

# Utjecaj kemoterapije na oralno zdravlje

---

Maganić, Cecilija

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:127:097718>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-23**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Cecilija Maganić

# **UTJECAJ KEMOTERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren na Katedri za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: prof. dr. sc. Petar Gaćina, Katedra za internu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Marina Maganić Buljan mag. educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Tea Turalija Mihaljević, prof. engleskog i njemačkog jezika

Dan obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 35 stranica

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

## **Zahvala**

*Veliko hvala mom mentoru prof.dr.sc Petru Gaćini na svim savjetima prilikom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Zahvaljujem svim profesorima i djelatnicima Stomatološkog fakulteta s kojima sam se susrela prilikom studiranja.*

*Hvala mojim kolegicama sa sredine abecede s kojima je studiranje bilo slađe i lakše. Hvala za smijeh i lijepe uspomene.*

*Hvala „Kokama iz Krajiške 44“na prenesenom znanju kao i lijepim trenucima koje sam doživjela kroz asistiranje.*

*Hvala Stomatološkom fakultetu što mi je donio prijateljice za čitav život. Dorotea, Veronika i Sare neopisivo sam sretna što sam vas dobila u putu školovanja i što ste bile tu u sretnim i težim trenucima.*

*Hvala svim mojim cimericama koje su trpile upaljenu studentsku lampu zbog dugog učenja u noć i kasnog dolaska u sobu iz učione.*

*Hvala mojim prijateljicama iz srednje škole koje su sa mnom dijelile sve čari studentskog života.*

*Posebno hvala đetiću Kreši jer je bio izrazita podrška do zadnjeg dana. Sve ostalo znaš.*

*Neizmjerno hvala mojim roditeljima Bori i Jeleni i sestrama Marijani, Marini, Martini i Ivani bez kojih ne bih bila tu gdje jesam i što su vjerovali u mene. Posebno hvala zetu Igoru koji mi je svake godine olakšavao selidbe iz studentskog doma.*

*Na kraju, Bože,hvala Ti!*

## **UTJECAJ KEMOTERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE**

### **Sažetak**

Kemoterapija je način onkološkog liječenja zloćudnih bolesti. Cilj terapije je smanjiti veličinu raka, zaustaviti progresiju zloćudne bolesti ili smanjiti veličinu tumora kako bi se moglo provesti kirurško liječenje. Kemoterapija se može koristiti kao samostalno liječenje raka ili u kombinaciji s nekim drugim metodama poput radioterapije ili kirurške resekcije tumora. Najpoznatija skupina lijekova koji se koriste u kemoterapiji su citostatici. Njihovo djelovanje je neselektivno na stanice kako tumora tako i organizma te se zbog toga javljaju neizbježne nuspojave.

S obzirom da je u Republici Hrvatskoj, a i u svijetu, zabilježen kontinuiran porast zloćudnih bolesti, doktor dentalne medicine će se u svom radu susretati sa bolesnicima koji su u tijeku kemoterapije ili se nalaze na početku, odnosno na kraju terapijskog ciklusa. Stoga svaki doktor dentalne medicine mora znati utjecaj kemoterapijskog liječenja na oralnu šupljinu te po potrebi prevenirati moguće komplikacije koje bi se mogle razviti u tijeku liječenja.

**Ključne riječi:** kemoterapija, usna šupljina, nuspojave, oralno zdravlje

## **THE IMPACT OF CHEMOTHERAPY ON ORAL HEALTH**

### **Summary**

Chemotherapy is a method of oncological treatment of malignant diseases. The aim of therapy is to reduce the size of the cancer, stop the progression of the malignant disease or reduce the size of the tumor, so that surgical treatment is possible. Chemotherapy can be used as a stand-alone cancer treatment or in combination with other methods, such as radiotherapy or surgical tumor resection. The most well-known group of drugs in chemotherapy are cytostatics. Their effect is not selective on the cells of the tumor and the organism, whereby inevitable side effects occur.

Given the fact that there is a continuous increase in malignant diseases in the Republic of Croatia and in the world, the dentist will meet patients during his work who are undergoing chemotherapy or are at the beginning or end of the therapy cycle. Therefore, every dentist must know the effects of chemotherapy on the oral cavity and, if necessary, prevent possible complications that could occur during the treatment.

**Key words:** chemotherapy, oral cavity, side effects, oral health

## Sadržaj

1. UVOD .....	1
2. DEFINICIJA .....	3
3. KEMOTERAPIJA .....	5
4. UTJECAJ KEMOTERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE.....	9
4.1.Oralni mukozitis .....	10
4.2.Osteonekroza .....	14
4.3.Kserostomija .....	15
4.4.Promjena i gubitak okusa .....	16
4.5.Upale.....	16
4.6.Krvarenja .....	18
4.7.Neutoksičnost .....	18
5. BOLESNIK LIJEČEN KEMOTERAPIJOM U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE 19	
6. PREVENCIJA I LIJEČENJE ORALNIH KOMPLIKACIJA KEMOTERAPIJE .....	24
7. RASPRAVA .....	26
8. ZAKLJUČAK .....	29
9. LITERATURA .....	31
10. ŽIVOTOPIS .....	35

## **Popis skraćenica**

OM- oralni mukozitis

MASCC- Međunarodno udruženje za skrb pacijenata s rakom, engl. *Multinational Association of Supportive Care in Cancer*

ISOO- Međunarodno društvo za oralnu onkologiju, engl. *International society for oral oncology*

UŠ- usna šupljina

OH- oralna higijena

pH-mjera kiselosti lat. *potentia hydrogenii*

mm- milimetar

L-litar





Kemoterapija je način liječenja zloćudnih bolesti. One se razvijaju zbog mutacije tumor supresorskih gena ili protoonkogeni.(1) Prema statistikama one su drugi po redu uzročnik smrti u Republici Hrvatskoj (2). Kemoterapeutici odnosno citostatici djeluju na različite faze staničnog ciklusa te naposljetku stanicu odvede u apoptozu. Zbog svog neselektivnog djelovanja, imaju za posljedicu razvijanje raznih nuspojava koje se javljaju u različitim periodima kemoterapije. Najčešće nuspojave su one na organskim sustavima čije stanice imaju visoku stopu proliferacije (gastrointestinalni sustav, hematopoetski sustav te koža odnosno specifičnije, dlačni folikuli). Za potrebe ovog diplomskog rada spomenut ćemo najbitnije neželjene posljedice vezane za usnu šupljinu.

U mnogim svjetskim centrima za liječenje raka, onkološki tim usmjerava bolesnika prije početka kemoterapije stomatologu na pregled i obradu usne šupljine. Razlog tome je uloga stomatologa u prevenciji razvijanja mogućih nuspojava kao što je npr. osteonekroza te ublažavanje simptoma kod drugih najčešće neizbježnih nuspojava koje će se razviti u tijeku kemoterapije i nakon, poput oralnog mukozitisa, kserostomije, upale, krvarenja itd. Stoga stanje usne šupljine može prolongirati ili odgoditi početak kemoterapije što narušava kvalitetu liječenja.

Svrha ovog diplomskog rada je detaljno objašnjenje neželjenih posljedica lijekova koje se javljaju u usnoj šupljini uslijed liječenja zloćudnih bolesti kemoterapijom te pojašnjenje temeljnih terapijskih postupka za određenu nuspojavu.

