16.

35. Ferreira SD, Martins CC, Sergio AA, Vieira TR, Albuquerque BN, Cota LOM, et al. Periodontitis as a risk factor for peri-implantitis: Systematic review and meta-analysis of observational studies. J Dent. 2018;79:1-10.

36. Pranskunas M, Poskevicius L, Juodzbalys G, Kubilius R, Jimbo R. Influence of peri-implant soft tissue condition and plaque accumulation on peri-implantitis: A systematic review. J Oral Maxillofac Res. 2016;7(3):e2.

37. Lin CY, Chen Z, Pan WL, Wang HL. The effect of supportive care in preventing peri-implant diseases and implant loss: A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2019;30(8):714-24.

38. Monje A, Aranda L, Diaz KT, Alarcón MA, Bagramian RA, Wang HL, et al. Impact of maintenance therapy for the prevention of peri-implant diseases: A systematic review and meta-analysis. J Dent Res. 2016;95(4):372-9.

39. Naujokat H, Kunzendorf B, Wiltfang J. Dental implants and diabetes mellitus-a systematic review. Int J Implant Dent. 2016;2(1):5.

40. Monje A, Catena A, Borgnakke WS. Association between diabetes mellitus/hyperglycaemia and peri-implant diseases: Systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2017;44(6):636-48.

41. Turri A, Rossetti PHO, Canullo L, Grusovin MG, Dahlin C. Prevalence of peri-implantitis in medically compromised patients and smokers: A systematic review. Int J Oral Maxillofac Implants. 2016;31(1):111-8.

42. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Smoking and the risk of peri-implantitis: A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2015;26(4):e62-7.

43. Heitz-Mayfield LJA, Salvi GE. Peri-implant mucositis. J Periodontol. 2018;89(1):S257-66.

44. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018;45(20):S1-8.

45. Heitz-Mayfield LJA. Peri-implant diseases: Diagnosis and risk indicators. J Clin Periodontol. 2008;35(8):292-304.

46. Renvert S, Persson GR, Pirih FQ, Camargo PM. Peri-implant health, peri-implant mucositis, and peri-implantitis: Case definitions and diagnostic considerations. J Periodontol. 2018;89(1):S304-12.

47. Carinci F, Romanos GE, Scapoli L. Molecular tools for preventing and improving diagnosis of peri-implant diseases. Periodontol 2000. 2019;81(1):41-7.

48. Coli P, Sennerby L. Is peri-implant probing causing over-diagnosis and over-treatment of dental implants?. J Clin Med. 2019;8(8):1123.

49. Heitz-Mayfield LJ, Aaboe M, Araujo M, Carrión JB, Cavalcanti R, Cionca N, et al. Group 4 ITI Consensus Report: Risks and biologic complications associated with implant dentistry. Clin Oral Implants Res. 2018;29(16):351-8.

50. Faot F, Nascimento GG, Bielemann AM, Campao TD, Leite FRM, Quirynen M. Can peri-implant crevicular fluid assist in the diagnosis of peri-implantitis?: A systematic review and meta-analysis. J Periodontol. 2015;86(5):631-45.

51. Salvi GE, Cosgarea R, Sculean A. Prevalence and mechanisms of peri-implant diseases. J Dent Res. 2017;96(1):31-7.

52. Froum SJ, de la Torre EG, Rosen PS. Peri-implant mucositis. Int J Periodontics Restorative Dent. 2019;39(2):e46-57.

53. Derks J, Tomasi C. Peri-implant health and disease: A systematic review of current epidemiology. J Clin Periodontol. 2015;42(16):S158-71.

54. Lee CT, Huang YW, Zhu L, Weltman R. Prevalences of peri-implantitis and peri-implant mucositis: Systematic review and meta-analysis. J Dent. 2017;62:1-12.

55. Renvert S, Polyzois I. Treatment of pathologic peri-implant pockets. Periodontol 2000. 2018;76(1):180-90.

56. Robertson K, Shahbazian T, MacLeod S. Treatment of peri-implantitis and the failing implant. Dent Clin North Am. 2015;59(2):329-43.

57. Wang WCW, Lagoudis M, Yeh CW, Paranhos KS. Management of peri-implantitis: A contemporary synopsis. Singapore Dent J. 2017;38:8-16.

58. Smeets R, Henningsen A, Jung O, Heiland M, Hammächer C, Stein JM. Definition, etiology, prevention and treatment of peri-implantitis - a review. Head Face Med. 2014;10:34.

