

Nove smjernice u antibiotskoj profilaksi kod postave dentalnih implantata

Kreč Potočki, Martina

Professional thesis / Završni specijalistički

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:132542>

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

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



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Martina Kreč Potočki

**NOVE SMJERNICE U ANTIBIOTSKOJ
PROFILAKSI KOD POSTAVE
DENTALNIH IMPLANTATA**

POS LIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za oralnu kirurgiju

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna implantologija

Mentor rada: prof. dr. sc. Irina Filipović Zore, Zavod za oralnu kirurgiju

Lektor hrvatskog jezika: Andrija Jurki, mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Stela Stojnić, prof. eng. jezika i njem. jezika i književnosti

Sastav povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. izv.prof.dr.sc. Anja Baraba, predsjednica
2. prof.dr.sc. Irina Filipović Zore, član
3. izv.prof.dr.sc. Marko Granić, član

Sastav povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. izv.prof.dr.sc. Anja Baraba, predsjednica
2. prof.dr.sc. Irina Filipović Zore, član
3. izv.prof.dr.sc. Marko Granić, član
4. prof.dr.sc. Mato Sušić, zamjena

Datum obrane rada: 19. Siječanj, 2024.

Rad sadrži: 41 stranicu

3 tablice

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 mentorici rada prof. dr. sc. Irini Filipović Zore na nesebičnoj pomoći, trudu i dostupnosti pri odabiru teme i pisanju ovog rada. Također zahvaljujem svojoj obitelji na razumijevanju i podršci tijekom poslijediplomskog studija i pisanja završnog rada.

Sažetak

NOVE SMJERNICE U ANTIBIOTSKOJ PROFILAKSI KOD POSTAVE DENTALNIH IMPLANTATA

Sve češće propisivanje antibiotika potaknulo je tijekom posljednjih desetak godina u mnogobrojnim znanstvenim krugovima polemiku o reviziji smjernica za antibiotsku profilaksu u dentalnoj medicini, i to jednako u medicinski kompromitiranih te zdravih pacijenata. Na sve češće propisivanje antibiotika snažno je utjecala i pandemija koronavirusa COVID-19. Takva situacija doprinijela je sve većoj rezistenciji bakterija na antibiotike čime se povećava i stopa smrtnosti oboljelih od sistemske infekcije odnosno sepse uzrokovane multirezistentnim patogenima. Američka udruga za srce (AHA) objavila je 2021. godine reviziju smjernica za antibiotsku profilaksu infektivnog endokarditisa, a posljednja revizija smjernica bila je 2007. U novoj reviziji smjernica nailazimo na mnogobrojne promjene u izboru antibiotika, odnosno napuštaju se određeni antibiotici zbog prevelikih komplikacija ili prevelike rezistencije. Također, mnogobrojni doktori dentalne medicine odlučuju se za antibiotsku suportivnu terapiju radi preveniranja neželjenih komplikacija pri postavi dentalnih implantata. Takva situacija navela je mnogobrojne znanstvenike na objavljivanje znanstvenih i preglednih radova te metaanaliza kako bi opovrgnuli teoriju neželjenih komplikacija i podučili doktore dentalne medicine u kojim situacijama, kojim pacijentima te u kojoj je dozi potrebno propisati antibiotsku profilaksu pri postavi dentalnih implantata, a sve u svrhu sprječavanja rastućeg trenda propisivanja antibiotika.

Ključne riječi: revizija smjernica; propisivanje antibiotika; rezistencija; dentalni implantati

Summary

NEW GUIDELINES IN ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS IN ORAL IMPLANT SURGERY

The increasingly frequent prescription of antibiotics over the last ten years has started a debate in numerous scientific circles about revising antibiotic prophylaxis guidelines in dental medicine, both in medically compromised as in healthy patients. The ever-increasing prescription of antibiotics was highly affected by the COVID-19 coronavirus pandemic. Such situation has contributed to the higher bacteria resistance to antibiotics, increasing the mortality rate of patients suffering from systemic infection or sepsis caused by multi resistant pathogens. In 2021, the American Heart Association (AHA) published a revision of the antibiotic prophylaxis guidelines for infective endocarditis. The previous revision of the guidelines was in 2007. The new, revised guidelines introduce numerous changes in the choice of antibiotics, replacing certain antibiotics due to excessive complications or excessive resistance. Likewise, when placing dental implants, many Doctors of Dental Medicine prescribe antibiotic supportive therapy to prevent unwanted complications. This situation has prompted numerous scientists to publish scientific papers, review articles, as well as conduct meta-analyses in order to disprove the theory of unwanted complications and advise Doctors of Dental Medicine in which situations, which patients and in which dosage it is necessary to prescribe antibiotic prophylaxis in dental implant surgery in order to prevent the further growing trend of prescribing antibiotics.

Keywords: revision of guidelines; prescription of antibiotics; resistance; dental implants

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. ANTIBAKTERIJSKI LIJEKOVI.....	3
2.1 Mehanizam djelovanja	5
2.2 Indikacije za upotrebu antibakterijskih lijekova.....	6
2.3 Antibakterijski lijekovi najčešće korišteni u dentalnoj medicini	7
2.3.1 β -laktami.....	7
2.3.2 Makrolidi.....	10
2.3.3 Azalidi	11
2.3.4 Linkozamidi	12
2.3.5 Metronidazol	13
2.4 Antibakterijski lijekovi najčešće korišteni u profilaksi	13
3. SMJERNICE ZA ANTIBIOTSKU PROFILAKSU.....	16
4. MEDICINSKA STANJA U KOJIMA JE POTREBNA PROFILAKSA (S VISOKIM RIZIKOM OD RAZVOJA INFEKCIJE).....	18
4.1 Pacijenti s visokim rizikom od nastanka infektivnog endokarditisa.....	19
4.2 Pacijenti s ugrađenim umjetnim zglobovima.....	21
4.3 Pacijenti s visokim rizikom od razvoja bakterijemije zbog smanjenog odgovora imunološkog sustava	21
4.4 Pacijenti s rizikom od pojave osteonekroze čeljusti	23
5. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRI POSTAVI DENTALNIH IMPLANTATA U ZDRAVIH PACIJENATA.....	25
6. RASPRAVA	28
7. ZAKLJUČAK	32
8. LITERATURA	34
9. ŽIVOTOPIS.....	40

Popis skraćenica

- AHA – eng. *American Heart Association*
hrv. Američka udruga za srce
- BSAC – eng. *British Society for Antimicrobial Chemotherapy*
hrv. Britansko društvo za antimikrobnu terapiju
- WHO – eng. *World Health Organization*
hrv. Svjetska zdravstvena organizacija
- DNA – eng. *Deoxyribonucleic acid*
hrv. deoksiribonukleinska kiselina
- RNA – eng. *Ribonucleic acid*
hrv. ribonukleinska kiselina
- IE – eng. *Infective endocarditis*
hrv. infektivni endokarditis
- i. m. – intramuskularno
- i. v. – intravenski
- PO – lat. *per os*
hrv. na usta (način uzimanja lijeka na usta, odnosno kroz usta gutanjem)
- MRSA – eng. *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*
hrv. meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus*
(zlatni stafilokok otporan na meticilin)
- IgE – hrv. imunoglobulin E
- NG – *Neisseria Gonorrhoeae*
- RR – lat. *Radix relictæ*
hrv. zaostali korijen
- ADA – eng. *American Dental Association*
hrv. Američka dentalna udruga
- PMNL – eng. *Polymorphonuclear leukocytes*
hrv. polimorfonuklearni leukocit
- MRONJ – eng. *Medication-related osteonecrosis of the jaw*
hrv. medikamentima uzrokovana osteonekroza čeljusti
- RCT – eng. *randomized controlled trial*
hrv. randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja

1. UVOD

Od ranih 1960-ih godina kada su Branemark i njegovi suradnici sa Sveučilišta u Göteborgu počeli razvijati novi implantat kojim su dokazali izravno sidrenje implantata u kosti (oseointegracija) započinje jedna od najvećih prekretnica u stomatologiji (1). Otkriće oseointegracije omogućilo je da zube koji nedostaju zamijenimo implantatima i na taj način poštujemo zdravo zubno tkivo. S povećanjem životnog standarda i produženjem životnog vijeka u prethodnih nekoliko godina sve se veći broj pacijenata odlučuje za takvu terapiju, a među njima su i pacijenti starije životne dobi koji boluju od različitih sistemskih bolesti, odnosno pacijenti s visokim rizikom od razvoja infekcije kojima je potrebna određena antibiotska profilaksa. S povećanjem životnog standarda i produženjem ljudskog životnog vijeka također dolazi do sve češćeg neracionalnog propisivanja antibiotika. U prethodnih nekoliko godina među znanstvenicima i liječnicima povećavala se zabrinutost zbog sve veće rezistencije bakterija na antibiotike. Takvi podatci potaknuli su svjetske zdravstvene organizacije kao što su Američka udruga za srce (AHA) ili Britansko društvo za antimikrobnu kemoterapiju (BSAC) na reviziju smjernica za profilaktičku primjenu antibiotika. Objavom Američke udruge za srce 2021. godine revidirane su prethodne smjernice iz 2007. Mnogi stomatolozi propisuju antibiotsku terapiju kako bi prevenirali neželjene komplikacije nakon ugradnje implantata. Zbog toga se u prethodnih nekoliko godina počelo raspravljati je li to zaista potrebno, odnosno je li dovoljna samo antibiotska profilaksa pri postavi dentalnih implantata u zdravih pacijenata.

Svrha je ovog rada prikazati nove smjernice za antibiotsku profilaksu iz 2021. godine te odgovoriti na pitanje kada je potrebno propisati jednokratnu antibiotsku profilaksu, osobito pri postavi dentalnih implantata. Smatra se da je upućenost doktora dentalne medicine u smjernice za antibiotsku profilaksu u Republici Hrvatskoj poražavajuća, odnosno da najveću upućenost u najnovije smjernice nalazimo među specijalistima te doktorima koji rade u sekundarnoj zdravstvenoj zaštiti. Također se smatra da su nam hitno potrebne dodatne edukacije, a najviše kontinuirana edukacija doktora dentalne medicine o smjernicama za antibiotsku profilaksu. Zbog sve dužeg ljudskog životnog vijeka upotreba profilakse jest u porastu, a nepoznavanje smjernica često dovodi do odbijanja liječenja takvih pacijenata ili dovođenja rizičnog pacijenta u opasnost (2).