## **2. DEFINICIJA**

Maligne bolesti nastaju zloćudnom transformacijom zdravih stanica koja se događaju pod utjecajem genskih mutacija (mutacije tumor supresorskih gena ili mutacije protoonkogeni). Napomenimo da, ukoliko je poremećena ekspresija čimbenika rasta ili čimbenika transkripcije, doći će do displazije stanice. Glavna obilježja raka prema Douglas Hannah i Robert A. Weinberg su:

1. samodostatnost s obzirom na signale rasta
2. izmicanje apoptozi
3. tumorska angiogeneza
4. neograničen potencijal umnažanja
5. tkivna invazija i presađivanje
6. neosjetljivost na signale koji inhibiraju rast(1)

Rak je, nakon krvožilnih bolesti, epidemiološki drugi uzročnik smrti u Republici Hrvatskoj. U Hrvatskoj je 2020. zabilježeno 23 230 novih dijagnoza raka, od čega najviše je onih sa dijagnozom raka debelog crijeva, završnog crijeva, anusa, pluća, dušnika, dojke i prostate. (2)

**Oralno zdravlje** je sastavni dio općeg zdravlja, a uključuje odsustvo bilo kakvih patoloških stanja u oralnoj šupljini te omogućuje održavanje funkcija usne šupljine, poput prehrane, govora, disanja i mimike . Oralna šupljina sastavljena je od niza različitih i specificiranih tkiva koja su, kao i svaka druga, podložna lošim utjecajima, oboljenjima, nuspojavama lijekova i slično.(3)

### **3. KEMOTERAPIJA**

Kemoterapija je postupak liječenja zloćudnih bolesti koji se temelji na kontinuiranoj upotrebi lijekova čija je funkcija inhibirati proliferaciju i rast zloćudnih stanica u različitim fazama staničnog ciklusa.

Glavna karakteristika tumorskih stanica je nekontrolirana dioba. Lijekovi koji se koriste u kemoterapiji su zapravo citostatici. Mehanizam djelovanja kemoterapije se zasniva na interferenciji lijekova sa DNA, RNA ili sintezom proteina tumorskih stanica koji naposljetku vode stanicu apoptozu. Osnovne skupine citostatika su alkilirajući spojevi, antimetaboliti, protutumorski antibiotici, mitotički inhibitori i inhibitori topoizomeraze.

**Alkilirajući spojevi** su spojevi koji imaju sposobnost stvaranja kovalentnih veza s DNA. Citotoksični učinak ovog lijeka se pripisuje njegovoj interakciji s genetskim materijalom stanica koje rezultiraju inhibicijom ili netočnom replikacijom DNA što vodi do mutacije ili stanične smrti. Terminalni atom koji je glavni posrednik ove reakcije uzrokuje veliko oštećenje aminokiselina što dovodi do velikog oštećenja stanica. Njihova učinkovitost je prisutna u svim dijelovima staničnog ciklusa, a posebice G2 fazi te na prelasku G1u S fazu. Najčešće vrste su ciklofosfamid, cisplatin, karboplatin.

**Antimetaboliti** svoju kemoterapijsku aktivnost zasnivaju na ostvarivanju sličnosti sa intermedijarnim produktima staničnog procesa koji je uključen u sintezu nukleinskih kiselina. Na taj način se preko njihove primjene inhibiraju enzimi koji su uključeni u sintezu nukleinskih kiselina ili dolazi do netočnog kodiranja nakon što se inkorporiraju u nukleinske kiseline. Na oba načina dolazi do stanične smrti. Najčešće se primjenjuju antimetaboliti purinskih, pirimidinskih baza. Vrste antimetabolitskih kemoterapeutika su metotreksat i 5-fluorouracil.

**Protutumorski antibiotici** su doksorubicin i epirubicin. Doksorubicin se ubraja u antracikline čiji se citotoksični učinak zasniva na ugradnji između parova baza dvostrukih lanaca DNK. Na taj način je otežana sinteza DNA, dolazi do oštećenja putem slobodnih radikala te je posljedično inhibirana topoizomeraza II. Epirubicin je analog prethodno spomenutog doksorubicina.

**Mitotički inhibitori** su vinkristin i paklitaksel. Vinkristin djeluje na način da se veže sa proteinom tubulinom koji se nalazi u građi diobenog vretena te time stanica u metafazi stanične diobe odlazi u smrt zbog neadekvatne raspodjele kromatida. Paklitaksel djeluje slično kao i vinkristin, tako što onemogućuje normalan razvoj diobenog vretena na način da sprječava njegovu funkciju.

**Inhibitori topoizomeraze** koji se najviše koriste su zapravo etopozidi. Djeluje tako što dovodi do lomova lanaca DNA zbog inhibicije topoizomeraze II u kasnoj S i G2 fazi.

Navedeni citostatici se često kombiniraju u kemoterapiji onkoloških pacijenata. Razlog tome su postizanje sinergističkog učinka, smanjeno aditivno citoskično djelovanje te se kombiniranje karakterističnih podskupina temelji na nepreklapanju neželjenih posljedica i načina djelovanja. Na taj način se smanjuje mogućnost stvaranja otpornosti malignih stanica na karakteristični citostatik te istodobno djelovanje je omogućeno na stanice u različitim dijelovima staničnog ciklusa. Administracije lijekova za kemoterapiju se mogu izvesti venskim putem, peroralno, intraperitonealno, intraarterijski...

Kemoterapija je najčešći oblik sustavne terapije tumora. Razlikujemo neoadjuvantnu kemoterapiju, adjuvantnu i primarnu kemoterapiju.

**Neoadjuvantna terapija** se koristi kod bolesnika sa neoperabilnim stadijem bolesti. Svrha neoadjuvantne terapije je postići sniženje stadija bolesti ili učiniti je operabilnom kako bi se omogućio sljedeći korak, a to je što uspješniji kirurški zahvat.

**Adjuvantna terapija** je oblik liječenja koji se provodi nakon inicijalnog, najčešće kirurškog liječenja.

**Primarna kemoterapija** se primjenjuje kod liječenja bolesnika s diseminiranom bolešću kod kojih nije moguće uspješno lokalno liječenje.

Nuspojave koje se javljaju tokom kemoterapijskog liječenja su jako teške za bolesnika. Priroda djelovanja kemoterapeutika, odnosno citostatika, je njihova neselektivnost djelovanja na normalne stanice. Neželjene posljedice su najčešće izražene na koštanoj srži, sluznici probavnog trakta i dlačnim folikulima. Radi se o stanicama koje u tijelu imaju najveću stopu mitotičke aktivnosti, a kako se citostatici zapravo temelje na remećenju staničnog ciklusa takve stanice bivaju najviše i najbrže pogođene prilikom kemoterapije. Od neželjenih posljedica izdvajamo supresiju koštane srži, mučnine, povraćanje, proljev, alergijske reakcije, ispadanje kose...

Za doktore dentalne medicine su izrazito bitne komplikacije koje se javljaju kao utjecaj citostatika u usnoj šupljini, a to su oralni mukozitis, kserostomija, promjena okusa, upale, oralna krvarenja i neurološka toksičnost. Za potrebe ovog diplomskog rada ću obraditi potonje komplikacije budući da se nalaze u domeni dentalne medicine. (1)

U liječenju onkoloških bolesnika se osim kemoterapije koristi i imunoterapija. Imunoterapija se koristi u liječenju solidnih i hematoloških tumora. Za potrebe ovog diplomskog ćemo ukratko navesti klasifikaciju te pojasniti vrste imunoterapije.

