

Terapija bisfosfonatima kod pacijenata s parodontitisom

Župan, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2015

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:127:843365>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno-Bez prerađivanja 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Maja Župan

**TERAPIJA BISFOSFONATIMA KOD
PACIJENATA S PARODONTITISOM**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, srpanj 2015.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Voditelj rada : dr.sc. Ivan Puhar, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ana Pančićko, prof. hrvatskog jezika

Baureova 4, Zagreb 099/417 9712

Lektor engleskog jezika: Renata Keber, prof. engleskog jezika

Pustoseklina 12, Zagreb 091/578 3339

Rad sadrži: 42 stranice

4 tablice

13 slika

1 CD

Posebnu zahvalnost, u prvom redu, dugujem mentoru dr.sc. Ivanu Puharu na njegovom vodstvu i stručnim savjetima pri izradi ovog rada.

Hvala svim prijateljima i kolegama koji su dane provedene na fakultetu učinili ljepšima i zabavnijima.

Na kraju, najveću zahvalnost za svoje postignuće pripisujem roditeljima, bratu i zaručniku Davoru, čija me bezuvjetna podrška pratila tijekom čitavog studija.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA.....	3
3. PARODONTITIS.....	4
3.1. ETIOLOŠKI ČIMBENICI I KLASIFIKACIJA.....	4
3.2. KOŠTANE PROMJENE U PARODONTITISU	6
3.3. LIJEČENJE	9
4. BISFOSFONATI	11
4.1. STRUKTURA I PODJELA	11
4.2. MEHANIZAM DJELOVANJA	13
4.3. TOKSIČNOST I NUSPOJAVE	16
5. BISFOSFONATI U PARODONTOLOŠKOJ TERAPIJI	23
6. RASPRAVA	30
7. ZAKLJUČAK	32
8. SAŽETAK	33
9. SUMMARY	34
10. LITERATURA.....	35
11. ŽIVOTOPIS	42

1. UVOD

Danas je općeprihvaćeno da je parodontitis bolest multifaktorske etiologije, na čiji razvoj, progresiju i oblik kliničke slike uz parodontopatogenu floru kao primarni faktor rizika, sudjeluje čitav niz sekundarnih faktora rizika. Dakle, neosporna je uloga bakterija u nastanku bolesti, ali samo njihovo postojanje ne znači nužno razvoj parodontitisa. Pod određenim uvjetima ili okolišnim čimbenicima, patogena bakterijska flora nadilazi obranu imunološkog sustava što vodi do razvoja parodontitisa; bolesti koja je karakterizirana uglavnom resorpcijom alveolarne kosti, gubitkom pričvrsta i nastankom parodontnih džepova. Teži oblici bolesti koji mogu dovesti do gubitka zuba pronalaze se u 15-20 % odrasle populacije diljem svijeta (1,2).

Konvencionalnom parodontnom terapijom nastoji se reducirati upalnu reakciju, preventirati daljni gubitak kosti, smanjiti dubinu džepa te regenerirati alveolarnu kost u slučaju koštanog defekta. Sam uspjeh konvencionalne terapije uvelike ovisi o pacijentu, odnosno o prestanku za domaćina štetnih navika (pušenje) te poboljšanju oralne higijene. Pod pretpostavkom da imunološka obrana domaćina nije savršena, razvile su se nove terapijske mogućnosti utemeljene na konceptu modulacije domaćinove reakcije na bakterijsku agresiju. Kao jedni od modulirajućih lijekova predloženi su bisfosfonati (2).

Bisfosfonati su inhibitori koštane resorpcije sintetizirani krajem 19. stoljeća. To su derivati fosforne kiseline, s dokazanim inhibitorskim učinkom na resorpciju kosti tako da su danas najčešći izbor u liječenju osteoporoze; progresivne metaboličke bolesti kostiju. Osim osteoporoze, njihova je učinkovitost dokazana i u

terapiji mnogih drugih bolesti poput multiplog mijeloma, Pagetove bolesti, koštanih metastaza karcinoma prostate i dojke (3,4).

Njihova antiresorptivna svojstva temelje se na različitim mehanizmima. Čvrsto se vežu za hidroksiapatit čime sprečavaju njegovo otapanje, inhibiraju aktivaciju osteoklasta čime se smanjuje brzina koštane resorpcije te povećava diferencijacija osteoblasta, stanica odgovornih za odlaganje nove kosti (5).

Obzirom da postoje neosporni dokazi njihove učinkovitosti u bolestima u kojima je poremećen proces koštane pregradnje, načinjene su brojne studije na području parodontologije u nadi kako bi se tim istim mehanizmom mogao spriječiti gubitak alveolarne kosti. Doista, postoji velik broj dokumentiranih podataka koji upućuju na poboljšani terapijski ishod pri primjeni bisfosfonata, ali zbog nedostatka podataka o optimalnoj koncentraciji, kao i točno određenoj skupini ovih lijekova još uvijek nisu uvršteni u redovite terapijske postupke za liječenje parodontnih bolesti (2).

2. SVRHA RADA

Svrha je rada pregledom znanstvene literature utvrditi spoznaje o terapijskim mogućnostima bisfosfonata te naglasiti njihovu potencijalno važnu ulogu u liječenju parodontnih bolesti.

3. PARODONTITIS

3.1. Etiološki čimbenici i klasifikacija

U posljednjih 50 godina, od dana kada su Loe i suradnici prvi objavili da patogeni biofilm igra ključnu ulogu u nastanku bolesti, znanje o patogenezi parodontitisa nedvojbeno je poraslo. Još uvijek vrijedi koncept da same parodontopatogene bakterije uvijek mogu uzrokovati pojavu gingivitisa, ali ne nužno u svim slučajevima i parodontitis. Danas, na temelju brojnih istraživanja, možemo reći da je to bolest složene etiologije, odnosno uz parodontopatogenu floru na razvoj, progresiju i oblik kliničke slike sudjeluje cijeli niz faktora. Primarni etiološki faktor predstavljaju patogeni mikroorganizmi subgingivnog biofilma, ali su oblik i progresija bolesti uvelike određeni sekundarnim etiološkim faktorima vezanim za domaćina. Glavnim bakterijama, odnosno primarnim „faktorima rizika“, smatraju se bakterije *A.actinomycetemcomitans* te „crveni kompleks“ BANA hidrolizirajućih bakterija *P.gingivalis* (*Pg*), *T.forsythenesis* (*Tf*) i *T.denticola* (*Td*). Sekundarni „faktori rizika“ dijele se na promjenjive, uglavnom vezane za „nezdrav“ način života te nepromjenjive kao što su sindromi i opće bolesti (Tablica 1.) (1,2).

Tablica 1. Faktori rizika u nastanku parodontitisa. Preuzeto: (1)

PRIMARNI FAKTORI	SEKUNDARNI FAKTORI	
SPECIFIČNI PATOGENI PLAKA	PROMJENJIVI	NEPROMJENJIVI
	LOKALNI	genski defekti
	sistemske bolesti, pušenje, lijekovi, stres, odnos prema zdravlju, odgoj, okoliš, prehrana	IL-1 genski polimorfizam
	SISTEMSKI	etnička pripadnost
<i>A.actinomycetemcomitans</i>		spol
BANA kompleks (<i>Pg-Tf-Td</i>)	količina i sastav sline, disanje na usta, alergijski podražaji, okluzalna trauma, bruksizam, parafunkcije	dob

Parodontne se bolesti mogu podijeliti u osam glavnih tipova s pripadajućim podtipovima prema klasifikaciji donesenoj krajem 1999. godine za vrijeme svjetskog Workshopa za klasifikaciju parodontalnih bolesti i stanja u Illinoisu, SAD (Tablica 2.) (1).