2. ANTIBAKTERIJSKI LIJEKOVI

Jedno od najvažnijih dostignuća u medicini bilo je 1928. godine kad je Alexander Fleming opazio da su na kulturi stafilokoka u prisutnosti plijesni roda *Penicillium* određene bakterije podlegle lizi. Antibakterijska tvar koja je to uzrokovala nazvana je penicilinom. Narednih godina nastavljeno je istraživanje penicilina, a njegova upotreba u kliničkoj praksi započinje nakon 1940. godine kada je na miševima utvrđeno da terapija penicilinom dovodi do izlječenja od stafilokokne infekcije. Penicilin je tako postao najdragocjeniji antibiotik u terapiji bakterijskih infekcija (3). Samim time započinje novo doba u medicini – smrtnost uzrokovana bakterijskim infekcijama znatno se smanjila, a kvaliteta života nesagledivo se poboljšala. No danas, 80 godina nakon početka kliničke upotrebe penicilina, javljaju se posljedice dugotrajnog korištenja antibiotika, na primjer razvoj rezistentnih bakterija koje uspijevaju doskočiti mehanizmima djelovanja različitih prirodnih i sintetskih antibiotika (4). Česta, nekritična i nepotrebna primjena antibiotika dovela je do značajnog porasta rezistencije u posljednjih 40 godina, a posljedica razvoja rezistencije jest sve veći broj neuspjeha u liječenju teških zaraza. Ako ne dođe do promjena u propisivanju lijekova, procijenjeno je da će u budućnosti doći do sve većeg broja smrtnih ishoda zbog neizlječivih infekcija uzrokovanih multirezistentnim patogenima. Takvi podatci upućuju na ponavljanje povijesti od prije 100 godina te kraj jedne antibiotske ere (4). Ovakva predviđanja pokazuju kako doktori medicine te doktori dentalne medicine trebaju savjesno, racionalno i štedljivo propisivati antibiotike. Koliko smo daleko od racionalnog propisivanja lijekova u Republici Hrvatskoj govori studija Šutej i suradnika (2021.) gdje se navodi da je u razdoblju od 5 godina (2014. – 2018.), mjereno brojem propisanih recepata po osiguraniku godišnje, propisano 5,7 % više antibiotika nego u prethodnom razdoblju (5). Ukupna konzumacija antibiotika u Republici Hrvatskoj mjerena u dozama propisanim na 1000 stanovnika iznosi 23,5 doza dnevno, dakle veća je od europskog prosjeka koji iznosi 21,8. Ovi podatci vrijede za izvanbolničko propisivanje lijekova (5). Sve češćoj upotrebi antibiotika doprinijela je i izazovna 2020. godina kada započinje pandemija koronavirusa COVID-19. Koliko je navedena pandemija utjecala na dentalnu praksu i na propisivanje antibiotika od strane doktora dentalne medicine govori nacionalna studija Šutej i suradnika (Siječanjan, 2023.) (6). U studiji se navodi da je najveći porast propisivanja antibiotika bio u prvoj godini koronavirusa (2020.) te iznosi 3,5 % u odnosu na godinu prije. Godinu kasnije (2021.) zabilježen je porast od 2,4 % u odnosu na prvu godinu pandemije COVID-19 (6). Navedeni podatci ne začuđuju s obzirom na to da je došlo do promjena u vođenju dentalnih praksa nakon što je Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) proglasila pandemiju u ožujku 2020. godine. Tijekom sljedećih dvaju mjeseci doktori dentalne medicine po nalogu Hrvatske komore dentalne medicine pružali su usluge samo hitnim pacijentima (pulpitis, apsces,

celulitis...), a neka od navedenih stanja zahtijevaju primjenu antibiotske terapije. Sama studija zaključuje također da je upotreba antibiotika korištena i kao alternativa uobičajenim dentalnim tretmanima kako bi se smanjilo stvaranje aerosola. Tako je tijekom pandemije COVID-19 najviše zabilježeno propisivanje antibiotika širokog spektra čime se već otprije prati trend pojačanog rasta propisivanja recepata, a samim time doprinosi i sve većoj rezistenciji bakterija na antibiotike. Antibiotici ne bi smjeli biti zamjena za stomatološke postupke i zbog toga je potrebno kontinuirano praćenje putem nacionalnih studija. Jednako je potrebno kontinuirano educirati i pacijente da antibiotik nije lijek protiv bolova. Dugoročni je cilj, uz edukaciju pacijenata, i edukacija stomatologa kako bi se zaustavio rastući trend. Propisivanje antibiotika mora ostati utemeljeno na dokazima da bi se održala njihova učinkovitost (6).

2.1 Mehanizam djelovanja

Na temelju načina na koji antibiotici djeluju na bakterijsku stanicu možemo ih podijeliti na baktericide koji izazivaju staničnu smrt bakterijske stanice i bakteriostatike koji inhibiraju daljnji rast bakterijske stanice (7). Granica između baktericida i bakteriostatika nije oštra. Neki su antibakterijski lijekovi u manjoj koncentraciji bakteriostatici, a u većoj koncentraciji baktericidi (3). Baktericidni lijekovi najčešće djeluju na principu inhibicije sinteze nukleinskih kiselina (deoksiribonukleinske (DNA), ribonukleinske (RNA)), inhibicije sinteze bjelančevina u bakterijama vezivanjem za određene podjedinice bakterijskih kromosoma te na principu inhibicije sinteze stanične stijenke ometanjem ugradnje peptidoglikanske mrežice. Na taj način stijenka ne može održavati osmotski gradijent te zato pukne (3). Mehanizam djelovanja najčešće korištenih antibakterijskih lijekova u dentalnoj medicini naveden je u Tablici 1.

Tablica 1. Mehanizam djelovanja najčešće korištenih antibiotika u dentalnoj medicini

mehanizam djelovanja	antibiotik
inhibicija stanične stijenke	B-laktami (penicilini, cefalosporini)
inhibicija sinteze bjelančevina	makrolidi (azitromicin, eritromicin, klaritromicin) klindamicin
inhibicija sinteze DNA	metronidazol

2.2 Indikacije za upotrebu antibakterijskih lijekova

Indikacije za upotrebu antibiotika u dentalnoj medicini jesu bakterijske infekcije koje prema mjestu nastanka dijelimo na odontogene, neodontogene i parodontne infekcije. Premda su sve bakterijske etiologije, indikacije za upotrebu antibiotičke terapije među njima znatno se razlikuju. Također je bitno znati da je antibiotička terapija u svim navedenim slučajima samo potporna terapija, a glavna je terapija mehaničko uklanjanje uzročnika. U slučaju odontogene infekcije mehanička terapija bila bi endodontsko liječenje zuba, a indikacije za pomoćnu antibiotičku terapiju bile bi vidljivo širenje infekcije u okolne strukture, najčešće okolna meka tkiva, ili povišenje tjelesne temperature. U neodontogene infekcije spadaju infekcije kosti, temporomandibularnog zgloba, žlijezda slinovnica, mišića, itd.. Antibiotičku terapiju za navedena stanja određuje liječnik specijalist te je riječ uvijek o produženoj terapiji (8). Parodontne infekcije jesu infekcije koje su prvenstveno nastale zbog loše higijene pojedinca te dodatnog utjecaja pušenja, stresa i slabijeg imunološkog odgovora domaćina. Glavna terapija pri parodontnim infekcijama jest mehaničko čišćenje i poliranje korjenova te uspostavljanje suradnje s pacijentom. Potporna antibiotička terapija pri parodontnim infekcijama ne smije postati praksa nego je indicirana samo pri teškim oblicima parodontitisa u mladih osoba ili ako pacijent ne odgovara na konvencionalne metode liječenja (8, 9).

Posebnu granu propisivanja antibiotika u dentalnoj medicini zauzima mjesto profilaktičkog propisivanja lijekova, o čemu ovaj rad najviše i govori. Antibiotičku profilaksu potrebno je propisati u slučajevima kada želimo prevenirati nastanak udaljenih sistemskih infekcija kao što

je infektivni endokarditis (IE) te ako želimo prevenirati lokalne komplikacije pri kirurškoj ugradnji dentalnih implantata ili augmentaciji kosti.

2.3 Antibakterijski lijekovi najčešće korišteni u dentalnoj medicini

U ovom će poglavlju biti opisani antibiotici najčešće korišteni u dentalnoj medicini, i to u svrhu liječenja odontogene upale, neodontogene upale i parodontnih bolesti te u profilaksi bakterijemije u medicinski kompromitiranih pacijenata.

2.3.1 β -laktami

Veliku skupinu antimikrobnih lijekova koji u svojoj strukturi imaju β -laktamski prsten nazivamo β -laktamima. U profilaksi su najčešće korišteni penicilini i cefalosporini (3). Oni su po mehanizmu djelovanja baktericidi, odnosno inhibiraju sintezu stanične stijenke.

Predstavnici su ove najveće i najčešće skupine antimikrobnih lijekova:

- prirodni penicilini (penicilin G i V)
- semisintetički penicilini (penicilini otporni na β -laktamazu i penicilini proširena spektra djelovanja)
- cefalosporini I. – V. generacije.

Penicilini G i V rjeđe se propisuju u dentalnoj medicini zbog uskog spektra djelovanja. Penicilin G se zbog slabe otpornosti na kiseli sadržaj želudca mora primjenjivati intramuskularno (i. m.) ili intravenski (i. v.), dok se penicilin V ili fenoksimetilpenicilin mogu primjenjivati i *per os*, zbog veće otpornosti na kiseline. Vrlo se brzo izlučuju putem bubrega te su u potpunosti nedjelotvorni pri stafilokoknim zarazama zbog velike osjetljivosti na β -laktamazu (3).

U dentalnoj medicini najčešće su primjenjivani penicilini proširena spektra djelovanja odnosno amoksicilin kao glavni predstavnik te skupine antibiotika. Primjenjuje se *per os* te se dobro apsorbira u tijelu. Amoksicilin bi uvijek trebao biti prvi izbor terapije u liječenju odontogenih infekcija te u profilaksi infektivnog endokarditisa te drugih medicinskih stanja. Ako pri liječenju odontogenih infekcija unutar 48 h ne dođe do poboljšanja simptoma, potrebno je propisati amoksicilin s klavulonskom kiselinom koji je antibiotik šireg spektra. Klavulonska kiselina veže na sebe β -laktamazu te na taj način štiti penicilin od raspadanja (3,8).