Imunoterapija se dijeli na aktivnu i pasivnu, specifičnu i nespecifičnu te staničnu i humoralnu. **Aktivna specifična imunoterapija** predstavlja cijepljenje cjepivom usmjerenim na dendritičke stanice ili cjepivom tumorskog podrijetla, te primjenu programirane imunostimulirajuće terapije. Ovaj tip terapije se najčešće koristi za prevenciju infekcije HPV virusima koji su u više od 70% slučajeva zaslužni za rak grlića maternice, dok se imunostimulirajuća terapija koristi u liječenju raka prostate. Glavni cilj je usmjerenje imunološkog sustava prepoznavanju i uništavanju stanica raka.

**Aktivna nespecifična imunoterapija** koristi imunomodulatore, interleukine te inhibitore kontrolinih točaka. Djelovanje ove vrste terapije je:

- izravno pojačati ili izazvati imunološki odgovor
- imunomodulacija
- antivirusna aktivnost
- inhibicija angiogeneze
- regulacija diferencijacije
- prigušiti imunološki odgovor

**Pasivna imunoterapija** se zasniva na uporabi monoklonskih protutijela i prijenosu imunoloških stanica s protutumorskom aktivnošću u organizam bolesnika s uznapredovalim rakom. Djelovanje monoklonskih protutijela je raznoliko. Dovode do povećavanja imunosnog odgovora na tumor, blokiraju stanične čimbenike rasta, vežu protutumske lijekove na tumorske stanice. Lijekovi koji se koriste su trastuzumab, konjugati protutijela i citoskičnih lijekova Trastuzumab se koristi u adjuvantnoj terapiji i terapiji raka dojke s udaljenim metastazama kod bolesnika koje imaju visoku ekspresiju HER2 bjelančevine. HER2 tumori dojke su agresivniji i imaju slabije preživljenje. Osim trastuzumaba koristi se i bevacizumab koji je kao protutijelo usmjereno na vaskularni endotelni čimbenik rasta (eng. VEGF vascular endothelial growth factor receptor). Ovo protutijelo se koristi u liječenju kolorektalnog karcinoma, karcinoma pluća, bubrega, dojke. Nuspojave liječenja monoklonskim protutijelima se očituju kao zimica, drhtavica, kardiotsičnost, krvarenje, perforacija crijeva, otežano cijeljenje, osip. (1)



#### **4. UTJECAJ KEMOTERAPIJE NA ORALNO ZDRAVLJE**

O tome hoće li pacijent razviti negativne učinke kemoterapije u oralnoj šupljini ovisi u više čimbenika. Naime dob, vrsta lijeka, trajanje terapije, vrsta tumora, briga o oralnoj higijeni te postojeća kserostomija uvelike određuju koliko često će doći do razvijanja komplikacija kemoterapije. Preko 75% pacijenata s leukemijom i preko 30% pacijenata s non-Hodgkinovim limfomom razvija oralne komplikacije kemoterapije dok svi pacijenti s karcinomima glave i vrata razvijaju spomenute nuspojave. (4)

#### **4.1.Oralni mukozitis**

Kemoterapija zbog svog citotoksičnog djelovanja na stanice izrazito štetno djeluje na stanice probavnog sustava koje imaju veliku stopu mitotičke aktivnosti. Usna šupljina je početni dio probavnog sustava te je kao takva podložna negativnom utjecaju kemoterapije.(4) Usna šupljina se stoga smatra kao zasebni entitet u gastrointestinalnom sustavu pa se stanje naziva oralni mukozitis, a ostatak sluznice probavnog sustava koji biva pogođen naziva se gastrointestinalnim mukozitisom. Ukoliko je zahvaćena sluznica od usta do anusa, tada to stanje nazivamo mukozitis probavnog trakta.(5) Oralni mukozitis je upalna bolest sluznice koja se javlja tijekom kemoterapije i radioterapije onkoloških bolesnika kao i kod pacijenata tijekom i nakon transplantacije krvotvornih matičnih stanica.(6)

Oralni mukozitis bolesnicima izrazito narušava kvalitetu života zbog toga što onemogućuje osnovne funkcijske radnje poput govora i hranjenja. Nerijetko se postupak liječenja onkoloških pacijenata, bilo to kemoterapijom ili radioterapijom, prekida upravo zbog izrazitog pogoršanja bolesnikovog općeg stanja. Pacijent u takvim uvjetima se nažalost mora hraniti parenteralnom primjenom(5). Također, vrlo bitna komplikacija usred razvijanja oralnog mukozitisa je razvoj infekcije koja se u ovakvim uvjetima često razvija zbog općeg pada imunološkog odgovora te zbog oslabljene mukozne barijere između okolišnih čimbenika i organizma.(7)

Pojava oralnog mukozitisa kod kemoterapije ovisi o dozi i vrsti lijeka, periodu vremena administracije te potencijalnom prethodnom izlaganju oralne šupljine toksičnim utjecajima. Naime, istraživanja pokazuju da produžena administracija manjih doza lijekova je povezana s učestalijom pojavom oralnog mukozitisa, nasuprot metodama administracije u bolusima ili kromomodulacijskom načinu primjene kemoterapije.(6) Istraživanja pokazuju kako 20-40 % pacijenata koji primaju kemoterapiju razvija oralni mukozitis unutar 5-14 dana od početka primanja terapije, dok 100 % pacijenata na radioterapiji glave i vrata razvijaju OM. Incidencija i intenzitet kliničke slike oralnog mukozitisa su za svakog bolesnika specifične te

osciliraju pod utjecajem vrste kemoterapije, doze i broja kemoterapijskih ciklusa. Bolesnici liječeni hematopoetskim matičnim stanicama imaju još veću incidenciju razvitka OM.(7) Istodobna primjena kemoterapije i radioterapije uvelike povećava mogućnost razvoja oralnog mukozitisa, a stanja kao što su malnutricija, infekcija, loša oralna higijena ili imunosupresivna terapija također djeluju aditivno na veći postotak razvoja OM.(5)

Patofiziologija nastanka oralnog mukozitisa se zasniva na mehanizmu oštećenja tkiva prema modelu od pet faza prema Sonisu (1).

5 faza oralnog mukozitisa uključuje:

1. inicijaciju
2. signaliranje
3. amplifikaciju
4. ulceraciju
5. cijeljenje

Na početku liječenja citostatici uzrokuju oštećenje stanica te samim tim i tkiva, što rezultira odumiranjem bazalnih epitelnih stanica i nastanka kisikovih radikala koji uzrokuju staničnu smrt. Daljnjim djelovanjem radikali izazivaju veću upalu te aktiviraju upalni proces u tkivu gdje se posljedično javlja ulceracija. Zona ulceracije se širi, proširujući tako i upalu daljim progradiranjem negativnog utjecaja kisikovih radikala. Proces se kasnije epitelizacijom obnavlja nakon prestanka štetnog djelovanja.(8)

Oralni mukozitis klinički karakterizira pojava edema, eritema i ulceracija usne šupljine. Prisutni su također simptomi kao što su mučnina, proljev i povraćanje.(5) 5-14 dana od početka primanja kemoterapije se javlja prvi stadij oralnog mukozitisa koji se uočava kao eritem sluznice. Najintenzivniji i najbolniji period oralnog mukozitisa je 10.dan od primjene kemoterapije(6). Kasnijom progresijom, javlja se krvarenje i ulceracija. Iznad ulceracije se mogu pojaviti bijele naslage vidljive kao pseudomembrane. Oralni mukozitis se javlja uglavnom na nekeratiniziranoj sluznici obraza, mekog nepca, ventruma jezika i lateralnim stranama jezika. (8) Prema istraživanjima regresija simptoma se javlja 7-14 dana od prestanka uzimanja citotoksičnog lijeka, no smatra se da potpuni oporavak i normalno funkcioniranje nastupa 2-4 tjedna od prestanka kemoterapije.