Tablica br. 2. Parodontne bolesti tipovi - klasifikacija iz 1999. godine

Preuzeto: (1)

TIP	OPIS KLASIFIKACIJE PARODONTNIH BOLESTI IZ 1999.GODINE
I	gingivne bolesti
II	kronični parodontitis
III	agresivni parodontitis
IV	parodontitis kao manifestacija sistemskih bolesti
V	nekrotizirajuće parodontne bolesti
VI	parodontni apscesi
VII	parodontitis uz endodontske lezije
VII	razvojne i stečene anomalije i stanja

3.2. Koštane promjene u parodontitisu

Agensi koji potiču gubitak tkiva kod parodontitisa patogena su oralna flora te njihovi metaboličkih proizvodi (npr. lipopolisaharid LPS). Izazivaju upalnu reakciju koja dovodi do povećanog (dijelom smanjenog) oslobađanja citokina i medijatora poput interleukina - 1 β (IL-1 β), faktora tumorske nekroze α (TNF- α), interferona γ (IFN γ) te lokalnih faktora poput matriksne metaloproteinaze (MMP) i prostaglandina E_2 (PGE $_2$). Sekrecija ovih faktora djeluje na proces koštane pregradnje, pri čemu je pojačana resorpcija alveolarne kosti (1).

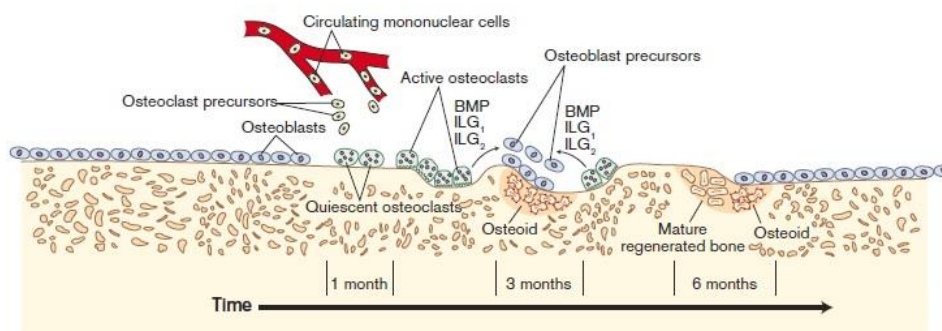
Kost je iznimno metabolički aktivno tkivo podložno neprestanom dinamičkom procesu remodeliranja. U samom procesu sudjeluju dvije vrste stanica- osteoklasti i osteoblasti, pa samim time razlikujemo i dva različita procesa– razgradnju postojećeg i odlaganje novog koštanog tkiva. Nastaje kao prilagodba kosti na svakodnevno mehaničko opterećenje (6).

Osteoklasti su velike, visoko specijalizirane stanice porijeklom iz multipotentne hematopoetske matične stanice. Odgovorne su za resorpciju u procesu remodeliranja kosti. Otpuštaju veliku količinu proteolitičkih i ostalih enzima u prostor između membrane i kosti čime uzrokuju otapanje minerala i nešto proteinskog matriksa. Njihova diferencijacija i aktivnost pod utjecajem su raznih hormona (paratireoidnog hormona, tiroidnih hormona, estrogena) i citokina (7).

Osteoblasti su stanice odgovorne za odlaganje koštanoga matriksa. Mezenhimskog su porijekla, a smješteni su na površini kosti i koštanim šupljinama. Odlazu novosintetizirani kolageni matriks (osteoid) koji se potom mineralizira. Kada se određeni broj osteoblasta obloži odloženim matriksom, smanjuje se njihova

metabolička aktivnost i diferenciraju se u osteocite. To su najbrojnije stanice koje sadržavaju receptore za razne hormone kao što su paratireoidni hormon i estrogen. Međusobno, kao i s površinskim stanicama, povezani su mrežom citoplazmatskih nastavaka koja čini jedan međustanični komunikacijski sustav (7).

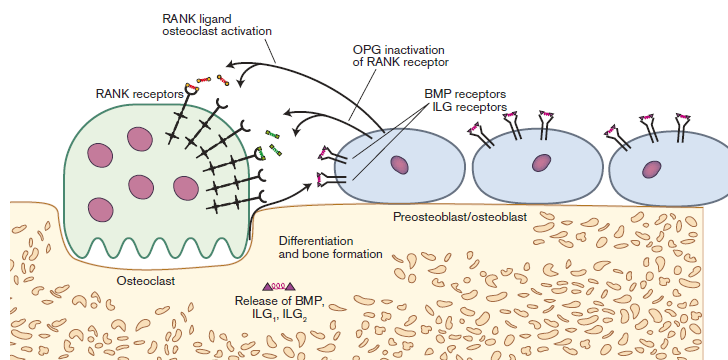
Koštana pregradnja odvija se tijekom cijeloga života, a jedan ciklus pregradnje prosječno traje 3-4 mjeseca. Oba procesa odvijaju se istodobno, a za zdravlje bolesnika, odnosno očuvanje koštane mase te normalne funkcije koštanog sustava, važno je da su uravnoteženi. Za to su nužni hormoni, ali i lokalni citokini, odnosno signali među koštanim stanicama (Slika 1.) (6,7).



Slika 1. Proces koštane pregradnje. Preuzeto: (8)

Za spregnutu regulaciju koštane pregradnje važan je RANK-RANKL-OPG sustav citokina (Slika 2.). RANKL (receptor activator of NF- κ B ligand) je transmembranski protein koji pripada u TNF superobitelj, a izražavaju ga osteoblasti i aktivirani limfociti T. Glavni je stimulator sazrijevanja osteoklasta. Sintetizira se u membrani u topljivom obliku osteoblastičnih, imunoloških te nekih zloćudnih tumorskih stanica. Veže se za receptor RANK (receptor activator of NF- κ B) na

prekursorima osteoklasta i dendritičkih stanica, stanica glatkih mišića te endotelних stanica. Vezanjem na receptor, aktivira unutarstanični signalni put posredovan proteinom TRAF6 (TNF-receptor-associated factor 6) preko kojega se aktivira NF- κ B i nekoliko MAPK (mitogen-activated protein kinase). Na taj način regulira diferencijaciju, aktivaciju i preživljavanje osteoklasta. OPG (osteoprotegerin) je topljivi receptor za RANKL, a luče ga osteoblasti. Blokira diferencijaciju osteoklasta iz prekursorskih stanica te time smanjuje resorpciju kosti. Regulira učinak RANKL-a. Ravnoteža između RANKL i OPG regulira osteoklastogenezu, a time i resorpciju kosti (6,7,8).



Slika 2. RANK-RANKL-OPG sustav citokina. Preuzeto: (8)

3.3.Liječenje

Trenutno na raspolaganju u liječenju parodontnih bolesti imamo čitav niz terapijskih mogućnosti, a sve one počivaju na načelima eliminacije upale i zaustavljanja napredovanja bolesti. Možemo reći da je prvi cilj liječenja prevencija parodontne bolesti, a drugi postojeći parodontitis po mogućnosti u potpunosti izliječiti u obliku *restitutio ad integrum* (1).

Terapija uvijek treba započeti edukacijom pacijenta, uputiti ga koji su rizični čimbenici za razvoj bolesti i pružiti smjernice za pravilno održavanje oralne higijene. Prva faza liječenja obuhvaća zatvoreno struganje i poliranje korijenova koje se označava kao konzervativno, a provodi se sa ciljem uklanjanja parodontopatogenih mikroorganizama te bolesnog, eventualno inficiranog tkiva. Sama mehanička terapija može se upotpuniti primjenom kemoterapeutika koji se primjenjuju lokalno ili sistemno kako bi reducirali, eliminirali i izmijenili sastav oralne mikrobne flore (1,9).

Parodontni kirurški zahvati uvijek su samo dio parodontnog liječenja te se primjenjuju u korektivnoj fazi liječenja, nakon temeljite evaluacije postignutih rezultata. Primarni cilj parodontne kirurgije odstranjivanje je infektivnog džepa, koje nije postignuto konzervativnim postupcima ili medikamentoznom terapijom. Sekundarni cilj predstavlja korekciju narušene koštane ili gingivne arhitekture. Izbor kirurškog zahvata ovisi o tipu, uznapredovalosti i proširenosti bolesti (1).