59. Klinge B, Klinge A, Bertl K, Stavropoulos A. Peri-implant diseases. Eur J Oral Sci. 2018;126(1):88-94.

60. Figuero E, Graziani F, Sanz I, Herrera D, Sanz M. Management of peri-implant mucositis and peri-implantitis. Periodontol 2000. 2014;66(1):255-73.

61. Rokaya D, Srimaneepong V, Wisitrasameewon W, Humagain M, Thunyakitpisal P. Peri-implantitis update: Risk indicators, diagnosis, and treatment. Eur J Dent. 2020;14(4):672-82.

62. Pretzl B, Sälzer S, Ehmke B, Schlagenhauf U, Dannewitz B, Dommisch H, et al. Administration of systemic antibiotics during non-surgical periodontal therapy-a consensus report. Clin Oral Investig. 2019;23(7):3073-85.

63. Mizutani K, Aoki A, Coluzzi D, Yukna R, Wang CY, Pavlic V, et al. Lasers in minimally invasive periodontal and peri-implant therapy. Periodontol 2000. 2016;71(1):185-212.

64. Khoury F, Keeve PL, Ramanauskaite A, Schwarz F, Koo KT, Sculean A, et al. Surgical treatment of peri-implantitis: Consensus report of working group 4. Int Dent J. 2019;69(2):18-22.

65. Johnson GK, Guthmiller JM. The impact of cigarette smoking on periodontal disease and treatment. Periodontol 2000. 2007;44:178-94.

66. Kasat V, Ladda R. Smoking and dental implants. J Int Soc Prev Community Dent. 2012;2(2):38-41.

67. Johannsen A, Susin C, Gustafsson A. Smoking and inflammation: Evidence for a synergistic role in chronic disease. Periodontol 2000. 2014;64(1):111-26.

68. Sham ASK, Cheung LK, Jin LJ, Corbet EF. The effects of tobacco use on oral health. Hong Kong Med J. 2003;9(4):271-7.

69. Palmer RM, Wilson RF, Hasan AS, Scott DA. Mechanisms of action of environmental factors-tobacco smoking. J Clin Periodontol. 2005;32(6):180-95.

70. Ryder MI. The influence of smoking on host responses in periodontal infections. Periodontol 2000. 2007;43:267-77.

71. Sørensen LT. Wound healing and infection in surgery: The pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: A systematic review. Ann Surg. 2012;255(6):1069-79.

72. Javed F, Rahman I, Romanos GE. Tobacco-product usage as a risk factor for dental implants. Periodontol 2000. 2019;81(1):48-56.

73. Kinane DF, Chestnutt IG. Smoking and periodontal disease. Crit Rev Oral Biol Med. 2000;11(3):356-65.

74. Ryder MI, Couch ET, Chaffee BW. Personalized periodontal treatment for the tobacco- and alcohol-using patient. Periodontol 2000. 2018;78(1):30-46.

75. Jiang Y, Zhou X, Cheng L, Li M. The impact of smoking on subgingival microflora: From periodontal health to disease. Front Microbiol. 2020;11:66.

76. Hanioka T, Morita M, Yamamoto T, Inagaki K, Wang PL, Ito H, et al. Smoking and periodontal microorganisms. Jpn Dent Sci Rev. 2019;55(1):88-94.

77. Bergström J. Tobacco smoking and chronic destructive periodontal disease. Odontology. 2004;92(1):1-8.

78. Rivera-Hidalgo F. Smoking and periodontal disease. Periodontol 2000. 2003;32:50-8.

79. Johnson GK, Hill M. Cigarette smoking and the periodontal patient. J Periodontol. 2004;75(2):196-209.

80. Takamiya AS, Goiato MC, Filho HG. Effect of smoking on the survival of dental implants. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2014;158(4):650-3.

81. Shah FA, Sayardoust S, Omar O, Thomsen P, Palmquist A. Does smoking impair bone regeneration in the dental alveolar socket?. Calcif Tissue Int. 2019;105(6):619-29.

82. ArRejaie AS, Al-Aali KA, Alrabiah M, Vohra F, Mokeem SA, Basunbul G, et al. Proinflammatory cytokine levels and peri-implant parameters among cigarette smokers, individuals vaping electronic cigarettes, and non-smokers. J Periodontol. 2019;90(4):367-74.

83. Alqahtani F, Alqahtani M, Albaqawi AH, Al-Kheraif AA, Javed F. Comparison of cotinine levels in the peri-implant sulcular fluid among cigarette and waterpipe smokers, electronic-cigarette users, and nonsmokers. Clin Implant Dent Relat Res. 2019;21(4):702-7.