Prema kliničkim manifestacijama, oralni mukozitis se dijeli na:

1. 1-eritem sluznice

2. 2-djelomična ulceracija prekrivena pseudomembranom
3. 3-krvarenje uzrokovano manjom traumom, konfluirajući ulceri s pseudomembranama
4. 4-nekroza tkiva, spontana krvarenja, moguće smrtonosne komplikacije
5. 5-smrt

Prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji razlikujemo 5 stadija OM s obzirom na kliničku sliku i mogućnost prehrane:

1. 0-nema OM
2. 1-eritem uz bolnost
3. 2-ulceracije, moguće jesti krutu hranu
4. 3-ulceracije, nemoguće jesti krutu hranu
5. 4-nemoguća oralna konzumacija hrane, potrebno parenteralno hranjenje (4)

Liječenje oralnog mukozitisa nije u potpunosti razriješeno te se liječenju pristupa preko smjernica izdanih od strane Radne skupine za proučavanje mukozitisa (eng. Multinational Association of Supportive Care in Cancer MASCC/ International society of oncology ISOO). Liječenje je stoga simptomatsko te se temelji na olakšavanju boli, supresiji širenja lezije, prevenciji infekcije i nastanku lezija te održavanju normalne oralne funkcije. Vrlo je bitna suradnja stomatologa s onkološkim timom kako bi se izbjegao nastanak OM ali i njegovo pogoršanje koje bi rezultiralo prekidom terapije ili još po život opasnijim stanjima. Smjernice od spomenutih društava se od 2004. godine preporučaju liječnicima kako bi pomogli saniranju oralnog mukozitisa.

Prema smjernicama MASCC/ISOO savjetuje se uporaba sljedećih terapijskih sredstava:

1. polivinilpirolidin i hilaluronska kiselina
2. fotomodulacija
3. krioterapija
4. 0.2% morfija u otopini za ispiranje usne šupljine

Fotobiomodulacija poznata kao i niskolevelna laserska terapija (630-650 nm) koja se koristi u terapiji oralnog mukozitisa zbog njenog karakterističnog djelovanja na stanični metabolizam. Laser otpušta proton koji ciljano djeluje na stanične komponente u ovom slučaju mitohondrije kod kojih se povećava proizvodnja ATP i na taj način smanjuje vjerojatnost odlaska stanice u apoptozu. Također, smanjuje aktivnost enzima ciklooksigenaze 2 te je time smanjena konverzija arahidonske kiseline u prostaglandinsku. Uz sve navedeno, laser ima sposobnost

da ubrza staničnu diobu te stimulira proizvodnju čimbenika rasta čime omogućava brže cijeljenje. Najveći nedostatak je izrazito visoka cijena.

Krioterapija podrazumjeva terapiju hladnoćom koja uzrokuje vazokonstrukciju i na taj način smanjuje raspodjelu kemoterapijskog lijeka u okolnu oralnu sluznicu. Koristi se za prevenciju nastanka oralnog mukozitisa kod pacijenata na citoskičnoj terapiji kao i za ublažavanje simptoma OM. Istraživanja su pokazala da ova terapija ne djeluje kod svih vrste citostatika koji su uzrokovali oralni mukozitis, a također je kontraindicirana kod pacijenata liječenih oksalipilinom. (6)

Opidni analgetik u topikalnoj primjeni kao otopina se pokazao kao iznimno djelotvoran lijek za brzo otklanjanje osjećaja boli. Također istraživanja pokazuju da stimulacija opioidnih receptora osim analgetskog učinka djeluje i na bržu migraciju stanica što ubrzava cijeljenje. Prednost je nizak udio toksičnosti i time štetnosti za organizam te pristupačna cijena. Preporuka je, prema smjernicama MASCC/ISOO, uzimati koncentraciju od 0.2% morfija razmućenog u vodici za usta.

Kao što smo spomenuli, jedinstvena terapija oralnog mukozitisa ne postoji nego je zapravo kombinacija postupaka koji su se dokazali da povoljno djeluju na postojeće stanje te je briga o oralnom zdravlju uvelike bitna kako ne bi došlo do razvijanja oralnog mukozitisa ili pak njegovih kombinacija. Prethodno smo spomenuli načine terapije obzirom na kemoterapiju i vrstu citostatika, no općenito sve bolesnike treba uputiti kako pravilno održavati oralnu higijenu tokom primanja kemoterapije. MASCC/ISOO su 2019. dali osnovne smjernice vezane za oralnu higijenu pacijenata sa oralnim mukozitisom a one su(9):

1. profesionalna stomatološka skrb od strane doktora dentalne medicine
2. višestruka skrb tokom kemoterapije koja zapravo uključuje educiranje pacijenata i njegovatelja, a sadrži upute o vremenu, sadržaju otopine, vrsti četkice, učestalosti..
3. educiranje bolesnika kako bi nužno shvatio važnost održavanja oralne higijene u vidu prevencije oralnog mukozitisa
4. vodice na bazi natrij hidroksida su bolje od klorheksidinskih jer su se pokazale učinkovitije kod ubrzavanja cijeljenja oralnog mukozitisa. (9)

Bolesnici s oralnim mukozitisom trebaju provoditi temeljitu oralnu higijenu uz pomoć mekih četkica, zubnog konca i vodica za ispiranje koje nisu na bazi alkohola. Pacijent prije početka kemoterapije treba obaviti temeljiti stomatološki pregled te sanirati usnu šupljinu najkasnije 14 dana prije početka ciklusa liječenja. Za prevenciju nastanka se može koristiti

fotobiomodulacija ili krioterapija. Za smanjenje boli se koriste otopine sa analgetiskim učinkom koje u sebi sadrže morfij ili topikalni anestetik. Uporaba klorheksidinskih otopina ne dovodi do poboljšanja kao otopine s natrijevim hidroksidom. Često ispiranje usta vodom, kvalitetna prehrana, izbjegavanje konzumacije alkohola i pušenja su također od velike važnosti u prevenciji nastanka OM i ublažavanju kliničke slike.(5)

#### 4.2.Osteonekroza

Osteonekroza čeljusti nastaje kao posljedica liječenja bolesnika s koštanim metastazama zloćudnih bolesti. Stoga uzrok osteonekroze ne dolazi izravno od prethodno spomenutih spojeva nego od lijekova kao što su bisfosfonati i antiangiogeni lijekovi. Medikametozna osteonekroza čeljusti se razvija zbog poremećene pregradnje kosti unutar koje dolazi do smanjenog protoka krvi te se posljedično razvija nekroza. Lijekovi djeluju izravno na osteoklaste i osteoblaste te na angiogenezu koštanog tkiva. Osteonekroza se najčešće javlja u ustima pacijenta izazvana traumom poslije ekstrakcije zuba. U početku je asimptomatska, a razvojem upale dolazi do boli. Posljedice su pomicnost zuba, eritem, edem, parestezije, ulceracije te neugodan miris. Ovisno o kliničkoj slici postoje protokoli zbrinjavanja lezije koji su navedeni u tablici 1. (10)