Razlikujemo:

1. Operacije režnja - otvoreni pristup

Odizanje režnja omogućava direktnu procjenu i obradu tkiva u području defekta

2. Resektivne kirurške metode

Obuhvaćaju zahvate mekih tkiva (gingivektomija i gingivoplastika), koštanih tkiva (ostetomija, osteoplastika) te zubnih tkiva (resekcija korijena, hemisekcija, odontoplastika)

3. Regenerativne kirurške metode

Predstavljaju postupke kao što su transplatati mekog tkiva, koštani transplatati, vođena regeneracija tkiva, primjena proteina maktriksa, faktora rasta i diferencijacije te kombinacije spomenutih metoda. U rekonstruktivne metode ubrajaju se vođena regeneracija kosti, augmentacija grebena i podizanje dna maksilarnog sinusa.

4. Parodontna plastična kirurgija

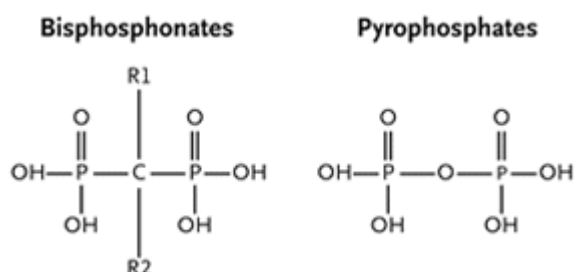
Najčešći postupci parodontne plastične kirurgije su korekcija gingivnih recesija i produljivanje kliničke krune zuba.

Kao alternativa spomenutim metodama kod složenih i uznapredovalih parodontitisa mora se razmotriti ekstrakcija i nadomještanje dentalnim implantatima (1,9).

4. BISFOSFONATI

4.1. Struktura i podjela

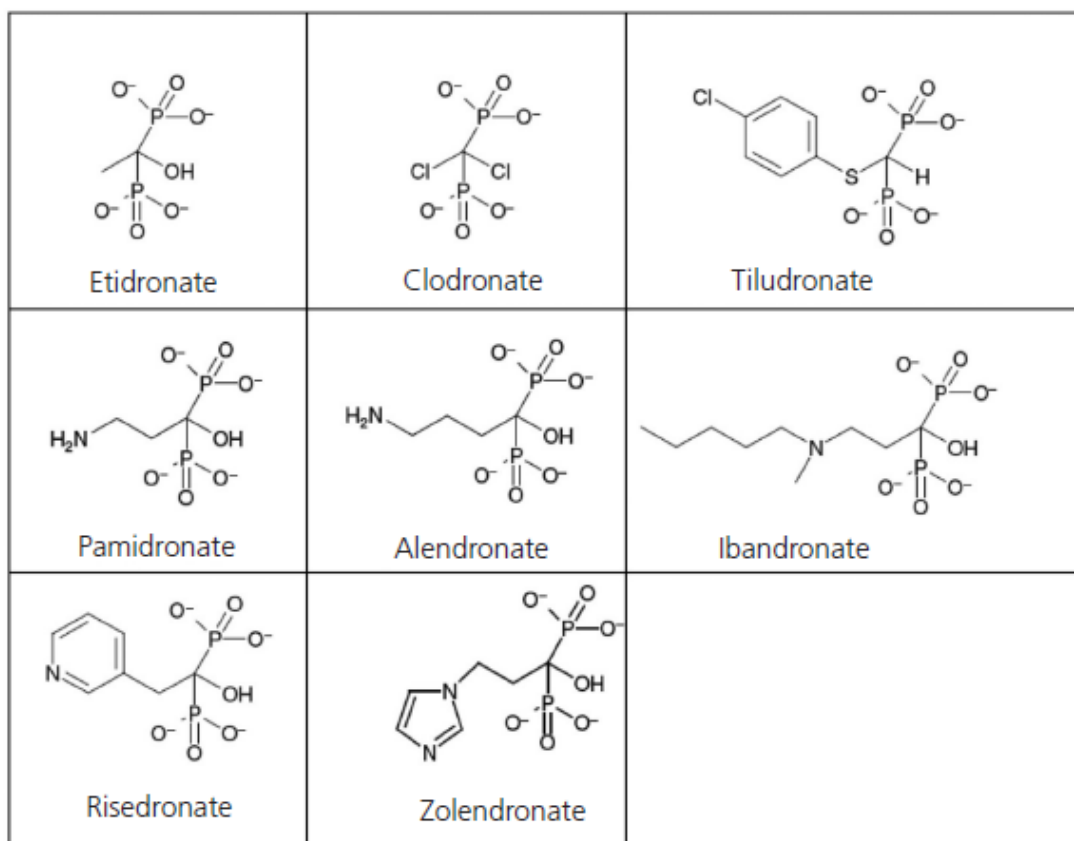
Prema kemijskoj građi, bisfosfonati su analozi anorganskog pirofosfata P-O-P u kojih je jedan atom kisika veze zamijenjen ugljikom P-C-P (Slika 3.). Kao posljedica takve strukture bisfosfonati posjeduju drugačija fizikalno-kemijska svojstva: rezistenciju na hidrolizu i djelovanje pirofosfataze te time postojanost u staničnom mediju (2,10).



Slika 3. Pirofosfat i opća struktura bifosfonata. Preuzeto: (11)

Obzirom na kemijski sastav, razlikuju se dvije glavne podskupine: *aminobisfosfonati* i *neaminobisfosfonati* (*alkilbisfosfonati*). Prema redoslijedu pojavljivanja na tržištu dijele se na tri generacije. *Prvu generaciju* čine neaminobisfosfonati, karakterizira ih kratki alkilni bočni lanac, a najvažniji predstavnici ove skupine koji su se do danas zadržali u kliničkoj primjeni su etidronat i klodronat. *Druga generacija* bisfosfonata uključuje aminobisfosfonate koji imaju terminalnu amino skupinu u pobočnom lancu. Svi bisfosfonati ove skupine nalaze se u kliničkoj primjeni, a najvažniji predstavnici su alendronat i pamidronat. *Treću generaciju* bisfosfonata također čine aminobisfosfonati, a atom

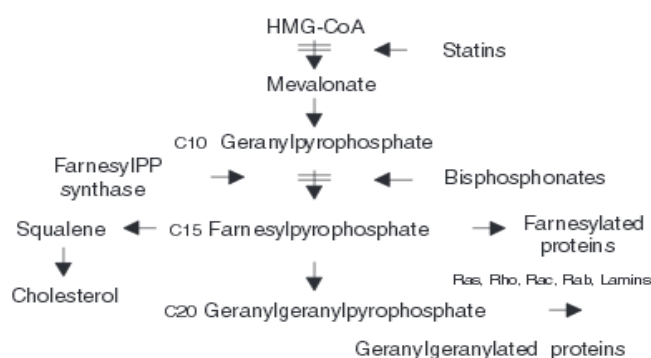
dušika se nalazi u heterocikličkom prstenu kao kod risedronata i zoledronata, ili u pobočnom lancu kao kod ibandronata (Slika 4.) (2,10).



Slika 4. Etidronatna, klodronatna, tiludronatna, pamidronatna, alendronatna, ibandronatna, risedronatna i zoledronatna kiselina. Preuzeto: (12)

4.2. Mehanizam djelovanja

Bisfosfonati utječu na koštanu pregradnju djelovanjem različitih mehanizama. Čvrsto se vežu za hidroksiapatit i sprečavaju njegovo otapanje, inhibiraju aktivaciju osteoklasta čime se smanjuje brzina koštane resorpcije te povećavaju diferencijaciju osteoblasta. Učinci bisfosfonata mogu se promatrati na tri razine: molekularnoj, tkivnoj i staničnoj. Na molekularnoj razini razlikujemo dva mehanizma. Starije generacije alkilnim postraničnim lancem koji ne sadrži dušik, metaboliziraju se u citotoksične ATP-bisfosfonatne analoge i tako modificiraju stanične funkcije. Bisfosfonati koji sadržavaju dušik inhibiraju enzime u biosintezi mevalonata. Iako potrebni za sintezu kolesterola, intermedijatori puta mevalonata, kao što je farnezilpirofosfat sintetaza (FPPS) i geranilgeranilpirofosfat potrebni su i za posttranslacijsku modifikaciju GTP-vezujućih proteina koji reguliraju staničnu proliferaciju, preživljavanje, promet kroz membranu i organizaciju citoskeleta (Slika 5.) (14).