84. Al-Aali KA, AlHelal A, Alhamoudi N, Alhenaki AM, Javed F, Abduljabbar T. Assessment of advanced glycation end products in the peri-implant sulcular fluid among moderate cigarette-smokers and nonsmokers with peri-implantitis. Clin Implant Dent Relat Res. 2020;22(3):380-6.

85. Naseri R, Yaghini J, Feizi A. Levels of smoking and dental implants failure: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2020;47(4):518-28.

86. Chrcanovic BR, Albrektsson T, Wennerberg A. Smoking and dental implants: A systematic review and meta-analysis. J Dent. 2015;43(5):487-98.

87. de Oliveira-Neto OB, Barbosa FT, de Sousa-Rodrigues CF, de Lima FJC. Risk of bias assessment of systematic reviews regarding dental implant placement in smokers: An umbrella systematic review. J Prosthet Dent. 2018;120(2):198-203.

88. Hinode D, Tanabe S, Yokoyama M, Fujisawa K, Yamauchi E, Miyamoto Y. Influence of smoking on osseointegrated implant failure: A meta-analysis. Clin Oral Implants Res. 2006;17(4):473-8.

89. Strietzel FP, Reichart PA, Kale A, Kulkarni M, Wegner B, Küchler I. Smoking interferes with the prognosis of dental implant treatment: A systematic review and meta-analysis. J Clin Periodontol. 2007;34(6):523-44.

90. Moraschini V, Barboza EdSP. Success of dental implants in smokers and non-smokers: A systematic review and meta-analysis. Int J Oral Maxillofac Surg. 2016;45(2):205-15.

91. Chambrone L, Preshaw PM, Ferreira JD, Rodrigues JA, Cassoni A, Shibli JA. Effects of tobacco smoking on the survival rate of dental implants placed in areas of maxillary sinus floor augmentation: A systematic review. Clin Oral Implants Res. 2014;25(4):408-16.

92. Romandini M, Lima K, Pedrinaci I, Araoz A, Soldini MC, Sanz M. Prevalence and risk/protective indicators of peri-implant diseases: A university-representative cross-sectional study. Clin Oral Implants Res. 2021;32(1):112-22.

93. Windael S, Vervaeke S, Buyser SD, Bruyn HD, Collaert B. The long-term effect of smoking on 10 years' survival and success of dental implants: A prospective analysis of 453 implants in a non-university setting. J Clin Med. 2020;9(4):1056.

94. Alasqah MN, Alfawaz YF, Aldahiyan N, Vohra F, Alotaibi BM, Abduljabbar T. Longitudinal assessment of clinical and radiographic periimplant status around narrow and regular diameter implants placed in cigarette-smokers and nonsmokers. Clin Implant Dent Relat Res. 2019;21(5):910-5.

95. Nazeer J, Singh R, Suri P, Mouneshkumar CD, Bhardwaj S, Iqubal MA, et al. Evaluation of marginal bone loss around dental implants in cigarette smokers and nonsmokers: A comparative study. J Family Med Prim Care. 2020;9(2):729-34.

96. Boboeva O, Kwon TG, Kim JW, Lee ST, Choi SY. Comparing factors affecting dental-implant loss between age groups: A retrospective cohort study. Clin Implant Dent Relat Res. 2020;1–8.

97. Compton SM, Clark D, Chan S, Kuc I, Wubie BA, Levin L. Dental implants in the elderly population: A long-term follow-up. Int J Oral Maxillofac Implants. 2017;32(1):164-70.

98. Amerio E, Mainas G, Petrova D, Tarrida LG, Nart J, Monje A. Compliance with supportive periodontal/peri-implant therapy: A systematic review. J Clin Periodontol. 2020;47(1):81-100.

99. Delatola C, Adonogianaki E, Ioannidou E. Non-surgical and supportive periodontal therapy: Predictors of compliance. J Clin Periodontol. 2014;41(8):791-6.

100. Ramseier CA, Kobrehel S, Staub P, Sculean A, Lang NP, Salvi GE. Compliance of cigarette smokers with scheduled visits for supportive periodontal therapy. J Clin Periodontol. 2014;41(5):473-80.

101. Alexandridi F, Tsantila S, Pepelassi E. Smoking cessation and response to periodontal treatment. Aust Dent J. 2018;63(2):140-9.

102. Bain CA. Implant installation in the smoking patient. Periodontol 2000. 2003;33:185-93.

6. ŽIVOTOPIS

Tea Salaški rođena je 22. prosinca 1987. godine u Osijeku. U Valpovu je pohađala osnovnu školu i opću gimnaziju. Diplomirala je na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu 2014. godine. Godine 2018. upisuje poslijediplomski specijalistički studij Dentalna implantologija na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.