TABLICA 1. Stadiji i terapijski postupci osteonekroze

	KARAKTERISTIKE	ZBRINJAVANJE
NULTI STADIJ	Klinički bez vidljive koštane lezije u ustima, ali radiološke promjene vidljive, nespecifični simptomi	Konzervativna terapija zbrinjavanja karijesa, ležišta proteze, parodontitisa, periapikalnih procesa uz davanje uputa o OH
1.STADIJ	Ekspozirana kost ili fistula koja se može sondirati, asimptomatska	Uklanjanje sekvestra ekspozirane kosti, edukacija pacijenta, upute o OH
2.STADIJ	Ekspozirana nekrotična kost uz eritem i infekciju, bol prisutna	Uklanjanje kosti uz terapiju antibioticima i lokalnim antiseptičkim spojevima kao npr.klorheksidin za ispiranje usne šupljine
3.STADIJ	Sve kao i u prethodnom	Resekcija lezije uz

	stadiju uz jedno od navedenog: frakura, oroantralna komunikacija, ekstraoralna fistula, osteoliza	antibiotsku terapiju uz mogućnost rekonstrukcije pomoću koštanog mišićnog reznja, izrada opturatora po potrebi
--	---	--

### 4.3. Kserostomija

Kserostomija je subjektivni osjećaj suhoće usta koji je praćen kvantitativnim gubitkom sline koji nastaje kao posljedica hipofunkcije žlijezda slinovnica. Za razliku od hiposalivacije, kod koje je količina stimulirane sline manja od 0,3 ml/min, kserostomija je patološko stanje kod koje je količina stimulirane sline manja od 0,2 ml/min. Normalna slina se luči u intervalu od 0,3-0,5 ml/min. Ovo kliničko stanje je reverzibilno te se kod pacijenata razvija najčešće kao posljedica uzimanja lijekova kao što su antikolinergici koji se daju bolesnicima za ublažavanje mučnine.

Slina je mukoserozna tekućina koja ima raznoliku ulogu u usnoj šupljini. Izlučuje se putem velikih žlijezda slinovnica (sublingvalnih, submandibularnih i parotidnih) te malih žlijezda koje su raspoređene po oralnoj šupljini. Započinje probavu hrane kao što su ugljikohidrati i oblikuje zalogaj koji se preko ždrijela lakše prenosi u jednjak i dalje u probavni sustav. Elektroliti, koji se nalaze u slini, služe remineralizaciji zuba kroz poseban puferski sustav. Slina sudjeluje i u mehaničkom otplavlivanju ostataka hrane te samim tim smanjuje zadržavanje bakterija u velikom broju na zubnim površinama.

Kserostomija bolesnicima narušava normalnu životnu funkciju, povećava rizik od nastajanja karijesa, parodontopatije, oralnih infekcija i disgeuzije. Svrha sline je održavanje pH usne šupljine i otplavlivanje naslaga hrane kao i bakterija sa zuba i sluznice. Pacijenti sa protetskim nadomjescima također se žale na neugodu prilikom nošenja proteza, a česta je i oralna kandidijaza. Uslijed nakupljanja naslaga stvara se kamenac, moguće su erozije cakline i karijesi koji se karakteristično razvijaju u području vratova zuba.(11)

Bolesnicima koji razviju kserostomiju zbog kemoterapije potrebno je savjetovati da piju često vodu u malim gutljajima, smanje unos kariogene hrane, koriste pripravke na bazi umjetne sline kao i preparate za oralnu higijenu na bazi fluora (koji se u ovoj situaciji može dati u većoj koncentraciji nego u normalnim pastama ili gelovima). Od farmakoloških pristupa moguća je primjena pilokarpina koji podražuje muskurinske receptore i stimulira

salivaciju, zatim fiziostigmina koji se primjenjuje topikalno i inhibira kolinesterazu. Slina je kod primjene fiziostigmina mukoznija te se lijek preporuča primijeniti u koncentraciji od 1,8 %. Također, preparati s maleičnom kiselinom su se pokazali djelotvornima kod kserostomije uzrokovane lijekovima. (12)

#### **4.4.Promjena i gubitak okusa**

Kemoterapija uzrokuje mnogobrojne komplikacije i nuspojave koje mogu izazvati smanjenu kvalitetu života. Disgeuziju definiramo kao promjenu okusa pri kojem se pacijenti žale da hrana ima okus metalnog, previše slatkog, kiselog ili slanog. Disgeuzija ili pak potpuni gubitak okusa (ageuzija) se prema istraživanjima javljaju u velikom postotku pacijenata liječenih kemoterapijom, a smatra se da nastaje uslijed komplikacije prethodno obrađene kserostomije. Ovo stanje nije ugrožavajuće po život no, bolesnici često odbijaju konzumirati hranu što dovodi do malnutricije.

Patofiziologija disgeuzije uključuje oštećenje VII, IX i X kranijalnog živca, oštećenje mukoze i okusnih pupoljaka. Oštećenje okusnih pupoljaka se javlja zbog deficita cinka. Također se može pojaviti uslijed gljivične infekcije te razvijene kserostomije koje se javljaju tijekom kemoterapije.(10) Uzrokuje kompleksu interakciju između različitih aspekata koji nepovoljno djeluju na pacijenta. Iako je česta nuspojava kemoterapije, za disgeuziju ne postoje velika istraživanja i načini olakšavanja koliko za neke druge komplikacije uslijed djelovanja citostatika (14). 14 -99 % bolesnika koji su na kemoterapiji razvije ovu nuspojavu što nisu male brojke te je veća incidencija kod pacijenata na onkološkom liječenju raka glave i vrata usred kombinacije liječenja kemoterapije i radioterapije.(13) Promjena i gubitak okusa se javlja najčešće paralelno s gubitkom njuha. Općenito, ukus hrane definiramo kao kombinaciju osjetila okusa i mirisa. Pacijenti se većinom žale na oslabljenu mogućnost diferencijacije kiselog i gorkog dok osjet za slatko i slano se ne modificira u velikoj mjeri (14) te pristustvo metalnog okusa(10)

#### **4.5.Upale**

Neutrofili čine 50-75 % cirkulirajućih bijelih stanica krvnog sustava. Njihova sposobnost se temelji na prepoznavanju i uništavanju mikroorganizama kao što su bakterije i gljivice. S obzirom da kemoterapija djeluje supresivno na koštanu srž, dolazi do drastičnog smanjivanja njihove koncentracije koju nazivamo neutropenija. Oralna šupljina je sama po sebi mjesto u kojem se bakterije, gljivice i virusi nalaze kao normalni sastav mikrobiote te se uslijed neutropenije mogu razviti veće infekcije akutnog ili kroničnog oblika.



Bakterije su najčešći uzrok odontogenih infekcija uz pojavu simptoma kao što su crvenilo, upala i otok. Zbog supresije koštane srži i smanjene mogućnosti obrane organizma, može doći do reaktivacije prethodne upale kod endodontski liječenih zuba. Tako se periapikalni procesi ponovno aktiviraju najčešće kod gornjih lateralnih zuba. Stoga je velika mogućnost razvitka sinusitisa zbog prodiranja infekcije kroz tanku Schlemmerovu membranu. Komplikacije koje se mogu razviti su osteomijelitis čeljusti, Ludwigova angina, fistula, tromboza kavernoznog sinusa itd. Liječenja uključuju administraciju antibiotika uz incizije i ekstrakcije. Uslijed težih komplikacija nužna je i hospitalizacija pacijenta. Stoga je bitno prije same kemoterapije posjetiti doktora dentalne medicine i napraviti detaljan pregled i obradu svih zuba. Zube s lošom prognozom je poželjno ekstrahirati radi prevencije mogućih komplikacija te se svi zahvati moraju napraviti minimalno 10 dana prije početka terapije.