Slika 5. Učinak neaminobisfosfonata u biosintezi mevalonata. Inhibicija FPPS-a.

Preuzeto: (13)

Navedeno uzrokuje promjene na staničnoj razini kao što su smanjenje osteoklastične aktivnosti, smanjeno oslobađanje citokina, povećanje osteoblastične diferencijacije i njihovog broja. Kumulativni učinak staničnih promjena dovodi do promjene na razini tkiva. To uključuje: smanjenje koštane pregradnje, smanjenje broja novih koštanih višestaničnih jedinica te povećanje koštane mase jer stvaranje kosti nadilazi resorpciju kosti (14).

Bisfosfonati danas predstavljaju zlatni standard u liječenju osteoporoze, ali indikaciju za njihovu primjenu predstavljaju i druga brojna stanja, točnije različite bolesti koštanog sustava. Primjenjuju se kod Pagetove bolesti, osteogenesis imperfekte, fibrozne displazije, primarnog hiperparatireoidizma, multiploga mijeloma, hiperkalcijemije povezane s malignom bolešću, koštanih metastaza povezanih s karcinomima kao što su karcinom dojke u žena te karcinom prostate u muškaraca (4).

Međutim, postoji razlika u njihovu uzimanju. Osteoporoza se liječi uobičajeno peroralnim uzimanjem bisfosfonata kroz duži period u malim dozama, dok se kod malignih i teških oboljenja oni apliciraju intravenski u mnogo višim dozama. Doziranje, način primjene, indikacije za primjenu registriranih bisfosfonata u Hrvatskoj prikazani su u Tablici 3. (15).

Peroralno, bisfosfonati se trebaju uzimati natašte, nakon noćnog gladovanja (barem 6 sati) i prije uzimanja prvog jutarnjeg obroka ili pića, uz punu čašu obične vode (180 do 240 ml) dok bolesnik stoji ili sjedi u uspravnom položaju. Tablete treba progutati cijele, ne žvakati, sisati ili zdrobiti tabletu zbog mogućeg nastanka ulceracije u ustima i ždrijelu. Nakon uzimanja pripravka pacijent ne smije konzumirati hranu najmanje sljedećih 30 minuta, ni leći sljedećih 60 minuta.

Nadomjesne pripravke (koji sadrže kalcij i ostale multivalentne katione kao što su aluminij, magnezij i željezo), kao i mineralnu vodu trebalo bi izbjegavati pri uzimanju jer mogu smanjiti apsorpciju bisfosfonata (16).

Tablica 3. Indikacije i način primjene registriranih bisfosfonata u Hrvatskoj.

Preuzeto: (15)

Generičko ime	Trgovačko ime®	Indikacije	Način primjene
alendronatna kiselina	Aldron	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.
	Aledox		
	Alendor		
	Forosa		
	Fosamax		
	Valora		
ibandronatna kiselina	Bondronat	osteoporoza	p.o.
		koštane metastaze karcinoma dojke	i.v.
	Bonnedra	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.
	Bonosta	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.
	Bonvivia		
	Ibandronat		
	Ibat		
	Osteonat		
risedronska kiselina	Actonel	M. Paget	p.o.
	Bonna	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.
	Risbon	M.paget	p.o.
	Risedronat	M.paget	p.o.
	Sedrone	M.paget	p.o.
pamidronatna kiselina	Aredia	hiperkalcemija zbog M.Paget	i.v.
	Pamitor	koštane metastaze i multipli mijelom, M. Paget	i.v.
	Aldron	M. Paget	p.o.
zoledronatna kiselina	Aclasta	postmenopauzalna osteoporoza, M.Paget	i.v.
	Zolacitor	postmenopauzalna osteoporoza	i.v.
	Zometa	postmenopauzalna osteoporoza	i.v.
alendronatna+kolekalciferol	Fosavance	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.
risedronska+kolekalciferol	Actonel Combi D	postmenopauzalna osteoporoza	p.o.

4.3. Toksičnost i nuspojave

Neželjeni učinci pojedinog bisfosfonata ovise o brojnim čimbenicima kao što su njegov kemijski sastav, način primjene, doza i vrijeme trajanje terapije. Ipak, tri su najčešće zabilježene nuspojave: poremećaji probavnog sustava, nefrotoksičnost i reakcija akutne faze. Gastrointestinalne tegobe (bol u abdomenu, mučnina, povraćanje, ezofagitis, gastrični ulkus, diareja) vezane su uglavnom za oralnu primjenu. Pri prvoj primjeni, intravenski primljeni bisfosfonati mogu izazvati čitav niz simptoma nalik gripi, kao što su subfebrilna temperatura ($37,8^{\circ}\text{C}$), leukocitoza, iscrpljenost, mialgija te koštana bol. Nadalje, brza intravenska primjena može djelovati nefrotoksično i izazvati akutnu nekrozu tubula. Ostale moguće nuspojave su hipokalcijemija, očne komplikacije (konjuktivitis, uveitis, skleritis), astma, eritem, flebitis te poremećaji središnjeg živčanog sustava (glavobolja, omaglica, parestezija, poremećaj okusa) (16,17).

Kao ozbiljna i iznimno teško lječiva komplikacija pri primjeni ovi snažnih antiresorptivnih lijekova javlja se osteonekroza čeljusti. Osteonekroza (poznata i pod nazivima aseptična, avaskularna, tj. ishemijska nekroza) definira se kao koštana smrt nastala radi privremenog ili trajnog poremećaja vaskularizacije kosti. Bez krvi, koštano tkivo odumire što u konačnici dovodi do urušavanja koštane strukture. Marx i suradnici 2003. godine su prvi objavili članak o posebnom obliku ostenekeoze vezanu za parenteralnu primjenu bisfosfonata, pa je ovaj oblik ostenekeoze čeljusti dobio naziv bisfosfonatima inducirana osteonekoza čeljusti (*eng. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw- **BRONJ***) (4).

Temeljeno na istraživanjima, predloženo je nekoliko hipoteza kojima se nastojao objasniti njezin nastanak te specifičnu lokalizaciju isključivo na čeljusti.

Pretpostavljeni patogeni procesi su: inhibicija osteoklastične resorpcije i pregradnje kosti, inhibicija angiogeneze, stalna mikrotrauma, oslabljena aktivnost imunološkog sustava, nedostatak vitamina D, toksičnost za meka tkiva te upala ili infekcija. Iako je točan patogeni mehanizam još uvijek predmet polemike među znanstvenicima, pregledom stručne literature može se reći da je riječ o multifaktorskoj etiologiji. Faktori rizika za nastanak BRONJ-a prikazani su na Slici 6. (18,19).



Slika 6. Rizični faktori za BRONJ. Preuzeto: (20)

BRONJ se u većini slučajeva dijagnosticira nakon nekog invazivnog zahvata u usnoj šupljini, npr. ekstrakcije zuba, pa se prvi simptomi kao bol, pokretljivost zuba, oteklina sluznice, eritem često pripisuju patološkom cijeljenju rane. Kasnije dolazi do ulceracije rane s eksponiranjem čeljusne kosti, a ukoliko dođe do sekundarne infekcije nekrotičnog područja razvija se intraoralna ili ekstraoralna fistula. U nekih su pacijenata uočene i patološke frakture čeljusti, a u svojoj najtežoj formi, BRONJ može izazvati značajan gubitak mandibule ili maksile (19,20).

Sumnja na BRONJ-a može postojati u pacijenta kod kojeg su prisutni sljedeći kriteriji:

1. Trenutno ili prijašnje liječenje bisfosfonatima,
2. Izložena kost s intraoralnom ili ekstraoralnom fistulom u maksilofacijalnoj regiji koja perzistira duže od osam tjedana te
3. Anamneza bez radioterapije u području maksilofacijalne regije (21).

Prema AAOM (*American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*) klasifikaciji, klinički se razlikuju četiri stadija bolesti.

STADIJ 0 Pacijenti bez kliničkih znakova nekrotične kosti, ali s prisutnim nespecifičnim radiografskim promjenama i simptomima (atipična zubobolja, tupa bol čeljusti s tendencijom širenja u temporomandibularni zglob, bol u sinusima).