Jedna od najvećih polemika vezanih za penicilinsku skupinu antibiotika vodi se oko njezinih nuspojava. Najteža nuspojava zasigurno je alergija na penicilin. Alergija na penicilin često se dijagnosticira rano u životu, a povijest bolesti alergije na penicilin bez provjere godinama postoji u medicinskom kartonu mnogih pacijenata. Često se alergija na penicilin temelji na iskustvima pacijenata koja su se možda dogodila u ranom djetinjstvu. Većina pacijenata koji imaju povijest alergije na penicilin nisu stvarno alergični na penicilin. Otprilike 10 % svih pacijenata nosi oznaku alergije na penicilin, ali prava je alergija poprilično rijetka. Smatra se da je samo 1 % populacije zapravo alergično na penicilin. Virusni osipi i zaraze male djece Epstein-Barrovim virusom izrazito su česti, a prethodi im jedan do dva dana visoke tjelesne temperature. Često u tim slučajevima doktori medicine propisuju antibiotik te osip koji izbije nakon propisivanja antibiotika povezuju s alergijom, a zapravo je virusne etiologije (10). Sve veća zabilježenost alergije na penicilin dovodi do upotrebe antibiotika širokog spektra koji povećavaju rizik od rezistencije, uključujući povećan rizik od bakterije zvane meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus* odnosno MRSA-e (koja je česta u pacijenata na bolničkom liječenju) te rizik od infekcije bakterijom *Clostridium difficile*, čime se dovodi pacijente u opasnost od neuspjeha liječenja i povećane smrtnosti (11).

Alergiju na penicilin dijelimo na dva tipa: rana ili imedijatna reakcija i kasna reakcija. Kada govorimo o ranoj reakciji na penicilin, riječ je o anafilaktičkom šoku koji je izrazito rijetka reakcija, a posredovan je imunoglobulinom E (IgE). Manifestira se na sistemskoj razini, odnosno zahvaća čitavo tijelo. Ona obuhvaća angioedem, difuzni eritem, hipotenziju, urtikarije, bronhospazam, srčanu aritmiju te nastaje odmah nakon primitka lijeka ili najkasnije 1 sat kasnije. Može obuhvaćati samo jedno od navedenih ili sva navedena stanja. Ovakva je reakcija opasna po život te je potrebna brza intervencija da ne bi nastupila smrt (12). Sva stanja koja nastupaju nakon prvog sata od aplikacije ne smatraju se po život opasnim stanjima. Kasna alergijska reakcija nastupa 72 sata nakon primjene penicilina i obuhvaća urtikarijske i eritematozne promjene, otekline zglobova te povišenu tjelesnu temperaturu. Kasna reakcija nije posredovana IgE kao rani tip reakcije te se ne može dokazati kutanim testom (13).

Doktori dentalne medicine u današnjici se susreću s podacima da je otprilike 10 % pacijenata alergično na penicilin. Pacijenti često navode da su im taj podatak rekli samo roditelji, a da sami nisu upoznati s navedenim stanjem i nisu sigurni u navedeno. Takve pacijente trebalo bi usmjeriti da naprave kutani test koji je u potpunosti siguran i dokazuje alergijsku reakciju posredovanu IgE, odnosno rani tip reakcije koja je po život opasno stanje (14). Na taj bi se način smanjilo propisivanje antibiotika širokog spektra koji izazivaju rezistenciju i jake nuspojave te tako opterećuju zdravstveni sustav. Penicilinska je skupina antibiotika i nakon 80-

ak godina još uvijek broj jedan u liječenju bakterijskih infekcija te se svim snagama trebamo potruditi da tako i ostane.

U skupinu β -laktamskih antibiotika spadaju i cefalosporini. To su antibiotici malo šireg spektra od penicilina, odnosno djeluju i na neke gram-negativne bakterije, a po mehanizmu djelovanja jednaki su penicilinu. Inhibiraju sintezu stanične stijenke te su na taj način baktericidni. Prema vremenu pojavljivanja dijelimo ih na četiri generacije. Prva generacija cefalosporina ima antibakterijski spektar djelovanja sličan penicilinima. U dentalnoj medicini najčešće se primjenjuje upravo ova prva generacija cefalosporina (3). Najčešće se koristi u profilaksi bakterijemije kao antibiotik širokog spektra ili profilaktički u poslijeoperacijskom razdoblju pri zahvatima koji se smatraju kontaminiranim (3, 8). Predstavnik prve generacije cefalosporina jest cefaleksin. Uz prvu generaciju cefalosporina u dentalnoj je medicini bitna i treća generacija koja uglavnom djeluje na gram-negativne mikroorganizme koji se u usnoj šupljini mogu naći pri odontogenim infekcijama i bolestima parodonta. Predstavnici treće generacije cefalosporina jesu cefiksim i ceftriakson koji se koriste pri alergiji na penicilin ili alergiji na metronidazol (8). Izlučuju se putem bubrega te se ne smiju propisivati pacijentima s bubrežnom insuficijencijom jer mogu uzrokovati nefrotoksičnost. Alergijske reakcije na cefalosporine izrazito su rijetke, a u alergičnih osoba mogu izazvati kožne promjene. U starijoj literaturi navodi se da je ukrižana preosjetljivost između penicilina i cefalosporina veća od 10 % te da se zbog sličnosti kemijske strukture odnosno postojanja β -laktamskog prstena osobama alergičnim na penicilin ne može propisivati cefalosporin kao zamjenski lijek za penicilin ili obrnuto (3, 15). Međutim, u novijoj literaturi i studijama postoji objašnjenje da zbog slične kemijske strukture penicilina i cefalosporina prve i druge generacije, odnosno zbog postojanja bočnog postraničnog lanca R1 s iste strane, postoji mogućnost za ukrižanom preosjetljivošću. Iz tog se razloga cefalosporini prve i druge generacije ne smiju propisivati pacijentima koji su imali anafilaktički šok na penicilin odnosno reakciju posredovanu IgE. Cefalosporini treće i četvrte generacije mogu se propisati pacijentima koji u svojoj anamnezi imaju zabilježen anafilaktički šok zbog toga što sadrže postranične lance R1 sa suprotne strane u odnosu na penicilin ili cefalosporine druge generacije. Sam se kutani test ovdje ne preporučuje zbog nepouzdanosti (15, 16).

2.3.2 Makrolidi

Makrolidi su skupina antibiotika koje čini višeečlani laktonski prsten na koji je vezano jedan ili više deoksi-šećera (3).

Najznačajniji su predstavnici ove skupine antibiotika:

- eritromicin
- klaritromicin.

Eritromicin se u dentalnoj medicini najčešće koristi kao zamjena u prisustvu alergije na amoksicilin. Djeluje na principu inhibicije sinteze bakterijskih proteina, a ovisno o koncentraciji može biti bakteriostatik ili baktericid. Spektar djelovanja eritromicina širi je od amoksicilina. Uz gram-pozitivne aerobe djeluje i na određene gram-negativne bakterije (3). U dentalnoj medicini indiciran je kao profilaksa infektivnog endokarditisa zbog dobrog djelovanja na streptokoke koji izazivaju infektivni endokarditis te je indiciran pri odontogenim infekcijama čiji su najčešći uzročnici gram-pozitivni koki. Međutim, poznato je da bakterije izrazito brzo razvijaju rezistenciju na eritromicin i ostale makrolidne antibiotike. Česte nuspojave kao što su želučani grčevi, mučnina i povraćanje također su razlozi zašto eritromicin nije najbolji izbor lijeka. Pri dugotrajnom uzimanja eritromicina može se pojaviti i kolestatički hepatitis koji se prekidom terapije povlači. U primjeni eritromicina doktori dentalne medicine moraju biti upoznati s kroničnom bolesti pacijenta, odnosno s lijekovima koje pacijent uzima svakodnevno. Eritromicin djeluje tako da ometa metabolizam jetre te time ometa izlučivanje lijekova kao što su lovastatin, varfarin, karbamazepin, ciklosporin, teofilin, terfenadin. Samim time dolazi do njihove povećane koncentracije u krvi što može izazvati i toksične učinke. Zbog negativnih nuspojava pri dugotrajnoj upotrebi i sve veće rezistencije bakterija na navedeni antibiotik, preporuka je radi profilakse IE propisati azitromicin ili klaritromicin kao jednokratnu dozu, a pri liječenju odontogenih upala propisati jedan od drugih lijekova sa sličnim spektrom djelovanja te paziti da pacijent ne uzima svakodnevno neke od gore navedenih lijekova (17).

Drugi najpoznatiji makrolidni antibiotik koji se koristi u dentalnoj medicini jest klaritromicin. Klaritromicin je antibiotik sličan eritromicinu te sličnog spektra djelovanja. Klaritromicin djeluje na gram-pozitivne i gram-negativne mikroorganizme te na neke anaerobe (18). Brzo se apsorbira iz gastrointestinalnog trakta te vrlo brzo dolazi do njegove biotransformacije koja omogućuje vršnu koncentraciju u serumu već unutar 3 sata od primjene (18). U tkivima postiže daleko veću koncentraciju nego u serumu, a dugo vrijeme polueliminacije omogućuje da se primjenjuje 2 puta dnevno, odnosno svakih 12 sati. Zbog dobrog prodiranja u kost klaritromicin

je u dentalnoj medicini indiciran pri liječenju odontogenih upala u pacijenata alergičnih na penicilin i/ili klindamicin (8).

2.3.3 Azalidi

Azalidi su skupina antibiotika sličnih makrolidima po kemijskoj strukturi, ali drugačijih farmakokinetičkih svojstava i šireg spektra djelovanja, pogotovo na gram-negativne mikroorganizme. Najpoznatiji i prvi azalidni antibiotik svakako je azitromicin. Azitromicin je antibiotik koji je stvoren 1981. godine u farmaceutskoj tvrtki Pliva, a poznatiji je pod zaštićenim imenom Sumamed® (19). Osobine azitromicina upućuju na to da se radi o jedinstvenom antibiotiku s jedinstvenim farmakokinetičkim svojstvima. Najznačajnije su mu osobine:

- jednostavno doziranje od svega 3 kapsule
- izvrsna učinkovitost protiv najčešćih uzročnika infekcija
- ciljano djelovanje na mjestu infekcije
- sigurnost primjene, vrlo dobra podnošljivost, sigurnost za djecu i trudnice (19).