Neutropenija uzrokovana kemoterapijom pogoduje razvitku gljivičnih infekcija. Gljivične infekcije usne šupljine su uzrokovane gljivicama vrste *Candida* i *Aspergillus*. Pseudomembranozna, eritematozna i hiperplastična kandidijaza su najčešće dok se također može pojaviti i angularni heilitis. Navedene infekcije uzrokuju simptome kao što su peckanje usta, digeuzija i kserostomija. Najčešća je pseudomembranozna kandidijaza koja se manifestira kao pojava bijelih, papularnih areala koji se mogu sastrugati, a ispod zaostaje eritem. Gljivične infekcije se najčešće razvijaju nakon kserostomije uzrokovane kemoterapijom jer slina u svom sastavu sadrži IgA, lizozime, mucine, transferine i sl. koji imaju antibakterijsko, fungicidno i fungostatsko djelovanje. Navedeni enzimi djeluju na smanjenju mogućnost adherencije gljivice i njeno razmnožavanje na sluznici te samim time smanjuju mogućnost razvitka infekcije. Terapija uključuje primjenu lokalnih ili sistematskih antifungicida. Savjetuje se ne nositi mobilnu protezu tijekom noći te ju ispirati dezinfekcijskim sredstvima svakodnevno.

Virusi koriste stanicu domaćina za umnažanje te napadaju druge stanice uzrokujući infekcije. Stanična imunost je odgovorna za eliminaciju virusnih infekcija te je posredovana T-limfocitima. Uslijed kemoterapije dolazi do imunokomprimitiranosti bolesnika te je na taj način oslabljen imunološki odgovor na virusne infekcije pri čemu se najčešće javlja reaktivacija pohranjenih virusa. Herpes simpleks virus 1 se često reaktivira u pacijenata na kemoterapiji te se lezije najčešće javljaju na keratiniziranoj sluznici. Prvo se javljaju vezikule koje erupiraju te za sobom ostavljaju ulceracije. Kod pacijenata liječenih kemoterapijom cijeljenje je otežano, te ukoliko se ne uzima potporna antivirusna terapija može trajati duže do mjesec dana. Kod infekcije varicella-zoster virusom simptomi se javljaju tek nakon

završetka kemoterapije. Kod ove infekcije može biti prisutna samo bol bez pojave lezije ili pojavom intraoralnih lezija koje su popraćene simptomima kao što su nelagoda, bakterijske suprainfekcije te postherpetična neuralgija. Liječi se visokim dozama antivirusnih lijekova. (10)

#### **4.6.Krvarenja**

Kako smo prethodno već spomenuli, kemoterapija djeluje supresivno na koštanu srž. Koštana srž je mjesto nastanka krvnih stanica. Kemoterapija stoga uzrokuje trombocitopeniju koja povećava rizik krvarenja. Općenito pacijenti stoga razvijaju ekhimoze, petehije i hematome po cijelom tijelu. Broj trombocita manji od  $50\ 000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{L}$  se smatra kontraindikacijom za ekstrakcije ili druge invazivne zahvate. Ukoliko je broj trombocita manji od  $20\ 000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{L}$ , može uzrokovati značajna krvarenja posebice gingive ili kroz meko nepce, vestibulum, dno usne šupljine ili donju usnu. (10)

#### **4.7.Neutoksičnost**

Neutoksičnost može biti uzrokovana raznim kemijskim spojevima koje se nalaze u citostaticima. Dokazano je da vinblastin i vinkristin djeluju negativno na neurone. Najčešće se javljaju simptomi poput duboke boli lokalizirane u mandibuli. Stanje je reverzibilno te se bol povlači tjedan dana nakon prestanka s kemoterapijom. Za konačnu dijagnozu potrebno je napraviti klinički pregled, RTG snimke i provesti testove vitaliteta kako bi se isključila neka druga patološka stanja i dala konačna dijagnoza. Dentalna preosjetljivost se može javiti tjednima i mjesecima nakon završetka kemoterapije te se tada preparati na bazi fluora preporučaju za topikalnu primjenu ili neki drugi desenzibilizirajući preparati za ublažavanje simptoma.(10)

**5. BOLESNIK LIJEČEN KEMOTERAPIJOM U ORDINACIJI DENTALNE  
MEDICINE**

Mnogi svjetski centri za liječenja karcinoma rutinski uključuju temeljit stomatološki pregled prije samog početka kemoterapije ili radioterapije. Smatra se da održavanjem dobre oralne higijene dolazi do smanjenog rizika za nastajanje komplikacija uslijed administracije antineoplastičnih lijekova.

Osnovna načela ovog protokola zbrinjavanja su:

1. stabilizirati ili ukloniti sve postojeće ili potencijalne izvore infekcije ili iritacije u usnoj šupljini
2. educirati bolesnika o akutnim i kroničnim oralnim manifestacijama kemoterapije i dati detaljne upute o oralnoj higijeni

Glavna karakteristika antineoplastičnih lijekova je inhibicija staničnog rasta i proliferacije. S obzirom na neselektivnost ovog lijeka na stanice organizma, dolazi do supresije koštane srži i opadanja kose jer su to stanice sa visokim stupnjem proliferacije.

Iz stomatološkog aspekta važno je naglasiti imunosupresiju koja se javlja zbog djelovanja kemoterapije na koštanu srž. Zbog nje se javlja veliki rizik od potencijalnih oportunističkih infekcija gljivičnog ili viralnog podrijetla. Isto tako, može doći do ponovne pojave već postojećih oralnih ili dentalnih infekcija čiji rezultat može biti pogoršanje infekcije ili nekroza.

Razina imunosupresije ovisi o režimu kemoterapije. Visoke doze mijeloablativni lijekova dovode do izrazitog pada razine hemoglobina, trombocita i neutrofila. Ovaj pad se događa 7 dana nakon početka administracije lijeka sa najvećom padom razine u periodu između 10. i 14. dana. Oporavak slijedi 3 do 4 tjedna od primjene terapije. S obzirom na učinak kemoterapije na koštanu srž, možemo zaključiti da je glavna zadaća dentalne evaluacije bolesnika zapravo prevencija i minimiziranje oportunističkih infekcija kao i sprječavanje širenja lokalnih infekcija. Temeljita medicinska, stomatološka, i socijalna anamneza kao i pacijentove bivše i trenutne tegobe se moraju uzeti u obzir prilikom utvrđivanja kliničkog statusa prije primjene antineoplastičnih lijekova.

Stomatološko zbrinjavanje bolesnika koji se podvrgava kemoterapiji može biti djelomično i potpuno. Iako je u većini slučajeva poželjnije potpuno stomatološko zbrinjavanje, u svakodnevnoj praksi je ipak češće djelomično zbrinjavanje. Osnovni protokoli koji se primjenjuju prilikom stomatološkog zbrinjavanja se nalaze u tablici 2.