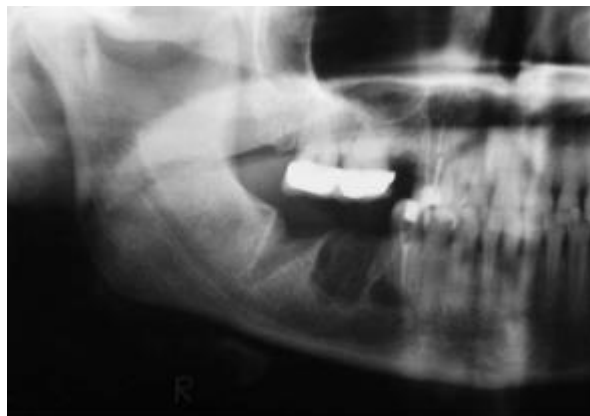
STADIJ 1 Izložena nekrotična kost ili fistula u asimptomatskih pacijenata bez znakova infekcije.

STADIJ 2 Izložena nekrotična kost ili fistula i prisutni evidentni znakovi infekcije (bol, crvenilo s ili bez purulentnog sadržaja) u simptomatskih pacijenata.

STADIJ 3 Izložena i nekrotična kost ili fistula. Prisutni bolovi i infekcija te dva ili više navedenih simptoma: patološka fraktura, oroantralna/oronazalna komunikacija, ekstraoralna fistula, širenje osteolitičnog procesa do donjeg ruba mandibule (21).



Slika 7. Izložena nekrotična kost u pacijenta koji je bio pod terapijom zoledronatom 23 mjeseca. Preuzeto: (22)



Slika 8. Izostanak cijeljenja rane nakon ekstrakcije kod pacijentice na bisfosfonatnoj terapiji. Preuzeto: (23)

Cilj je terapije kod pacijenta s BRONJ-om očuvati kvalitetu njihovog života na način da se kontrolira bol i sekundarne infekcije te prevenira širenje lezije i razvijanje novih nekrotičnih područja (21).

Tablica 4. Preporučeni terapijski postupci kod BRONJ-a. Preuzeto: (21)

RIZIČNA SKUPINA	pacijenti bez znakova nekrotične kosti koji su liječeni bisfosfonatima (per os ili intravenozno)	- terapija nije potrebna - edukacija pacijenta
STADIJ 0	- bez kliničkih znakova nekrotične kosti - prisutne nespecifične radiografske promjene i simptomi	sistemska terapija (antibiotici, analgetici)
STADIJ 1	izložena nekrotična kost ili fistula u asimptomatskih pacijenata bez znakova infekcije	- antibakterijske otopine za ispiranje usta - kvartalno kliničko praćenje - edukacija pacijenta - razmatranje o prekidu terapije
STADIJ 2	- izložena nekrotična kost ili fistula - evidentni znakovi infekcije (bol, crvenilo s ili bez purulentnog sadržaja)	- simptomatsko liječenje antibioticima - antibakterijske otopine za ispiranje usta - analgetici - površinsko uklanjanje debrisa kako bi se smanjila iritacija mekih tkiva
STADIJ 3	- izložena i nekrotična kost ili fistula - bolovi, infekcija - dva ili više navedenih simptoma: patološka fraktura oroantralna /oronazalna komunikacija, ekstraoralna fistula, širenje osteolitičnog procesa do donjeg ruba mandibule	- antibakterijske otopine za ispiranje usta - antibiotska terapija - analgetici - kirurška resekcija

Iako se u malom postotku može razviti spontano, kod većine oboljelih popratnu pojavu u obliku BRONJ-a uglavnom se veže za prethodni invazivni zahvat usnoj šupljini, tako da se možemo složiti da je najbolja terapija upravo prevencija (24).

Trenutno procijenjeni rizik za BRONJ, kod pacijenata na peroralnoj terapiji bisfosfonatima nakon ekstrakcije zuba iznosi 0,5 %, dok intravenska primjena nosi znatno veći rizik i iznosi 1.6-14.8 % (25,26).

Za pacijente kojima je indicirana terapija bisfosfonatima potrebna je potpuna stomatološka sanacija usne šupljine. Invazivni zahvati poput parodontne kirurgije i ekstrakcije zuba, moraju se obaviti najmanje mjesec dana prije početka terapije uz redovite preglede svaka 3 mjeseca. Za vrijeme terapije preporučuje se izbjegavati invazivne zahvate na čeljustima kad god je to moguće, a u slučaju da je zahvat neophodan treba se voditi određenim smjernicama: pažljivi operativni zahvati, primarno zatvaranje rane, preoperativna antibiotska profilaksa te prekid terapije bisfosfonatima na duži period (engl. drug holiday). Kod pacijenata koji su pod peroralnom terapijom bifosfonatima manje od četiri godine i nemaju kliničkih rizičnih čimbenika, nije potrebno odgađati planirane zahvate. Kod pacijenata koji su pod peroralnom terapijom bifosfonatima manje od četiri godine, ali su pod terapijom kortikosteroida, trebali bi prekinuti terapiju bifosfonatima dva mjeseca prije zahvata ako to njihovo tjelesno stanje dopušta. Pacijenti koji su pod terapijom oralnih bifosfonata duže od četiri godine bez pratećih steroidnih lijekova, trebali bi prekinuti terapiju dva mjeseca prije zahvata i nastaviti s istom tek kada se uspostavi koštano cijeljenje (21).

Prema AAOM, ugradnja dentalnih implantata kontraindicirana je kod pacijenata koji su pod parenteralnom terapijom bisfosfonata. Moguća je kod osoba

gdje se bisfosfonati primjenju peroralno i to kraće od četiri godine uz kortikosteroide ili duže od četiri godine, ali uz prekid terapije od najmanje dva mjeseca te njezin nastavak nakon zahvata (21).

5. BISFOSFONATI U PARODONTNOJ TERAPIJI

Pozitivne antiresorptivne osobine ovih lijekova (njihov visoki afinitet za kost, snažna inhibicija osteoklastične aktivnosti te pozitivan učinak na diferencijaciju osteoblasta) još su ranih devedesetih godina prošlog stoljeća pobudili povećani interes za primjenu u parodontnoj terapiji. Od tada, brojna znanstvena istraživanja na životinjama pokazala su visoku učinkovitost bisfosfonata u inhibiciji progresije eksperimentalno induciranog parodontitisa. Pozitivan učinak, kao što je dobitak alveolarne kosti, također je uočen u kliničkim ispitivanjima kod pacijenata oboljelih od parodontitisa. Najveći broj istraživanja kojima se proučavao učinak bisfosfonata u parodontnoj terapiji temelji se na određivanju njihovog učinka na kliničke parametre i koštanu resorpciju na eksperimentalnim životinjskim modelima (Slika 10.) (2).

Authors	BP used	Administration	Effect on bone resorption	Effect on periodontal healing
Goya et al (2006)	Olapadronate	Topical	↓ ABR ↓ OC maturation and number	↓ Periodontal ligament destruction
Buduneli et al (2005)	Alendronate	IV SA	↓ ABR	↑ Serum osteocalcin
Menezes et al (2005)	Alendronate	SC SA	↓ ABR	↓ PMN ↓ Bacteria
Buduneli et al (2004)	Alendronate	IV SA	↓ ABR	↓ Inflammatory mediators
Duarte et al (2004)	Alendronate	SC SA	↓ ABR	ND
Tani-Hshii et al (2003)	Icadronate	Oral SA	↓ ABR	↓ PMN migration ↓ Periodontal ligament destruction
Mitsuta et al (2002)	Chlodronate	Topical (subperiosteal palatal area)	↓ ABR ↓ OC maturation and numbers	ND
Alencar et al (2002)	Chlodronate	SC SA	↓ ABR ↓ OC numbers	↓ PMN
Shibutani et al (2001)	Pamidronate	IM SA	↓ ABR ↑ Bone density	ND
O'Uchi et al (1998)	YM175	Oral SA	↓ ABR	↓ Gingival index
Shoji et al (1995)	Risedronate	IV SA	↓ ABR ↓ OC maturation	ND
Reddy et al (1995)	Alendronate	Oral SA	↓ ABR ↑ Bone mass	No effect on clinical parameters (inflammation or plaque)
Weinreb et al (1994)	Alendronate	IV SA	↓ ABR	ND
Brunsvold et al (1992)	Alendronate	IV SA	↓ ABR ↑ Bone density	No effect on clinical parameters

ABR: alveolar bone resorption; IM: intramuscular; IV: intravenous; ND: not determined; OC: osteoclast; PMN: polymorphonuclear leucocytes; SA: systemic administration; SC: subcutaneous.