Azitromicin je antibiotik koji postiže visoke koncentracije u tkivima, posebice u inficiranim tkivima, a zbog dugog vijeka polueliminacije zadržava se u njima dovoljno dugo u dovoljnoj koncentraciji. Primjena mu je kratka i jednostavna, odnosno 3 kapsule u 3 dana, svakih 24 sata (19).

Sve ove pozitivne karakteristike lijeka azitromicina, ali i drugih makrolida, uzrok su njegove široke upotrebe u zadnjih 30-ak godina. Takav tijek događaja doveo je do velike rezistencije bakterija na ovu vrstu antibiotika i nastanak multirezistentnih patogena (20). Koliko je ovo veliki problem govori nam metaanaliza iz 2022. godine u kojoj se ispitala rezistencija bakterije *Neisseria Gonorrhoeae* (NG) na azitromicin i eritromicin. U metaanalizu su uključene 134 studije objavljene na PubMed-u, Scopus-u i Embase-u u razdoblju od 1988. do 2021. Zaključeno je da je prevalencija rezistencije azitromicina na NG 6 %, a eritromicina 48 %. Preporuka WHO jest propisivanje zamjenskog antibiotika kako bi se spriječilo daljnji nastanak multirezistentnih sojeva (21).

Danas se Sumamed® najčešće koristi pri liječenju bolesnika s infekcijama dišnih putova i onih sa spolno prenosivim bolestima, ali pretežito u dvojnoj kombinaciji zbog rezistencije (3, 21). Njegova je primjena u dentalnoj medicini izrazito uska. Indikacija za upotrebu azitromicina u dentalnoj medicini jest antibiotska profilaksa infektivnog endokarditisa u slučaju alergije na

penicilin te generaliziranog parodontitisa u mladih ili ako pacijent ne reagira na konvencionalnu terapiju, a u svojoj anamnezi ima zabilježenu alergiju na penicilin (8).

2.3.4 Linkozamidi

Linkozamidi su skupina antibiotika sličnih makrolidima. Predstavnik ove skupine antibiotika jest antibiotik naziva klindamicin. Klindamicin je antibiotik sličan eritromicinu. Ima sličan spektar djelovanja, odnosno djeluje na većinu anaerobnih bakterija, a mehanizam djelovanja također mu je jednak eritromicinu. U manjim koncentracijama djeluje bakteriostatski, a u višim koncentracijama baktericidno (3). Najčešće se uzima *per os* te se iz gastrointestinalnog trakta apsorbira vrlo brzo, u krvi se veže za proteine plazme, te se dalje vrlo dobro raspoređuje po tijelu. Vrlo dobro prodire u kost te se zbog toga vrlo često koristi u dentalnoj medicini (3). Njegova primjena u dentalnoj medicini indicirana je u slučajevima odontogene upale, neodontogenih upala i kao jednokratna profilaksa u rizičnih pacijenata. U svim ovim slučajevima koristi se jedino u pacijenata sa zabilježenom alergijom na penicilinsku skupinu antibiotika (8). Međutim, u najnovijim smjernicama Američke udruge za srce (AHA) iz 2021. godine primjena klindamicina potpuno se napušta u dentalnoj medicini (22). Razlozi su takve odluke nuspojave izazvane primjenom tog lijeka. Najteža je nuspojava pseudomembranozni kolitis. To je teška bolest debelog crijeva koja može imati fatalne posljedice. Najčešće je povezana s infekcijom *Clostridium difficile*, ali može biti povezana i sa opstrukcijom, sepsom, uremijom te trovanjem teškim metalima. Karakteriziraju je povišena temperatura, dijareja, bolovi u truhu te specifični nalaz kolona, a to su povišeni plakovi žutobijele boje koji tvore pseudomembrane na mukoznim površinama debelog crijeva (23). Kao što je ranije navedeno, najčešći uzročnik pseudomembranoznog kolitisa jest infekcija *Clostridium difficile*, anaerobnom bakterijom s mogućnošću stvaranja toksina. Do infekcije kolona navedenom bakterijom dolazi zbog upotrebe antibiotika širokog spektra djelovanja. Za razliku od vremena kada je navedena bakterija kružila samo u bolničkom okruženju, danas je stečena u okolini što dovodi do sve većeg broja infekcija (23). Smatra se da je 15 % infekcija *Clostridium difficile* stečenih iz zajednice uzrokovano antibioticima koje su propisali doktori dentalne medicine (22). Također se navodi da čak i profilaktička upotreba klindamicina u jednoj dozi može uzrokovati pseudomembranozni kolitis te imati fatalne posljedice. Zbog toga upotreba antibiotika širokog spektra (klindamicin) nije preporučljiva, što je navedeno i u najnovijim smjernicama za antibiotsku profilaksu Američke udruge za srce (22). Suprotno smjernicama

Američke udruge za srce, u Europi još uvijek vrijede smjernice Europskog društva za kardiologiju iz 2015. godine gdje se navodi da se u profilaksi infektivnog endokarditisa pacijentima alergičnim na penicilin propisuje klindamicin u jednoj dozi (24).

2.3.5 Metronidazol

Metronidazol je antibiotik koji djeluje na anaerobne bakterije, a mehanizam djelovanja mu je baktericidan, odnosno djeluje tako da se veže za bakterijsku DNA i sprječava daljnju sintezu nukleinskih kiselina (3). Primjenjuje se oralno te se vrlo dobro apsorbira iz probavnog trakta. Vrlo se dobro raspodjeljuje po tkivima i ulazi u sve tkivne tekućine. Najčešće nuspojave s kojom se pacijenti susreću jesu gastrointestinalne smetnje kao što su mučnina i povraćanje (3). U dentalnoj medicini metronidazol se koristi pri liječenju parodontnih bolesti i kao potporna terapija pri odontogenim upalama. Kao profilaksa se koristi jedino u rizičnih pacijenata na antiresorptivnoj terapiji kako bi se spriječio nastanak osteonekroze čeljusti (8).

2.4 Antibakterijski lijekovi najčešće korišteni u profilaksi

Doktori dentalne medicine suočeni su s mnogobrojnim pitanjima u primjeni antibiotske profilakse. Jedno je od najvažnijih pitanje zbog kojih je medicinskih stanja potrebno propisati profilaksu te je li potrebna profilaksa pri određenim kirurškim zahvatima. Između ostalog, postavlja se i pitanje koja je vrsta antibiotika najbolja za pojedinog pacijenta, u kojoj dozi i kada ju je potrebno propisati. U prethodnom poglavlju opisani su najčešće korišteni antibiotici u dentalnoj medicini, od kojih se gotovo svi koriste u profilaksi bakterijemije. U ovom poglavlju bit će prikazano u kojoj dozi i koliko prije samog zahvata je potrebno propisati određeni antibiotik. Tablica 2. prikazuje nam aktualne smjernice hrvatskih autora objavljene 2022. godine. U poglavlju je navedena i revizija smjernica za antibiotsku profilaksu iz 2007. godine koju je objavila Američka udruga za srce 2021. godine (Tablica 3). AHA je 1997. godine prvi put objavila smjernice za antibiotsku profilaksu infektivnog endokarditisa, odnosno definirala rizične skupine pacijenata i dala upute za profilaksu IE. Prva revizija navedenih smjernica bila je 2007. godine, a posljednja revizija bila je 2021. godine te je navedena u Tablici 3.

Tablica 2. Antibiotici u profilaksi; Šutej, Peroš, Bašić, "Lijekovi u dentalnoj medicini", Naklada Slap, 2022., preuzeto s dopuštenjem izdavača

lijek	preporučene doze	klinička primjena
amoksicilin	2 g jednokratno 1 sat prije zahvata nakon oralne primjene, 30 minuta prije zahvata nakon i. v. primjene	u rizičnih pacijenata prije izvođenja zahvata na gingivi ili periapikalnom području ili pri prolasku/perforaciji kroz oralnu mukozu
klindamicin	600 mg jednokratno 1 sat prije zahvata pri oralnoj primjeni, 30 minuta prije zahvata pri i. v. primjeni	u slučaju alergije na penicilin u rizičnih pacijenata prije izvođenja zahvata na gingivi ili periapikalnom području ili pri prolasku/perforaciji kroz oralnu mukozu
cefaleksin	2 g jednokratno	u slučaju alergije na penicilin u rizičnih pacijenata prije izvođenja zahvata na gingivi ili periapikalnom području ili pri prolasku/perforaciji kroz oralnu mukozu
azitromicin	500 mg jednokratno	u slučaju alergije na penicilin u rizičnih pacijenata prije izvođenja zahvata na gingivi ili periapikalnom području ili pri prolasku/perforaciji kroz oralnu mukozu

Tablica 3. Antibiotiska profilaksa IE pri dentalnim zahvatima, AHA 2021. godine

lijek	doza	situacija
amoksicilin	2 g jednokratno oralno	
ampicilin	2 g jednokratno i. v. ili i. m.	
cefazolin (I. generacija cefalosporina)	1 g jednokratno i. v. ili i. m.	zabilježena alergija na penicilin
ceftriakson (III. generacija cefalosporina)	1 g jednokratno i. v. ili i. m.	zabilježena alergija na penicilin
cefaleksin (I. generacija cefalosporina)	2 g jednokratno oralno	zabilježena alergija na penicilin
azitromicin	500 mg jednokratno oralno	zabilježena alergija na penicilin
klaritromicin	500 mg jednokratno oralno	zabilježena alergija na penicilin
doksiciklin	100 mg jednokratno oralno	zabilježena alergija na penicilin

3. SMJERNICE ZA ANTIBIOTSKU PROFILAKSU

Postava dentalnih implantata kirurški je postupak kojim se nadoknađuje djelomična ili potpuna bezubost pacijenta ili nedostatak jednog zuba. Za ovu vrstu terapije ne odlučuju se samo zdravi pacijenti mlađe dobne skupine koji se najčešće susreću s gubitkom jednog zuba uslijed vertikalne frakture, nego se za postavu dentalnih implantata najčešće odlučuju pacijenti starije dobne skupine kojima je ponekad potrebna opsežna implantoprotetska terapija uslijed gubitka velikog broja zuba ili potpune bezubosti (4). Pacijenti starije dobne skupine u svojoj medicinskoj dokumentaciji navode različita medicinska stanja, a neka od njih zahtijevaju premedikaciju kako bi se spriječila bakterijemija. Postava dentalnih implantata kirurški je zahvat pri kojem dolazi do oštećenja gingive i oralne mukoze te je invazivni postupak pri kojem dolazi do rada na samoj kosti pacijenta (8). U slučajevima kada imamo opsežan oralno-kirurški zahvat potrebno je procijeniti je li nužno produžiti profilaksu ili ne. Pri manjim i relativno kratkotrajnim zahvatima dovoljna je jednokratna premedikacija. Međutim, u slučajevima opsežnih zahvata koji uključuju augmentaciju kosti, ekstrakcije te imedijatnu postavu implantata u pacijenata slabijeg zdravstvenog stanja potrebno je razmotriti o produživanju antibiotske terapije. Tada govorimo o podupirućoj ili suportivnoj terapiji koja sprječava nastanak suprainfekcije. Danas se također vode mnogobrojne polemike oko propisivanja antibiotske profilakse pri postavi dentalnih implantata u zdravih pacijenata. U kojim je slučajevima tada potrebna profilaksa i je li ona zaista potrebna bit će riječ u poglavlju Antibiotska profilaksa pri postavi dentalnih implantata u zdravih pacijenata.