Tablica 2. Terapijski postupci stomatološkog zbrinjavanja prije početka kemoterapije

	DJELOMIČNO STOMATOLOŠKO ZBRINJAVANJE	POTPUNO STOMATOLOŠKO ZBRINJAVANJE
PREVENCIJA KARIJESA	profesionalna fluoridacija, uporaba pasti sa visokim dozama fluora	profesionalna fluoridacija, uporaba pasti sa visokim dozama fluora
KARIJES	ekstrakcija zubi s lošom prognozom, ekstrakcija zaostalih korijenova, restauracija svih ostalih karijesnih lezija s boljom prognozom, zamjena svih neadekvatnih postojećih restauracija	uklanjanje samo velikih karijesnih lezija
NEKARIJESNE LEZIJE	restauracija svih nekarijesnih lezija koji djeluju na loše održavanje oralne higijene, ekstrakcija zubi sa nekarijesnim lezijama koje eksponiraju pulpu	zbrinjavanje samo simptomatskih nekarijesnih lezija
PATOLOGIJE PULPE I PERIAPIKALNOG PARODONTA	ekstrakcija mliječnih zubi sa dubokim karijesima koji inficiraju pulpu, završiti endodontski tretman minimalno tjedan dana prije početka kemoterapije; ukoliko nije moguće obaviti endodontski zahvat valja izvršiti ekstrakciju ili apikotomiju; revizija prethodnih	liječenje zuba s apikalnim parodontitisom/periapikalnim procesima većim od 5 mm

	endodontskih liječenja ako je potrebna	
PARODONTNE BOLESTI	uklanjanje naslaga, ekstrakcija zuba sa lošim parodontnim statusom( dubine džepova veće od 6mm, eksponirane furkacije i pomičnost stupnja 2 i 3)	uklanjanje naslaga, ekstrakcija zuba s dubinom većom od 8 mm i pomičnosti stupnja 3
PROTEZE I ORTODONTSKI APARATI	zagladiti rubove i prilagoditi ležište proteze, ukloniti ortodontske naprave koje bi mogle iritirati sluznicu, procijeniti stanje fiksnog rada te po potrebi odstraniti ili promijeniti, ukoliko postoji sumnja na karijes, rubno propuštanje ili se ne mogu dobro higijenski održavati	zagladiti rubove i prilagoditi ležište proteze, ukloniti ortodontske naprave koje bi mogle iritirati sluznicu, ukloniti fiksni nadomjestak samo sa velikim karijesnim lezijama
DISOKLUDIRANI ZUBI	ekstrakcija zubi koji otežavaju oralnu higijenu zbog pozicije u čeljusti	nema potrebnog zahvata
IMPAKTIRANI TREĆI MOLARI	ekstrakcija asimptomatskih i simptomatskih parcijalno eruptiranih trećih molara	ekstrakcija parcijalno eruptiranih trećih molara koji pokazuju znakove perikoronitisa

Stomatološki pregled započinjemo ekstraoralnom inspekcijom glave i vrata. Nakon toga intraoralnim pregledom utvrđujemo stanje oralne sluznice. Potom se pregledava stanje zubi kako bi se utvrdilo postojanje karijesa ili kvaliteta već postojećih ispuna. Zubi s velikim restaurativnim materijalima ili zubi sa suspektinim pulpnim i periapikalnim patološkim procesima, moraju se podvrgnuti daljoj obradi kao što je ispitivanje vitaliteta kako bi se

isključilo postojanje akutne ili kronične upale. Ukoliko bolesnik posjeduje mobilnu protezu potrebno je provjeriti i korigirati, ako je potrebno, odnos prema sluznici kako ne bi došlo do mehaničke iritacije sluznice. Isto tako, valja provjeriti parodontološki status pacijenta te ispitati postoje li duboki parodontalni džepovi, gingivitis, gubitak pričvrstka ili eksponirane furkacije korijenova.

Osim ekstraoralnog i intraoralnog pregleda, potrebno je učiniti kontrolni ortopantomogram kako bismo dobili uvid u prisutnost mogućih patoloških periapikalnih procesa, cista, impaktiranih zuba i sl. Ortopantomogram je potrebno napraviti ako ne postoji niti jedan stariji od godinu dana ili ako postoji sumnja na intrakoštanu patologiju. *Bitewing* snimke je potrebno napraviti ako sumnjamo na karijes ili želimo provjeriti stanje restaurativnih ispuna. Male intraalveolarne snimke je potrebno napraviti kad zubi sa opsežnim karijesnim lezijama i ispunima kako bi se isključilo postojanje periapikalnih procesa i dobilo na uvid stanje okolnog parodonta.

Što se tiče stomatoloških zahvata koje se moraju obaviti prije početka kemoterapije, stomatolog mora uzeti u obzir vrstu zahvata, njegovo trajanje, cijeljenje ili potencijalno širenje u okolne strukture. Tako se na primjer ekstrakcija zuba preporuča obaviti minimalno 10- 14 dana obaviti prije početka kemoterapije.

S obzirom da su bolesnici liječeni kemoterapijom imunosuprimirani, u slučaju potrebe invazivnih stomatoloških zahvata potreban je uvid u krvnu sliku kako bi se utvrdilo da li je bolesniku potrebna antibiotska profilaksa. Ukoliko je broj trombocita manji od  $50\ 000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{L}$  i neutrofila manji od  $2\ 000/\text{mm}^3 \times 10^9/\text{L}$  tada se bolesniku obavezno daje infuzija trombocita te antibiotska profilaksa. Elektivni stomatološki zahvati se tijekom kemoterapije moraju izbjegavati. U slučaju hitnih stomatoloških stanja kao što je npr. pojava apscesa, potrebno je liječenje s antibioticima i analgeticima te u komunikaciji sa onkologom donijeti odluku o mogućem prekidu liječenja.

Nakon završetka kemoterapije preporuča se kontrola svakih 3-6 mjeseci. (15)

## **6. PREVENCIJA I LIJEČENJE ORALNIH KOMPLIKACIJA KEMOTERAPIJE**



Prije kemoterapije potrebno je obaviti detaljan pregled kod stomatologa, najkasnije 14 dana prije početka kemoterapije. Bolesniku valja savjetovati održavanje dobre oralne higijene uz korištenje mekih zubnih četkica kako bi se spriječilo moguće oštećenje sluznice kao i upotreba zubnih pasti s fluorom.

Prema MASSC/ISOO smjernicama za prevenciju i terapiju oralnih komplikacija savjetuje se sljedeće:

- koristiti mekanu četkicu za zube
- koristiti nepjenušave paste sa fluorom (1,1% natrijev fluorid bez surfaktanta)
- koristiti interdentalne četkice ili zubni konac
- zube četkati nakon svakog obroka
- ispirati usnu šupljinu sa 0,2 % klorheksidinom za prevenciju infekcija
- ispirati usnu šupljinu sa preparatima koji sadrže kalcijeve i fosfatne ione za ublažavanje kserostomije 2-4 puta dnevno (ne koristiti sa klorheksidinom)
- ne koristiti otopine koje sadrže alkohol
- za suhoću usta koristiti preparate umjetne sline u obliku gela, spreja, otopine
- koristiti masti za njegu suhих usnica
- proteze ispirati vodom poslije jela te svaki dan držati u čistoj vodi ili klorheksidinu
- u slučaju oralnog mukozitisa protiv boli se savjetuje koristiti lidokain 2% u gelu, topikalni analgetici, sustavni analgetici, kod visokih stadija bolesti savjetuje se uporaba kortikosteroida u vidu deksametazona 0,1 mg/ml kabi, klobetazol 0,05 % gel ili perilezijskom instalacijom
- uzimati dovoljno tekućine
- prilagoditi prehranu stupnju oštećenja sluznice

Nakon kemoterapije pacijentu, ukoliko ima problema sa salivacijom, potrebno je savjetovati konzumaciju sijalolita ili pripravka umjetne sline, održavati oralno zdravlje, prilagoditi terapijski postupak općem stanju pacijenta, po potrebi uvesti dodatni antiseptičku i antibiotsku zaštitu kod invazivnijih postupaka. (5)