Slika 9 . Bisfosfonati u terapiji eksperimentalnog parodontitisa u životinja. U svim je studijima zapažen inhibitorski učinak na resorpciju alveolarne kosti. Preuzeto: (2)

Nakon induciranja parodontitisa, bisfosfonati su primjenjeni sistemski (per os ili intravenski) kao dodatak konvencionalnoj parodontnoj terapiji. Iako je teško usporediti podatke različitih publikacija zbog različito primjenjenih skupina bisfosfonata i njihove doze, gotovo su sve studije pokazale njihov očiti doprinos mehaničkoj parodontnoj terapiji (2).

Tako su Shibutani, Duarte i Buduneli, zajedno sa svojim suradnicima, uočili njihov učinak u vidu smanjenja resorpcije alveolarne kosti (27,28,29).

Ouchi, Alencer, Tani-Ishii i Menezes su kod sistemno primjenjenih bisfosfonata vidjeli klinička i/ili histološka poboljšanja kod upale u parodontnim tkivima (30,31,32,33).

Prema studijama Budunelia i suradnika iz 2004. i 2007. godine, čini se da bisfosfonati imaju inhibicijski učinak na inflamatorne medijatore i MMP, posebno kada su kombinirani s doksiciklinima (34,35).

Brunsvold i Reddy su pak zapazili da su skupine tretirane bisfosfonatima pokazale redukciju resorpcije alveolarne kosti, ali bez značajnijeg učinka na klinički status, osim na smanjenje dubine sondiranja (36,37).

S druge strane, Weinreb je 1994. zapazio povećanu parodontnu destrukciju i infekciju kada su primjenjene visoke doze bisfosfonata u testnoj skupini. Objašnjenje toga moglo bi biti da visoke doze bisfosfonata potiču lokalno oslobađanje proinflamatornih citokina kao što su IL-6 te IL-1B i time sprečavaju proces cijeljenja parodontne rane. Također je predloženo da bi neaminobisfosfonati mogli smanjiti

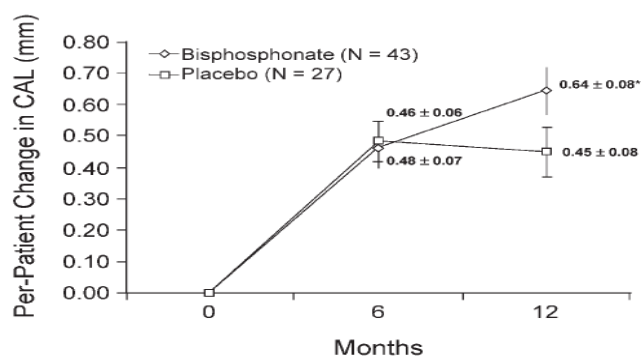
proizvodnju kolagena i time zaustaviti obnavljanje ekstracelularnog matriksa u oštećenom parodontnom tkivu (38).

Još jedna potencijalna primjena bisfosfonata u obnovi parodontnog tkiva primjena je prve generacije bisfosfonata u privremenoj inhibiciji mineralizacije novoformiranog koštanog matriksa, kako bi se unaprijedila sekrecija osteoida koji će biti mineraliziran nakon prestanka bisfosfonatne terapije. Namjera ovog postupka je povećati osteogenezu. Najviše prikladan bisfosfonat za osteoakceleracijski fenomen je prema Tenenbaumu i suradnicima iz 1992., etidronat (39).

Takeyama i suradnici u svojoj su studiji prikazali protuupalna svojstva, zatim inhibiciju koštane resorpcije novog bisfosfonata (TRK-530). Njegova svojstva se čine korisnima u prevenciji ne samo koštane resorpcije već i destrukcije parodontnog tkiva u miševa (40).

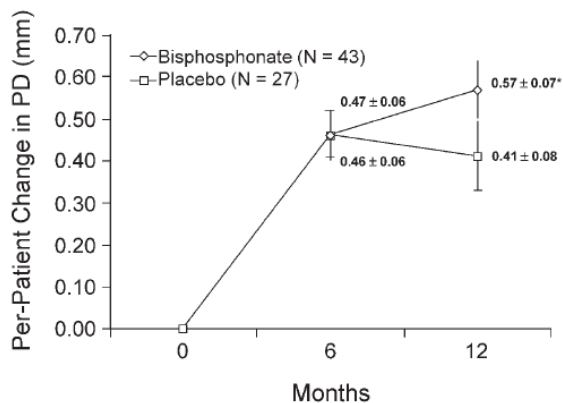
Lane i suradnici su 2005. godine objavili rezultate svog jednogodišnjeg istraživanja u kojem su ispitali djelovanje bisfosfonata kod pacijenata s umjerenim i teškim kroničnim parodontitisom. Ispitanici su u ovoj dvostruko slijepoj, randomiziranoj kliničkoj studiji podijeljeni u tri skupine. Prve dvije skupine primale su alendronat 10mg/dan ili risedronat 5mg/dan + kalcij citrat 1000 mg/dan + vitamin D3 400 IU/dan (zbog nedostupnosti alendronata terapija je u prvoj skupini kasnije zamijenjena s risedronatom). Treća skupina primala je placebo zajedno s kalcijevim citratom 1000mg/dan i vitaminom D3 400 IU/dan. Kod svih ispitanika provedeno je struganje i poliranje korjenova na početku ispitivanja, a *recall* se provodio svaka 3 mjeseca. Klinički parametri, krvarenje pri sondiranju (BOP), razina kliničkog pričvrstka (CAL), dubina sondiranja (PD) mjereni su na početku, zatim u šestom

mjesecu te na kraju terapije. Nakon šest mjeseci terapije nije uočena nikakva razlika u kliničkim parametrima između pacijenata koji su primali bisfosfonate i onih koji su primali placebo. Značajan utjecaj bisfosfonatne terapije uočen je nakon sljedećih šest mjeseci. Obzirom da je kod svih pacijenata na početku terapije provedeno struganje i poliranje korijenova te da se recall provodio svaka tri mjeseca, pretpostavlja se da je mehanička terapija snažno djelovala te da je učinak bisfosfonata zapravo zamaskiran nakon šestomjesečne terapije. Na kraju terapije skupine tretirane bisfosfonatima ipak su pokazale razliku u odnosu na placebo skupinu. Kod bisfosfonatne skupine zapažene su smanjene vrijednosti kliničkih parametara: BOP, PD, CAL (Slike 10,11,12) (41).

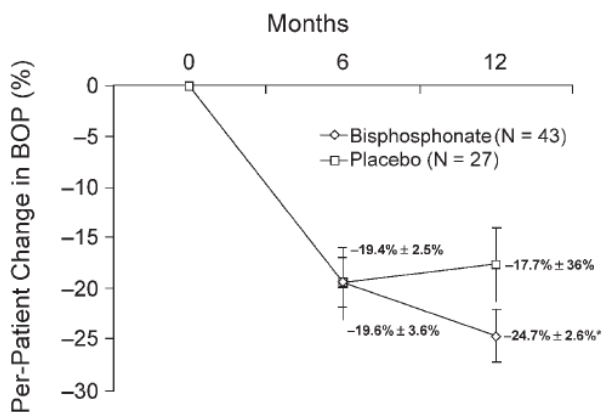


Slika 10. Učinak bisfosofonata na razinu kliničkog pričvrstaka ↓CAL.

Preuzeto: (41)



Slika 11 . Učinak bisfosfonata na dubinu sondiranja ↓ PD. Preuzeto: (41)



Slika 12 . Učinak bisfosfonata na krvarenje pri sondiranju ↓BOP .

Preuzeto: (41)

Ipak, uspoređivanjem rendgenskih snimki, koje su načinjene na početku i na kraju terapije, ni u jednoj skupini nije zapažen učinak na koštanu masu (41).