**4. MEDICINSKA STANJA U KOJIMA JE POTREBNA PROFILAKSA (S
VISOKIM RIZIKOM OD RAZVOJA INFEKCIJE)**

Antibiotsku profilaksu potrebno je propisati:

- 1) pacijentima s visokim rizikom od nastanka infektivnog endokarditisa
- 2) pacijentima s ugrađenim umjetnim zglobovima
- 3) pacijentima s visokim rizikom od razvoja bakterijemije zbog smanjenog odgovora imunološkog sustava
- 4) pacijentima s rizikom od pojave osteonekroze čeljusti (8).

4.1 Pacijenti s visokim rizikom od nastanka infektivnog endokarditisa

Pacijenti s najvišim rizikom od nastanka infektivnog endokarditisa jesu pacijenti s različitim srčanim manama i bolestima, preciznije:

- 1) protetski srčani zalistci ili materijali:
 - prisutnost srčanog protetičkog zaliska
 - transkateterska implantacija protetskih zalistaka
 - popravak srčanih zalistaka s uređajima, uključujući anuloplastiku, prstenove ili kopče
 - pomoćni uređaji lijeve klijetke
- 2) preboljeli, recidivirajući ili rekurentni IE
- 3) kongenitalne bolesti srca:
 - nepopravljena cijanotična kongenitalna bolest srca, uključujući i palijativne šantove
 - urođena srčana mana popravljena protetskim materijalom ili uređajem (u prvih 6 mjeseci nakon zahvata, bio on kirurški ili transkateterski)
 - popravljena kongenitalna srčana mana sa zaostalim defektom na mjestu protetskog flastera ili uređaja odnosno u blizini takvog mjesta
 - kirurško ili transkatetersko postavljanje ventila plućne arterije
- 4) transplantirano srce s valvularnom insuficijencijom (22).

Antibiotska profilaksa za stomatološke zahvate nije indicirana pri postojanju:

- *pacemakera* ili sličnih elektroničkih uređaja
- uređaja za zatvaranje septalnog defekta kada se postigne potpuno zatvaranje
- koronarnih ili drugih vaskularnih stentova

- perifernih vaskularnih transplantata uključujući i kateter za hemodijalizu
- *vena cava* filtera (22).

Nove preporuke AHA za prevenciju IE obuhvaćaju nešto više medicinskih stanja od preporuka iz 2007. koje su obuhvaćale prisutnost umjetnih srčanih zalistaka, preboljeli IE, transplantirano srce s valvularnom insuficijencijom te kongenitalne srčane mane (25). Također, jedna od najvećih razlika između dviju preporuka jest napuštanje upotrebe klindamicina u jednokratnoj dozi za pacijente alergične na penicilin zbog toga što se navodi da i jednokratna upotreba klindamicina može biti fatalna, odnosno može uzrokovati pseudomembranozni kolitis uzrokovan bakterijom *Clostridium difficile* (22, 25).

Najčešći su uzročnici infektivnog endokarditisa viridans streptokoki, skupina bakterija koja se nalazi u usnoj šupljini i najčešće uzrokuje odontogeni IE (26, 27). To je skupina bakterija čija je rezistencija na antibiotike, prvenstveno amoksicilin, u porastu. Ovo najbolje opisuju pojedinačna studija iz 2016. godine (Khalil i suradnici) gdje je 33 zdravih pojedinaca bilo podvrgnuto antibiotskoj profilaksi od 2 g amoksicilina. Zabilježen je znatan pad streptokoka 2 dana od primjene profilakse, a na neke skupine streptokoka amoksicilin je djelovao i do 5 dana. Takvi podaci pokazuju da se koncentracija bakterija smanjuje u najrizičnijem periodu nakon poslijeoperacijskog zahvata, odnosno u prva 2 do 3 dana kada je rana najsvježija i kada može doći do bakterijemije. Također, zanimljiv podatak iz studije govori da je 21 % pacijenata pokazivalo rezistenciju viridans streptokoka na amoksicilin i prije primjene profilakse. Takvi podaci pokazuju koliko je rezistencija bakterija na amoksicilin visoka te je učinkovitost amoksicilina kao antibiotika prvog izbora u profilaksi dovedena u pitanje (26). Iz tog razloga vidimo da je prije svega potrebno raditi na poučavanju pacijenata dobroj oralnoj higijeni jer se dobrom oralnom higijenom smanjuje koncentracija loših bakterija, koje mogu i spontano izazvati bakterijemiju, u ustima. U Republici Hrvatskoj trenutno se susrećemo s izrazito lošom oralnom higijenom pacijenata. O tome nam govori i studija iz 2020. godine (Šutej i suradnici) gdje su ispitivani svi pacijenti oboljeli od IE u Republici Hrvatskoj od 2007. do 2017. godine. Zabilježeno je da u 91,2 % pacijenata nije zabilježen ni jedan stomatološki zahvat niti infekcija usne šupljine u posljednjih mjesec dana, što znači da je došlo do spontane bakterijemije kao uzročnika IE. Drugi zanimljiv podatak objavljen u istoj studiji jest to da je u 51,5 % pacijenata opisan loš oralni status (parodontoza, kariozni zubi te postojanje *Radix relict* (RR)). Taj podatak također moramo uzeti u obzir zato što dentalni status uopće nije opisan u velikog broja pacijenata, pa možemo smatrati da udio pacijenata lošeg oralnog statusa zapravo može biti još veći od 51,5 %. Zanimljiv je podatak i da 47,1 % pacijenata ne pati od srčane

bolesti i ne spada u kategorije za koje je poznato da povećavaju rizik od IE, nego 32,3 % pacijenata spada u skupinu niskog rizika za IE, a samo jedan pacijent ima stanje s najvišim rizikom od IE, a pri kojem nije bila propisana antibiotska profilaksa. Ovi podatci pokazuju da je spontana bakterijemija jedan od najčešćih uzročnika IE i da prvenstveno moramo raditi na promicanju oralne higijene kao najbitnijoj profilaksi IE (27).

Uz *Streptococcus viridans* kao glavnog uzročnika odontogenog IE, bitno je spomenuti i stafilokoke i enterokoke kao glavne uzročnike neodontogenog IE (27).

4.2 Pacijenti s ugrađenim umjetnim zglobovima

Američka dentalna udruga (ADA) izdala je 2015. godine smjernice za antibiotsku profilaksu u pacijenata s ugrađenim umjetnim zglobovima. Navodi se da je antibiotska profilaksa nepotrebna u prevenciji infekcije umjetnih zglobova pacijenata koji se podvrgavaju stomatološkim zahvatima. Savjetuju da je prije svega potrebno posavjetovati se s pacijentovim ortopedom koji će, ovisno o zahvatu kojem se pacijent podvrgava, odlučiti je li potrebna antibiotska profilaksa i u kojoj dozi. Također, navedenu profilaksu tada propisuje sam ortoped. ADA je 2017. godine obnovila ove smjernice (28).

4.3 Pacijenti s visokim rizikom od razvoja bakterijemije zbog smanjenog odgovora imunološkog sustava

Ova skupina imunokompromitiranih pacijenata obuhvaća sljedeća stanja:

- nekontrolirana šećerna bolest

U pacijenata koji boluju od nekontrolirane šećerne bolesti često u usnoj šupljini nalazimo upalne bolesti parodonta kao što su gingivitis i parodontitis. Razlog nastanka jesu mikroangiopatije, odnosno promjene na malim krvnim žilama u kosti i sluznici usne šupljine. Sluznica krvnih žila postaje zadebljana, ali i propusnija, što dovodi do nastanka edema i krvarenja. Povišena koncentracija glukoze u krvi, odnosno hiperglikemija, potiče izlučivanje upalnih citokina iz krvi čime se dodatno pospješuje reakcija na plak u ustima, a povišena koncentracija glukoze u slini potiče nastanak karijesa i umnažanje bakterija. Sva ova stanja potiču smanjeni imunski odgovor, sporije zarastanje rana i povećan gubitak kosti, a stanje parodontitisa može pogoršati sistemsku upalu i inzulinsku rezistenciju (4).

Nekontrolirana šećerna bolest nije kontraindikacija za postavu dentalnog implantata, no povećava učestalost komplikacija.

- splenektomija
- kemoterapija, imunosupresivna terapija i radioterapija

Prije zahvata potrebno je u navedenih pacijenata provjeriti ukupan broj neutrofila i trombocita. Ukupan broj neutrofila mora biti između 1000 i 2000/mm³, a ukupan broj trombocita između 40,000 i 75,000/mm³. Ako su ove vrijednosti manje, potrebno je odgoditi zahvat (29).

- imunosupresija uzrokovana virusom HIV-a

Obuhvaća pacijente s imunosupresijom zbog AIDS sindroma, pri čemu dolazi do pada broja neutrofila i ukupnog broja polimorfonukleara. Neutropenija uzrokuje slabiju obranu mehanizma od mikroba te se tako povećava faktor rizika za bakterijsku infekciju. Antibiotička profilaksa potrebna je u pacijenata čiji je broj polimorfonuklearnih leukocita (PMNL) ispod 500 μl (30).

- transplantacija koštane srži i transplantacija organa

Zbog imunosupresivne terapije kojom se sprječava odbacivanje organa dolazi do smanjenog broja neutrofila čime su pacijenti izloženi bakterijskim infekcijama (31).

- dugotrajna terapija kortikosteroidima, terapija prednizolonom (32).
- autoimune bolesti (juvenilni artritis, reumatoidni artritis, sistemni *lupus erythematosus*)

Antibiotička profilaksa potrebna je u onih pacijenata koji uzimaju srednju ili visoku dozu prednizolona (> 7,5 mg) zbog veće sklonosti bakterijemiji (33).