Što se tiče ostalih kliničkih ispitivanja u pacijenata oboljelih od parodontitisa, literatura svakako prikazuje njihov doprinos mehaničkoj parodontnoj terapiji, kako redukciji gubitka alveolarne kosti tako i općenito parodontnom cijeljenju, posebice smanjenju dubine sondiranja i pomičnosti kosti (Slika 14.) (2).

Authors	BP used	Administration	Effect on bone resorption	Effect on periodontal healing
Lane et al (2005)	Alendronate or Risedronate	Oral SA	No effect on periodontal bone mass	↓ PD ↓ BOP ↓ CAL
Takaishi et al (2003)	Etidronate	Oral SA	↑ ABD	↓ PD ↓ Tooth mobility
El-Shinnawi and El-Tantawy (2003)	Alendronate	Oral SA	↑ ABD	No effect on clinical parameters
Takaishi et al (2001)	Etidronate	Oral SA	↑ ABD	↓ PD ↓ Tooth mobility
Rocha et al (2001)	Alendronate	Oral SA	↓ ABR	Improvement in clinical parameters

ABD: alveolar bone density; ABR: alveolar bone resorption; BOP: bleeding on probing; CAL: clinical attachment loss; OC: osteoclast; PD: pocket depth; SA: systemic administration.

Slika 13. Primjena bisfosfonata u pacijenata koji boluju od parodontitisa. Samo u jednoj studiji nije zapažena inhibicija resorpcije alveolarne kosti. Preuzeto: (2)

U prethodno navedenim istraživanjima bisfosfonati su primjenjeni sistemno. Usprkos poboljšanju parodontnog statusa koje pokazuje sistemna primjena, zbog brojnih nuspojava (BRONJ, hipokalcijemija, reakcije preosjetljivosti, gastrointestinalnih tegobe), novija istraživanja usmjerena su prema njihovoj lokalnoj primjeni. Smatra se da ovaj način primjene može prevladati štetne učinke sistemno primjenjenih bisfosfonata, a da istovremeno zadrži pozitivne učinke očuvanja kosti (42,43,44,45).

Biderman i suradnici 2000. godine su u studiji provedenoj na štakorima kao eksperimentalnim životinjama koristili želatinozne spužve natopljene različitim koncentracijama alendronata, koje su postavljene nakon odizanja režnja direktno na

kost ili indirektno u submukozu obraza. Zaključili su da topikalna primjena bisfosfonata, alendronata za vrijeme operacije, reducira gubitak kosti koje se događa nakon operacije mukoperiostalnog režnja (42).

Yaffe i suradnici 2003. godine proučavali su lokalni učinak kemijski modificiranih tetraciklina u kombinaciji s alendronatom na resorpciju alveolarne kosti u štakora pri odizanju mukoperiostalnog režnja. Sinergistički učinak bisfosfonata i tetraciklina pokazao je značajnu redukciju gubitka alveolarne kosti, smanjenje su vrijednosti PD-a i CAL-a (43).

Sharma i Pradeep su 2012. godine u dvije različite studije otkrili značajno smanjenje PD-a i CAL-a koristeći 1 % alendronata gela u liječenju agresivnog i kroničnog parodontitisa (44,45).

6. RASPRAVA

Parodontitis spada u jako raširene bolesti, ali samo 5-10 % slučajeva su agresivni oblici naglog tijeka. Kod uznapredovalog parodontitisa, zbog neravnoteže između bakterijske agresije i obrane imunološkog sustava, dolazi do povećane resorpcije kosti što će posljedično uzrokovati gubitak alveolarne kosti. Iako u liječenju imamo čitav niz postupaka, zbog složene etiologije još uvijek nije pronađena idealna terapija koja će omogućiti potpuno izlječenje parodontitisa, a potom i regeneraciju svih izgubljenih parodontnih struktura (1).

Bisfosfonati su inhibitori osteoklastične resorpcije kosti. Obzirom da se godinama koriste u prevenciji i liječenju osteoporoze, bolesti koju karakterizira poremećaj procesa koštane pregradnje, pri čemu resorpcija dominira pa nastaje deficit koštane mase, sasvim je razumljivo zašto su predloženi za primjenu u parodontnoj terapiji. Njihov visoki afinitet za kost, snažna inhibicija osteoklastične aktivnosti te pozitivan učinak na diferencijaciju osteoblasta, još su devedesetih pobudili zanimanje u parodontološkoj zajednici i otada se putem brojnih studija pokušalo objasniti njihov pozitivan učinak na parodontna tkiva. Zapaženo je njihovo djelovanje na redukciju gubitka alveolarne kosti tako i na parodontno cijeljenje: smanjenje CAL, BOP, PD (2,4).

Međutim njihova klinička primjena u parodontologiji još je relativno uska, vjerovatno zbog neutvrđene doze i načina primjene kao i nedovoljno ispitane sigurnosti ovih lijekova (2).

Neosporna je njihova visoka učinkovitost u liječenju koštanih bolesti, ali ne možemo izostaviti činjenicu da je uz njihovu primjenu dokumentiran i čitav niz nuspojava kako na probavni i mokraćni sustav, tako i na samu kost u obliku BRONJ-

a. Obzirom da specifična lokalizacija na čeljusnim kostima kao i točan patogenetski mehanizam koji vodi do ove bolesti nisu u potpunosti razjašnjeni, potrebna su daljna istraživanja kako bi se ispitala njihova sigurnost i da bi postali sastavni dio parodontne terapije (18,19).

Nadalje, doza bisfosfonata kao i način primjene u parodontnoj terapiji trebali bi biti jasno definirani. Iako i sistemna i lokalna primjena pokazuje ohrabljjuće podatke, kako na redukciju gubitka alveolarne kosti tako i na općenito parodontno cijeljenje posebice smanjenje dubine sondiranja i pomičnosti kosti, prednost se ipak daje lokalnoj. Pretpostavlja se da bi se lokalnom primjenom donekle mogle smanjiti štetne popratne pojave, a da se istodobno zadrže pozitivna antiresorptivna svojstva ovih lijekova (2,42,43,44,45).

7. ZAKLJUČAK

Na temelju dokumentiranih podataka primjena bisfosfonata predstavlja obećavajuću metodu parodontne terapije. Podaci upućuju da imaju mogućnost prevenirati ili dijelom smanjiti resorpciju alveolarne kosti. Iako studije provedene na eksperimentalno induciranom parodontitisu kod životinja kao i kod pacijenata koji boluju od parodontitsa pokazuju poboljšani ishod terapije, postoji nedostatak podataka optimalnoj dozi kao i načinu primjene. Ako usporedimo nuspojave koje se javlju pri njihovoj primjeni s pozitivnim učincima, prednost je daleko na strani njihovih terapijskih učinaka. Jedna od najtežih komplikacija BRONJ, javlja se u pravilu kod parenteralne primjene, tako da bi se ova neželjena pojava mogla izbjeći topikalnom primjenom. Na kraju, može se zaključiti da je ipak potrebno još mnogo istraživanja kako bi postali jedan od redovitih terapijskih postupaka u parodontologiji.

8. SAŽETAK

Bisfosfonati su skupina snažnih antiresorptivnih lijekova koji se već desetljećima koriste u terapiji koštanih bolesti. Zbog visoke učinkovitosti i afiniteta za kost danas predstavljaju zlatni standard liječenja osteoporoze. Koštana pregradnja je iznimno dobro reguliran proces od strane brojnih hormona i citokina te je za zdravlje pojedinca izuzetno važno da su njena dva procesa - razgradnja stare te odlaganje nove kosti, uravnoteženi. Kod uznapredovalog parodontitisa, zbog neravnoteže između bakterijske agresije i obrane imunološkog sustava, dolazi do povećane resorpcije kosti što će posljedično uzrokovati gubitak alveolarne kosti. Pod pretpostavkom da imunološka obrana domaćina nije savršena, razvile su se nove terapijske mogućnosti utemeljene na konceptu modulacije domaćinove reakcije na bakterijsku agresiju. Kao jedni od modulirajućih lijekova predloženi su bisfosfonati. Još uvijek nisu dio rutinske parodontne terapije, ali istraživanja upućuju da imaju mogućnost prevenirati ili dijelom smanjiti resorpciju alveolarne kosti. Kako bi postali neizostavni dio u terapiji parodontisa, nužno je da se odredi optimalna doza, točan način primjene kao i dodatno ispita njihova sigurnost.

9. SUMMARY

BISPHOSPHONATE THERAPY IN PATIENTS WITH PERIODONTAL DISEASE

Bisphosphonates are a class of powerful antiresorptive drugs which for decades have been used in treatment of bone diseases. Due to their high efficiency and affinity to the bone, they represent the golden standard in treatment of osteoporosis. Bone remodeling is a process well regulated by many hormones and cytokines and for the health of an individual, the balance of two processes, resorption of the old bone and formation of new bone, is extremely important. In severe periodontitis, due to the imbalanced relation between the bacterial aggression and the immune system defense, there is an increased bone resorption which will lead to the alveolar bone loss. Based on the assumption that the host's immune defense is not perfect, new treatments based on the concept of "modulation of host response" as a method against bacterial aggression have been developed. Bisphosphonates have been proposed as one of the modulators of host response. Although they are still not the part of the routine periodontal treatment, numerous research results show that they have the ability to prevent or reduce resorption of the alveolar bone. Optimal dosage needs to be determined, precise method of use, as well as further research into their safety are all necessary so that they could become a very important method in managing periodontal disease.

10. LITERATURA

1. Wolff HF, Rateitscak-Pluss EM, Rateitscak KH. Parodontologija. 3. izd. Jastrebarsko: Naklada slap; 2009.
2. Badran Z , Kraehenmann MA, Guicheux J, Soueidan A. Bisphosphonates in Periodontal Treatment: A Review. Oral Health Prev Dent. 2009;7(1):3-12.
3. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. J Musculoskelet Neuronal Interact. 2007;7(1):2-8.
4. Ficcaro G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol. 2005;32(11):1123-8.
5. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. Osteoporos Int. 2008;19(6):733–59.
6. Raggatt JL, Partridge NC. Cellular and Molecular Mechanisms of Bone Remodeling. J Biol Chem. 2010;285(33):25103-8.
7. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. Nat Med. 2007;13(7): 791-801.
8. Marx RE. A decade of bisphosphonate bone complications: what it has taught us about bone physiology. Int J Oral Maxillofac Implants. 2014;29(2):247-58.

9. American Academy of Periodontology. Guidelines for periodontal therapy. *J Periodontol*. 2001;72(11):1624-8.
10. Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. *Quintessence Int*. 2006;37(2):103-7.
11. Favus MJ. Bisphosphonates for Osteoporosis. *N Engl J Med*. 2010;363(21):2027-35.
12. Torregrosa1 JV, Ramos AM. Use of bisphosphonates in chronic kidney disease. *Nefrologia*. 2010;30(3):288-96.
13. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast cancer Rest*. 2002;4(1):30-4.
14. Rodan GA, Reszka AA. Bisphosphonate Mechanism of Action. *Curr Mol Med*. 2002;2(6):571-7.
15. Bencarić L. Registar lijekova u Hrvatskoj. Zagreb: Udruga poslodavaca u zdravstvu; 2013.
16. Agencija za lijekove i medicinske proizvode [Internet]. Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2012 [cited April 10]. Available from:
<http://www.halmed.hr/upl/lijekovi/SPC/UP-I-530-09-11-02-347.pdf>
17. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse Effects of Bisphosphonates: Current Issues. *J Support Oncol*. 2007;5(10):475–82.

18. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):61-70.
19. Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2007;4(1):37–42.
20. Sanchis JM, Bagán JV, Murillo J, Díaz JM, Asensio L. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence Int.* 2014;45(9):769-77.
21. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B , et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56.
22. Assaf AA, Smeets R, Riecke B, Weise E, Gröbe A, Blessmann M, et al. Incidence of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaw in Consideration of Primary Diseases and Concomitant Therapies. *Anticancer Res.* 2013;3(9):3917-24.
23. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(4):433-41.
24. Yip JK, Borrel LN, Cho SC, Francisco H, Tarnow DP. Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *J Clin Periodontol.* 2013;39(4):408-14.

25. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal crosslinking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(6):1167-73.
26. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, et al. Tooth extractions in intravenous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;71(6):994-9.
27. Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, Luan Q, Iwayama Y. Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res.* 2001;12(2):109-14.
28. Duarte PM, de Assis DR, Casati MZ, Sallum AW, Sallum EA, Nociti FH Jr. Alendronate may protect against increased periodontitis-related bone loss in estrogen-deficient rats. *J Periodontol.* 2004;75(9):1196-202.
29. Buduneli E, Buduneli N, Vardar-Sengül S, Kardeşler L, Atilla G, Lappin D, et al. Systemic low-dose doxycycline and alendronate administration and serum interleukin-1 β , osteocalcin, and C-reactive protein levels in rats. *J Periodontol.* 2005;76(11):1927-33.
30. O'uchi N, Nishikawa H, Yoshino T, Kanoh H, Motoie H, Nishimori E, et al. Inhibitory effects of YM175, a bisphosphonate, on the progression of experimental periodontitis in beagle dogs. *J Periodontal Res.* 1998;33(4):196-204.
31. Alencar VB, Bezerra MM, Lima V, Abreu AL, Brito GA, Rocha FA, et al. Disodium chlodronate prevents bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol.* 2002;73(3):251-6.

32. Tani-Ishii N, Minamida G, Saitoh D, Chieda K, Omuro H, Sugaya A, et al. Inhibitory effects of incadronate on the progression of rat experimental periodontitis by porphyromonas gingivalis infection. J Periodontol. 2003;74(5):603-9.
33. Menezes AM, Rocha FA, Chaves HV, Carvalho CB, Ribeiro RA, Brito GA. Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. J Periodontol. 2005;76(11):1901-9.
34. Buduneli E, Vardar S, Buduneli N, Berdeli AH, Türkoğlu O, Başkesen A, et al. Effects of combined systemic administration of low-dose doxycycline and alendronate on endotoxin-induced periodontitis in rats. J Periodontol. 2004;75(11):1516-23.
35. Buduneli E, Vardar-Sengül S, Buduneli N, Atilla G, Wahlgren J, Sorsa T. Matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and laminin-5 gamma2 chain immunolocalization in gingival tissue of endotoxin-induced periodontitis in rats: effects of low-dose doxycycline and alendronate. J Periodontol. 2007;78(1):127-34.
36. Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. J Periodontol. 1992;63(10):825-30.
37. Reddy MS, Weatherford TW 3rd, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. J Periodontol. 1995;66(3):211-7.

38. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, Aufdemorte TB, Brunsvold M, Chaves E, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res.* 1994;29(1):35-40.
39. Tenenbaum HC, Torontali M, Sukhu B. Effects of bisphosphonates and inorganic pyrophosphate on osteogenesis in vitro. *Bone.* 1992;13(3):249-55.
40. Takeyama S, Ito M, Shinoda H. A novel bisphosphonate, TRK-530, for periodontitis. *Bone.* 2006;38(3):31-31.
41. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol.* 2005;76(7):1113-22.
42. Binderman I, Adut M, Yaffe A. Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J Periodontol.* 2006;71(8):1236-40.
43. Yaffe A, Herman A, Bahar H, Binderman I. Combined local application of tetracycline and bisphosphonate reduces alveolar bone resorption in rats. *J Periodontol.* 2003;74(7):1038-42.
44. Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel in adjunct to mechanotherapy in the treatment of aggressive periodontitis: a randomized controlled clinical trial. *J Periodontol.* 2012;83(1):19-26.

45. Sharma A, Pradeep AR. Clinical efficacy of 1% alendronate gel as a local delivery system in the treatment of cronic periodontitis: randomized, controlled clinical trial. J Periodontol. 2012;83(1);11-8.

11. ŽIVOTOPIS

Maja Župan rođena je 24.04.1987. godine u Karlovcu. Osnovnu školu Eugena Kvaternika završila je u Rakovici. Nakon završene X. gimnazije „Ivan Supek" 2007. godine upisuje Stomatološki fakultet.