4.4 Pacijenti s rizikom od pojave osteonekroze čeljusti

S povećanim rizikom od razvoja osteonekroze čeljusti možemo se susresti u:

- pacijenata koji su bili zračeni u području glave i vrata (8)

Postava dentalnih implantata u pacijenata koji su bili zračeni u području čeljusti još je uvijek kontroverzna. Smatra se da postoji mogućnost za uspješnu oseointegraciju ako zračenje nije bilo veće od 60 Gy. Preporuka je da se do postave dentalnog implantata čeka što duže, a minimalno 9 mjeseci (34). Antibiotiska profilaksa nije potrebna.

- pacijenata koji uzimaju antiangiogene lijekove

Antiangiogeni lijekovi kao što su sunitinibin, bevacizumab, sorafenib i sirolimus upotrebljavaju se za liječenje malignih bolesti te se tako učestalo kombiniraju s kemoterapijom i antiresorptivnim lijekovima, čime je opasnost od osteonekroze vrlo velika. Pacijenti koji su na takvoj vrsti terapije nisu indicirani za oralno kirurški zahvat, odnosno zahvat je potrebno odgoditi do ozdravljenja pacijenta (4,8).

- pacijenata koji uzimaju antiresorptivne lijekove (bisfosfonata i denosumabi)

Antiresorptivni lijekovi jesu lijekovi koji se koriste za liječenje osteoporoze, osteopenije, u slučaju malignih bolesti te u liječenju koštanih metastaza. Antiresorptivni lijekovi djeluju na razini osteoklasta tako da inhibiraju njihovo djelovanje i induciraju njihovu apoptozu zbog čega ne dolazi do pregradnje kosti. Isto tako, ne dolazi do procesa angiogeneze pa ne dolazi do stvaranja novih krvnih žila, opskrbe tkiva krvlju i zacjeljivanja rana. Sama klinička slika medikamentima uzrokovane osteonekroze čeljusti (MRONJ) jest ekspanzirana kost najčešće u području donje čeljusti, uz mogućnost prisutnosti crvenila, boli ili supuracije. U samom početku rana je asimptomatska, bez boli. Bol se može pojavljivati u kasnijem stadiju kada je zahvaćeno više od 2/3 kosti uz prisutnu fistulu, utrnulost ili postojanje oroantralne komunikacije (4). Antiresorptivne lijekove dijelimo na oralne i intravenske. Oralni antiresorptivni lijekovi uzimaju se zbog osteoporoze, osteopenije i drugih koštanih bolesti, dok se intravenski lijekovi uzimaju u liječenju koštanih malignih oboljenja. Na temelju indikacije i načina uzimanja lijeka slijedi podjela po profilu rizika. Razlikujemo:

- nizak profil rizika – indiciran u slučaju osteoporoze, način uzimanja je oralno ili i. v. svakih 12 mj.
- srednji profil rizika – indiciran u slučaju osteoporoze izazvane lijekovima pri liječenju tumora dojke ili prostate, način uzimanja i. v. svakih 6 mj.

- visok profil rizika – indiciran u slučaju multiplog mijeloma, koštanih metastaza, način uzimanja i. v. svakih 4 tj.; potpuna kontraindikacija za postavu dentalnih implantata (35).

MRONJ se dijagnosticira na osnovi kriterija:

- terapija antiresorptivnim lijekovima
- ekspanzirana kost duže od 8 tjedana
- pacijent nije zračen (4).

Prije postave dentalnih implantata potrebno je detaljno ispitati pacijenta o antiresorptivnoj terapiji. Pacijenti koji uzimaju i. v. terapiju zbog koštanih metastaza u potpunosti su kontraindicirani. Pacijenti koji uzimaju oralnu terapiju kraće od 4 godine bez dodatne terapije (kortikosteriodi, angiogenetski lijekovi) ne moraju prekidati terapiju. Pacijenti koji uzimaju terapiju duže od 4 godine ili kraće od 4 godine uz dodatnu terapiju trebaju prekinuti terapiju, odnosno uzeti „drug holiday“ od najmanje 3 mjeseca prije zahvata, pa do 3 mjeseca nakon zahvata. Takvim pacijentima potrebno je propisati antibiotsku profilaksu odnosno terapiju:

- amoksicilin 500 mg svakih 8 sati
- metronidazol 400 mg svakih 8 sati.

Terapiju je potrebno početi uzimati 3 dana prije zahvata uz ispiranje klorheksidinom i nastaviti terapiju do ukupno 14 dana (8, 36).

**5. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRI POSTAVI DENTALNIH IMPLANTATA
U ZDRAVIH PACIJENATA**

Postava dentalnih implantata kirurški je postupak čiji je cilj rehabilitacija bezubih dijelova čeljusti (37). Iako je u posljednjih nekoliko godina kirurški zahvat visoko standardiziran, postoji pitanje je li potrebno propisati antibiotsku profilaksu u primjeni dentalnih implantata u zdravih pacijenata kako bi se prevenirale poslijeoperacijske komplikacije nakon ugradnje implantata i time spriječilo odbacivanje (38). Da bi spriječili najtežu komplikaciju, mnogi doktori dentalne medicine odlučuju se za antibiotsku terapiju kao pomoćno sredstvo, čime se zanemaruje štetni učinak antibiotika i razvoj rezistencije (38). Prema prvim smjernicama pri postavi dentalnih implantata bila je propisana prijeoperacijska antibiotska terapija svakom pacijentu te se terapija nastavljala poslijeoperacijski za vrijeme cijeljenja rane (39). Danas, poznavajući sve loše strane čestog propisivanja antibiotika, takvu bi praksu bilo potrebno napustiti te je i sama postala kontroverzna. Isto tako, stopa uspješnosti implantacije nakon operacije vrlo je visoka, odnosno iznosi između 95 % i 99 %, a do ranog neuspjeha dolazi zbog pojave infekcije, traumatizirajućeg postupanja s kosti tijekom pripreme ležišta implantata, pojave mikropomaka tijekom cijeljenja zbog preranog opterećenja ili zbog nedostatka primarne stabilnosti (40, 41). Rana infekcija najčešće je povezana s bakterijskom kontaminacijom samog implantata pri umetanju implantata. Takve infekcije oko biomaterijala teško je liječiti i gotovo svi zaraženi implantati moraju se odstraniti. Hoće li doći do infekcije implantata pri zahvatu ovisi o stupnju sterilnosti pri izvođenju zahvata, čistoći usne šupljine te veličini kirurškog zahvata i vještini terapeuta (42). Znanstveni dokazi za upotrebu antibiotske profilakse prilično su ograničeni. Postoji nekoliko studija koje navode da se upotrebom antibiotske profilakse prije zahvata smanjuje stopa komplikacija za 2 % (40, 43). Smatra se da je antibiotska profilaksa uzeta 60 minuta prije zahvata indicirana u kompleksnim slučajevima kao što su postava više dentalnih implantata, nadogradnja kosti pri postavi dentalnih implantata, imedijatna implantacija s nadoknadom kosti ili bez nje ili nadoknadom mekih tkiva (40, 43, 44). Na taj se način pri velikim kirurškim zahvatima s nadoknadom koštanog tkiva sprječavaju poslijeoperacijske komplikacije (infekcije režnja, upalne dehiscencije rane) koje mogu dovesti do ekspozicije koštanog bloka te ih je potom potrebno ukloniti (41). Pri jednostavnoj nekomplciranoj postavi dentalnog implantata primjena se antibiotske profilakse ne preporučuje (40, 43, 44). Prije svake postave dentalnog implantata važnije je svakog pacijenta podučiti pravilnom održavanju oralne higijene i upozoriti na moguće komplikacije ako se navedene oralne higijene ne bude pridržavao. Isto tako, pušači imaju i do 140,2 % veći rizik od infekcije i odbacivanja implantata od pacijenata koji ne puše. Pušenje na negativan način djeluje na metabolizam kosti i osteogenezu tako da povećava krhkost kosti, a utječe i na angiogenezu, odnosno smanjuje se protok krvi kroz sluznicu usne šupljine kao i kroz kost (45). Svakom pacijentu potrebno je

predložiti prestanak pušenja barem 1 tjedan prije i do 2 mjeseca nakon implantacije, međutim taj vremenski period ovisi i o količini popušanih cigareta i o vremenskom periodu pušenja. Pacijenti koji puše više od 30 cigareta dnevno i duže od 10 godina imaju mnogo veći rizik od odbacivanja implantata. Njima je potrebno preporučiti da period nepušenja ipak bude duži radi ponovnog uspostavljanja angiogeneze i normalnog metabolizma kosti (46). Prestankom pušenja te pravilnom higijenom smanjuje se i broj mikroorganizama koji bi mogli uzrokovati poslijeoperacijske komplikacije, ali i perimplantitis oko oseintegriranog implantata. Sredstvo koje se pokazalo najučinkovitijim u smanjenju broja patogenih bakterija jest 0,12 % klorheksidin diglukonat. Klorheksidin djeluje na principu vezanja za staničnu stijenku bakterija pri čemu dolazi do njezine propusnosti i daljnje lize stanice. Ima izrazitu sposobnost vezanja za zube i ostala tkiva u usnoj šupljini pri čemu dolazi do njegovog sporog otpuštanja tijekom dužeg razdoblja bez gubitka potencije (47). Ispiranje klorheksidinom trebalo bi započeti nekoliko dana prije postave dentalnog implantata i nastaviti poslijeoperacijski do 7 dana nakon postave odnosno za vrijeme cijeljenja rane jer potiče zacjeljivanje i sprječava nakupljanje plaka. Na taj se način sprječava kontaminacija rane i poslijeoperacijske komplikacije nakon postave dentalnog implantata, a povećava se stopa uspješnosti implantata (48).

Antibiotik izbora pri postavi dentalnih implantata jest 2 g amoksicilina 60 minuta prije zahvata (49). Za pacijente alergične na penicilin antibiotik izbora još je uvijek klindamicin u jednokratnoj dozi od 600 mg, ali preporuka je napuštanje navedenog lijeka zbog nuspojava te primjena jednog od zamjenskih antibiotika navedenih u Tablici 3.

Za nadoknadu izgubljenog zuba ili više njih sve se češće odlučujemo za postavu dentalnog implantata. Dentalni implantati vrlo su uspješni, ali u nekim slučajevima može doći i do ranog odbacivanja. Najčešći uzrok rane infekcije jest kontaminacija dentalnog implantata tijekom postave odnosno nepridržavanje protokola o aseptičnim uvjetima rada. Ipak, rano odbacivanje češće je posljedica: pregrijavanja kosti pri osteotomiji, postave implantata s velikim zavrtnim momentom te prejakim pritiskom na kost, prisutnosti stranog tijela na površini implantata (zagađenje, ali ne mikrobiološko) ili stranog tijela u prepariranom ležištu (49). Je li antibiotska profilaksa pri postavi dentalnog implantata potrebna postalo je kontroverzno pitanje. U medicinski ugroženih pacijenata nema dvojbe oko upotrebe profilakse. Međutim, u zdravih pacijenata koji se odlučuju za postavu dentalnog implantata moramo postaviti pitanje je li profilaksa potrebna s obzirom na sve veću rezistenciju bakterija i moguće nuspojave.

U sustavnom pregledu (Esposito, 2013.) istraživano je koliki je utjecaj antibiotske profilakse u reduciranju infekcije i ranog odbacivanja. Uključene studije pretražene su na stranicama Medline, Embase, knjižnica Cochrane. Kriterijima odabira izdvojeno je 6 randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja (RCT) s praćenjem od najmanje tri mjeseca koja su uspoređivala primjenu antibiotske profilakse u različitim vremenskim periodima naspram pacijenata koji nisu primili antibiotik. Uključene su samo osobe koje se podvrgavaju ugradnji zubnih implantata. U 6 RCT-jeva uključeno je 1162 sudionika. Tri su ispitivanja uspoređivala 2 g prijeoperacijskog amoksicilina u odnosu na placebo (927 sudionika), jedno je uspoređivalo 3 g prijeoperacijskog amoksicilina u odnosu na placebo (55 sudionika), jedno je usporedilo 1 g prijeoperacijskog amoksicilina uz 500 mg četiri puta dnevno tijekom dvaju dana u odnosu na placebo (80 sudionika), a jedno je usporedilo četiri skupine: 1.) 2 g prijeoperacijskog amoksicilina; 2.) 2 g prijeoperacijskog amoksicilina uz 1 g dva puta dnevno tijekom sedam dana; 3.) 1 g poslijeoperacijskog amoksicilina dva puta dnevno tijekom sedam dana, i 4.) bez antibiotika (100 sudionika). Metaanaliza šest ispitivanja pokazala je statistički značajno veći broj sudionika koji su doživjeli odbacivanje implantata u skupini koja nije primala antibiotik, gdje je stopa iznosila 6 %. Na temelju ove metaanalize zaključujemo da jednokratna primjena 2 g prijeoperacijskog amoksicilina značajno smanjuje mogućnost neuspjeha zubnog implantata te bi trebala biti propisana za sve zahvate vezane uz postavu dentalnog implantata (42).

Novije studije (Milic, 2021.; Blatt, 2019.) zaključuju na temelju podataka da antibiotska profilaksa nije opravdana za postavu dentalnog implantata u zdravih pacijenata. Antibiotska profilaksa od 2 g amoksicilina preporučena je pri imedijatnoj postavi implantata u ekstrakcijsku alveolu s kroničnim periapikalnim procesom, velikim zahvatima s nadoknadom

koštanog tkiva, dugotrajnim zahvatima s postavom više dentalnih implantata te pri upotrebi *sinus-lift* tehnike s postavom dentalnih implantata.

U sustavnom pregledu (Milic, 2021.) studije su odabrane s pomoću mrežnih stranica Medline, knjižnica Cochrane, Embase i PubMed. Pretraga nije bila ograničena jezikom, nego su uključivane sve studije provedene na ljudima koje su sadržavale informacije o infekcijama nakon kirurškog zahvata objavljene nakon 2000. godine. Članci povezani s IE bili su isključeni. U pregled su uvrštene metaanalize, sustavni pregledi i randomizirana kontrolirana ispitivanja gdje su uključeni različiti antibiotski protokoli ili antibiotici. U pregled je uključeno ukupno 98 studija. Zahvati obuhvaćeni ovim pregledom bili su: liječenje zubnih apscesa, vađenje zuba, implantati, trauma, uklanjanje tumora, presađivanje kosti. Pregled je uključivao 19 studija vezanih uz postavu dentalnih implantata. Dokazi upućuju na zaključak da upotreba profilakse smanjuje rizik od gubitka implantata za do 2 %, te da upotreba profilakse nije potrebna pri ugradnji implantata u zdravih pacijenata (40).

Sustavni pregled (Blatt, 2019.) uključio je studije pretražene putem PubMed-a i Ovidija iz razdoblja između 2010. i 2018. godine. Ovaj sistemski pregled obuhvaća metaanalize, randomizirana klinička ispitivanja te retrospektivne studije na engleskom i njemačkom jeziku koje istražuju antibiotsku profilaksu u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji. Ukupno je u ovaj pregled uključeno 80 studija, a 5 od tih studija uključivalo je antibiotsku profilaksu pri postavi dentalnih implantata. U studiji nije utvrđeno da jednokratna antibiotska profilaksa može utjecati na poslijeoperacijsku infekciju, ali može utjecati na smanjenje poslijeoperacijske boli. U zaključku se navodi da u složenim slučajevima (imeditatna implantacija) postoji preporuka za jednokratnu antibiotsku profilaksu, ali ne i u slučajevima jednostavne implantacije u nekompromitiranih pacijenata (44).

Sustavni pregled i metaanaliza (Singh Gill, 2018.) uključuje studije pretražene putem registra Cochrane, centra Nacionalne zdravstvene službe Ujedinjenog Kraljevstva, Science Direct-a, PubMed-a i British Dental Journal-a, i to samo studije vezane uz ispitivanja antibiotske profilakse pri postavi dentalnih implantata ili vađenju zuba radi sprječavanja poslijeoperacijskih komplikacija. U pregled su uključena samo randomizirana klinička ispitivanja objavljena od 2000. do 2013. godine na engleskom jeziku. Nakon detaljne analize u studiju je uvršteno 7 randomiziranih kliničkih ispitivanja (RCT), a konačni pregled sastoji se od podataka ukupno 1368 pacijenata (657 pacijenata s ekstrakcijom i 711 s implantatima). Samo 3 studije istraživale su antibiotsku profilaksu pri postavi dentalnih implantata. Ova metaanaliza nije naišla na statistički značajne dokaze koji podržavaju upotrebu profilakse u smanjenju rizika od poslijeoperacijske infekcije. Omjer rizika od 0,43 za neuspjeh ugradnje

implantata implicira da profilaktički antibiotici vjerojatno smanjuju rizik od neuspjeha za 57 % na temelju 711 pacijenata. Antibiotici vjerojatno smanjuju rizik od poslijeoperacijskih komplikacija nakon postavljanja implantata za 26 %. Otprilike 33 pacijenata koji se podvrgavaju operaciji ugradnje dentalnog implantata trebalo bi primiti profilaksu kako bi se spriječilo odbacivanje jednog implantata (50).

Zaključak ove metaanalize, kao i triju ranije navedenih analiza, jest da nisu pronađeni statistički značajni dokazi koji podupiru rutinsku upotrebu profilaktičkih antibiotika radi smanjenja rizika od poslijeoperacijskih komplikacija nakon postave dentalnog implantata u normalnim uvjetima.

Upotreba antibiotske profilakse nedvojbeno je potrebna pri postavi dentalnih implantata u medicinski kompromitiranih pacijenata. Američka udruga za srce objavila je 2021. godine nove smjernice za antibiotsku profilaksu infektivnog endokarditisa. Najvažnija promjena u navedenim smjernicama jest napuštanje klindamicina kao antibiotika izbora u pacijenata alergičnih na penicilin. Razlozi takvog napuštanja jesu komplikacije koje značajno i financijski opterećuju zdravstveni sustav. Navodi se da i samo jedna doza klindamicina od 600 mg može uzrokovati pseudomembranozni kolitis, fatalnu komplikaciju uzrokovanu bakterijom *Clostridium difficile*. Umjesto jednokratne doze klindamicina preporuka je propisati jedan od zamjenskih lijekova kao što su cefalosporini III. generacije, azitromicin ili klaritromicin u jednokratnoj dozi. U novim smjernicama navedena su i neka nova medicinski kompromitirana stanja koja spadaju pod visok rizik od IE, a nisu bila uključena u smjernice iz 2007. godine.

Nasuprot postupanju pri medicinski kompromitiranim stanjima, upotreba antibiotske profilakse pri postavi dentalnih implantata u zdravih pacijenata jest dvojbena. U starijim smjernicama i preglednim radovima zaključeno je da je antibiotska terapija izrazito važna te da značajno smanjuje poslijeoperacijske komplikacije. Međutim, u najnovijim preglednim radovima i metaanalizama objavljenim tijekom posljednjih nekoliko godina nailazimo na potpuno suprotne podatke, stoga se zaključuje da pri postavi jednog dentalnog implantata u potpuno zdravih pacijenata nije potrebna antibiotska profilaksa. Navodi se da je antibiotska profilaksa potrebna pri postavi više dentalnih implantata ili imedijatnoj postavi, a pri opsežnim kirurškim zahvatima koji obuhvaćaju i nadoknadu kosti potrebna je i suportivna antibiotska terapija. Najbitnije je same pacijente educirati zadovoljavajućoj oralnoj higijeni kako bi prevenirali komplikacije. Upotrebom klorheksidin diglukonata nekoliko dana prije zahvata i za vrijeme cijeljenja rane smanjuje se koncentracija mikroorganizama u ustima, a prestankom pušenja potiče se obnova parodontnog tkiva. Za doktore dentalne medicine bitno je pridržavati se aseptičnih uvjeta rada i pratiti smjernice za implantološki sustav kojim se koriste kako bi postigli najvažnije, a to je sprječavanje pregrijavanja kosti i infekcije rane. Na taj će način poslijeoperacijske komplikacije biti svedene na minimum.

Upotreba antibiotika u posljednjih 30-ak godina u značajnom je porastu. Doktori medicine počeli su se susretati s posljedicama takvog rastućeg trenda. Sve veći broj umrlih zbog sustavnih infekcija uzrokovanih multirezistentnim patogenima potaknuo je znanstvene krugove na promjene dosadašnjih smjernica. Potrebna je daljnja edukacija doktora, a i samih pacijenata kako bi se spriječio negativan rastući trend i nastanak još veće rezistencije bakterija.

1. Lindhe J, Lang NP. Klinička parodontologija i dentalna implantologija. 4.izdanje. Zagreb: Nakladni zavod globus; 2004.
2. Šutej I, Par M, Lepur D, Peroš K, Pintarić H, Alajbeg I, Vuger L. Dentists practice and compliance with current guidelines of infective endocarditis prophylaxis- National survey study. *J Clin Exp Dent*. 2021;13(7):648-652.
3. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3.izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
4. Mravak Stipetić M, Sertić J, Jurišić Kvesić A. Opće zdravlje kroz oralno zdravlje- multidisciplinarni pristup. Zagreb: Hrvatska komora dentalne medicine; 2019.
5. Šutej I, Lepur D, Božić D, Pernarić K. Medication prescribing practices in croatian dental offices and their contribution to national consumption. *Int Dent J*. 2021;71(6):484-490.
6. Šutej I, Lepur D, Bašić K, Šimunović L, Peroš K. Changes in Medication Prescribing Due to COVID-19 in Dental Practice in Croatia- National Study. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(1):111.
7. Kohanski MA, Dwyer DJ, Collins JJ. How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol*. 2010;8(6):423–435.
8. Šutej I, Peroš K, Bašić K. Lijekovi u dentalnoj medicini. Jastrebarsko: Naklada slap; 2022.
9. Van Winkelhoff AJ, Winkel EG. Antibiotics in periodontics: right or wrong?. *J Periodontol*. 2009;80(10):1555-1558.
10. Trubiano JA, Adkinson NF, Phillips EJ. Penicillin Allergy Is Not Necessarily Forever. *JAMA*. 2017;318(1):82-83.
11. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and Management of Penicillin Allergy: A Review. *JAMA*. 2019;321(2):188-199.
12. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth, JW. The rational clinical examination. Is this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. *JAMA*. 2001;285(19):2498-2505.
13. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335–348.
14. Sullivan TJ, Wedner HJ, Shatz GS, Yecies LD, Parker CW. Skin testing to detect penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 1981;68(3):171–180.
15. Campagna, JD, Bond MC, Schabelman E, Hayes BD. The Use of Cephalosporins in Penicillin-allergic Patients: A Literature Review. *J Emerg Med*. 2012;42(5):612–620.

16. Bogas G, Mayorga C, Martín-Serrano Á, Fernández-Santamaría R, Jiménez-Sánchez IM, Ariza A, Barrionuevo E, Posadas T, Salas M, Fernández TD, Torres MJ, Montañez MI. Penicillin and cephalosporin cross-reactivity: role of side chain and synthetic cefadroxil epitopes. *Clin Transl Allergy*. 2020;10(1):57.
17. Moore PA. Dental therapeutic indications for the newer long-acting macrolide antibiotics. *J Am Dent Assoc*. 1999;130(9):1341-1343.
18. Peters DH, Clissold SP. Clarithromycin. *Drugs*. 1992;44(1):117–164.
19. Klinar I, Kolumbić Lakoš A, Kovačić D, Matrapazovski Kukuruzović M. Sumamed®30 godina – Kako je počela promocija PLIVINA originalnog antibiotika?. *Medicus*. 2018;27(2):223-230.
20. Mack I, Sharland M, Berkley JA, Klein N, Malhotra-Kumar S, Bielicki J. Antimicrobial resistance following Azithromycin mass drug administration: Potential surveillance strategies to assess public health impact. *Clin Infect Dis*. 2020;70(7):1501-1508.
21. Lu Z, Tadi DA, Fu J, Azizian K, Kouhsarif E. Global status of Azithromycin and Erythromycin Resistance Rates in *Neisseria gonorrhoeae*: A Systematic Review and Meta-analysis. *Yale J Biol Med*. 2022;95(4):465–478.
22. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, Couper DJ, Beaton A, Kilmartin C, Miro JM, Sable C, Jackson MA, Baddour LM; American Heart Association Young Hearts Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and the Council on Quality of Care and Outcomes Research. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143(20):963-978.
23. Farooq PD, Urrunaga NH, Tang DM, Rosenvinge EC. Pseudomembranous colitis. *Dis Mon*. 2015;61(5):181–206.
24. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2015;36(44):3075–3128.
25. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber

- M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation*. 2007;116(15):1736-1754.
26. Khalil D, Hultin M, Rashid MU, Lumd B. Oral microflora and selection of resistance after a single dose of amoxicilin. *Clin Microbiol Infect*. 2016;22(11):949.
27. Šutej I, Peroš K, Trkulja V, Rudež I, Barić D, Alajbeg I, Pintarić H, Stevanović R, Lepur D. The epidemiological and clinical features of odontogenic infective endocarditis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39:637–645.
28. Abt E, Hellstein J, Lockhart P, Mariotti A, Sollecito T, Truelove E, Armstrong S, Rossi S, Epstein J, Laudenschach J, Patton L, Paumier T, Weyant R. American Dental Association guidance for utilizing appropriate use criteria in the management of the care of patients with orthopedic implants undergoing dental procedures. *J Am Dent Assoc*. 2017;148(2):57–59.
29. Squire J, Gardner PJ, Moutsopoulos NM, Leiding JW. Antibiotic Prophylaxis for Dental Treatment in Patients with Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(3):819-823.
30. Shirlaw P, Chikte U, MacPhail L, Schmidt-Westhausen A, Croser D, Reichart P. Oral and dental care and treatment protocols for the management of HIV-infected patients. *Oral Dis*. 2002;8(2):136–143.
31. Horton LE, Haste NM, Taplitz RA. Rethinking Antimicrobial Prophylaxis in the Transplant Patient in the World of Emerging Resistant Organisms—Where Are We Today? *Curr Hematol Malig Rep*. 2018;13(1):59–67.
32. Shah NJ, Cook MR, Wu T, Lev-Ari S, Blackburn MJ, Serzan MT, Alaoui A, Ahn J, Atkins MB. The Risk of Opportunistic Infections and the Role of Antibiotic

- Prophylaxis in Patients on Checkpoint Inhibitors Requiring Steroids. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(7):800-807.
33. Yang SC, Lai YY, Huang MC, Tsai CS, Wang JL. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus.* 2018;27(11):1819–1827.
34. Wagner W, Esser E, Ostkamp K. Osseointegration of Dental Implants in Patients with and without Radiotherapy. *Acta Oncol.* 1998;37(7-8):693- 696.
35. Wolfart S. *Implanto-protetika koncept usmjeren na pacijenta.* Zagreb: Media ogled d.o.o.; 2015.
36. Campisi G, Mauceri R, Bertoldo F, Bettini G, Biasotto M, Colella G, Consolo U, Di Fede O, Favia G, Fusco V, Gabriele M, Lo Casto A, Lo Muzio L, Marcianò A, Mascitti M, Meleti M, Mignogna MD, Oteri G, Panzarella V, Romeo U, Santarelli A, Vescovi P, Marchetti C, Bedogni A. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *Int J Environ Res Public Health.* 2020;17(16):5998.
37. Branemark PI. Osseointegration and its experimental background. *J Prosthet Dent.* 1983;50(3):399–410.
38. Zhurakivska K, Russo LL, Muzio LL, Caponio VCA, Laino L, Arena C, Cirillo N, Troiano G. Antibiotic prophylaxis at the time of dental implant placement: a cost-effectiveness analysis. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1073.
39. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Brånemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg.* 1981;10(6):387–416.
40. Milic T, Raidoo P, Gebauer D. Antibiotic prophylaxis in oral and maxillofacial surgery: a systematic review. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2021;59(6):633-642.
41. Zuhr O, Hurzeler M. *Estetska, parodontna, plastična i implantološka kirurgija: Mikrokirurški koncept.* Zagreb: Media ogled d.o.o.; 2012.
42. Esposito M, Grusovin MG, Worthington HV. Interventions for replacing missing teeth: antibiotics at dental implant placement to prevent complications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7.
43. Lund B, Hultin M, Tranaeus S, Naimi-Akbar A, Klinge B. Complex systematic review - Perioperative antibiotics in conjunction with dental implant placement. *Clin Oral Implants Res.* 2015;26(11):1–14.
44. Blatt S, Al-Nawas B. A systematic review of latest evidence for antibiotic prophylaxis and therapy in oral and maxillofacial surgery. *Infection.* 2019;47(4):519-555.

45. Mustapha AD, Salame Z, Chrcanovic BR. Smoking and Dental Implants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):39.
46. Twito D, Sade P. The effect of cigarette smoking habits on the outcome of dental implant treatment. *PeerJ*. 2014;2:546.
47. Lambert PM, Morris HF, Ochi S. The Influence of 0.12% Chlorhexidine Digluconate Rinses on the Incidence of Infectious Complications and Implant Success. *J Oral Maxillofac Surg*. 1997;55(12):25–30.
48. Young MP, Korachi M, Carter DH, Worthington HV, McCord JF, Drucker DB. The effects of an immediately pre-surgical chlorhexidine oral rinse on the bacterial contaminants of bone debris collected during dental implant surgery. *Clin Oral Implants Res*. 2002;13(1):20–29.
49. Arduino PG, Tirone F, Schiorlin E, Esposito M. Single preoperative dose of prophylactic amoxicillin versus a 2-day postoperative course in dental implant surgery: A two-centre randomised controlled trial. *Eur J Oral Implantol*. 2015;8(2):143-149.
50. Singh Gill A, Morrissey H, Rahman A. A Systematic Review and Meta-Analysis Evaluating Antibiotic Prophylaxis in Dental Implants and Extraction Procedures. *Medicina (Kaunas)*. 2018;54(6):95.

9. ŽIVOTOPIS

Martina Kreč Potočki rođena je 14. ožujka 1993. godine u Varaždinu. Nakon završene osnovne škole upisuje smjer opće gimnazije u Prvoj gimnaziji Varaždin. Studij dentalne medicine upisuje na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu 2011. godine. Diplomirala je 2017. godine te se potom zapošljava u privatnoj praksi u Istri. 2020. godine zapošljava se u Ordinaciji dentalne medicine Dinko Motušić u Umagu gdje radi i danas. Kontinuirano se educira na stručnim skupovima iz područja interesa te redovito pohađa radne tečajeve radi daljnjeg napredovanja. Poslijediplomski specijalistički studij dentalne implantologije na Stomatološkom fakultetu u Zagrebu upisuje 2022. godine.