Onkološki bolesnici liječeni kemoterapijom često razviju oralni mukozitis koji nastaje kao posljedica djelovanja citostatika na epitel oralne sluznice. Klinički se vide eritem, ulceracije, krvarenja te za posljedicu se javlja otežano gutanje, žvakanje i govor što značajno narušava opće stanje bolesnika. Oralni mukozitis se javlja nakon 7-14 dana od početka kemoterapije. Stomatolog mora napraviti sve što je u njegovoj moći kako ne bi došlo do prekida onkološkog liječenja. Bolesniku se trebaju objasniti osnove oralne higijene, dati preparate sa topikalnim anestetiskim djelovanjem u vidu otopina za mućkanje ili spreja, koje bolesnik treba koristiti prije konzumacije hrane kako bi si smanjio simptome boli. Također za brže cijeljenje mukozitisa savjetuje se posegnuti metodama kao što su fotobiomodulacija, terapija niskoenergetskim laserom, krioterapija te polivinilpirulidin i hijaluronska kiselina za bržu epitelizaciju. Nužno je bolesnika naručivati na redovne kontrole kako bi se pratio stadij bolesti i eventualno pogoršanje odnosno poboljšanje kliničke slike.

Osteonekroza se razvija zbog terapije udaljenih presadnica raka u podmuklim fazama zloćudne bolesti. Ona se stoga ne javlja kao posljedica primanja citostatika nego zbog lijekova koji usporavaju rast metastaza djelujući na koštanu pregradnju. Bolesnik koji je bio onkološki pacijent i koji je koristio lijekove, poput bisfonata i antiangiogenih lijekova, je u riziku od mogućeg razvijanja osteonekroze .

Kserostomija i promjena okusa, odnosno disgeuzija, često se javljaju skupa kao posljedice kemoterapije. Razvitak kserostomije leži u razaranju žljezdanog tkiva zbog smanjene perfuzije u žljezdama i korištenju sredstava koji ublažavaju mučninu. Kao posljedica se javlja subjektivni osjećaj suhoće koji je praćen sa hiposalivacijom ili oligosalivacijom. Bolesnici su u visokom riziku za razvitak karijesa, oralne kandidijaze te ostalih infekcija zbog nedostatka sline. Disgeuzija, iako skromno obrađena u literaturi, je gotovo pa i neizbježna nuspojava svakog kemoterapijskog liječenja. Bolesnici su stoga u riziku od malnutricije zbog suzdržavanja od konzumacije hrane koja ima promijenjen ili skoro nikakav okus. Bolesnicima se savjetuje korištenje kisele hrane koja potiče lučenje sline ili uporaba preparata na bazi umjetne sline svakodnevno. Radi prevencije karijesa provoditi topikalnu fluoridaciju minimalno dva puta tjedno. Protetske nadomjestke treba ispirati antiseptikom svakodnevno radi prevencije kandidijaze.

Zbog supresije koštane srži povećan je rizik od infekcija usred pada broja neutrofila. Onkološki bolesnici su u visokoj rizičnoj skupini za razvoj komplikacija uzrokovanih infekcijom. Osim imunokomprimiranosti, bolesnici liječeni kemoterapijom skloni su spontanim krvarenjima ili poremećenom sustavu zgrušavanja, što može dovesti do otežanog

cijeljenja rane. Usna šupljina u svom sastavu sadržava obligatne mikroorganizme što je uzrok najčešćih infekcija orofacijalne regije. Bolesnicima se prije svakog invazivnijeg postupka savjetuje napraviti kompletnu krvnu sliku te po potrebi ordinirati antibiotsku profilaksu, a u slučaju neizbježnih opsežnih kirurških zahvata u usnoj šupljini posegnuti za dodatnim metodama hemostaze ili zahvat odgoditi ukoliko je razina trombocita i čimbenika zgrušavanja jako niska.



Bolesnici liječeni kemoterapijom razvijaju razne nuspojave što jako narušava kvalitetu života. To često zahtjeva prekid liječenja kemoterapijom i slabiji učinak liječenja bolesti.. Svi pacijenti koji se upućuju na kemoterapiju zbog liječenja zloćudne bolesti bi trebali napraviti detaljan pregled kod stomatologa koji uključuje RTG analizu, klinički pregled i status. Bilo bi idealno napraviti što bolje dentalno zbrinjavanje na vrijeme, prije početka kemoterapije. Ako ne, onda sanirati najhitnija i potencijalno ugrožavajuća stanja. Cilj dentalnog zbrinjavanja je prevencija razvitka kasnijih nuspojava koje se mogu javiti kao posljedica kemoterapije. U samom tijeku primanja citostatika, neke nuspojave su neizbježne te stomatolog treba biti educiran kako pomoći i olakšati bol pacijentu. Od izrazitog je značaja jako dobra suradnje liječnika obiteljske medicine, onkologa i doktora dentalne medicine kako bi se utjecaj kemoterapije na oralno zdravlje minimizirao i ublažio u što većem postotku.

## **9. LITERATURA**

1. Eduard Vrdoljak, Ingrid Belac Lovasić, Zvonko Kustić, Damir Gugić, Antonio Juretić. Klinička onkologija 3., obnovljeno i **izmijenjeno** izdanje. In: 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada Zagreb; 2018.
2. Bilten Incidencija raka u Hrvatskoj 2020. godine [Internet]. [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.hzjz.hr/periodicne-publikacije/bilten-incidencija-raka-u-hrvatskoj-2020-godine/>
3. Fiorillo L. Oral Health: The First Step to Well-Being. *Medicina* (Kaunas). 2019 Oct 7;55(10):676.
4. Lončar Brzak B, Mravak Stipetić M. Ljestvice za procjenu oralnog mukozitisa. *Medix : specijalizirani medicinski dvomjesečnik*. 2014;109/110:243–6.
5. Valković T, Aurer I, Radić Krišto D, Pulanić D, Lelas A, Mravak Stipetić M, et al. Prevencija i liječenje mukozitisa u bolesnika sa zloćudnim hematološkim bolestima: pregled područja i stav Hrvatske kooperativne grupe za hematološke bolesti (KROHEM). *Med Flum* (Online). 2021 Dec 1;57(4):373–83.
6. Vidović Juras D, Burja M, Škrinjar I, Andabak Rogulj A, Lončar Brzak B, Brailo V. Suvremeni pristup liječenju oralnog mukozitisa: pregledni rad. *Med Flum* (Online). 2022 Sep 1;58(3):204–13.
7. Esther M. Wilkins, Charlotte J. Wyche, Linda D. Boyd. *Clinical practice of dental hygienist*. 12th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2017. 947–51.
8. Bell A, Kasi A. Oral Mucositis. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK565848/>
9. Hong CHL, Gueiros LA, Fulton JS, Cheng KKF, Kandwal A, Galiti D, et al. Systematic review of basic oral care for the management of oral mucositis in cancer patients and clinical practice guidelines. *Support Care Cancer*. 2019 Oct;27(10):3949–67.
10. Pouloupoulos A, Papadopoulos P, Andreadis D. Chemotherapy: oral side effects and dental interventions -a review of the literature. *Stomatological Disease and Science*. 2017 Jun 29;1:35–49.
11. Jurčić Čulina I. Xerostomia as a public health problem. *J appl health sci* (Online). 2023 Mar 22;9(1):96–101.



12. Talha B, Swarnkar SA. Xerostomia. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545287/>
13. Hovan AJ, Williams PM, Stevenson-Moore P, Wahlin YB, Ohrn KEO, Elting LS, et al. A systematic review of dysgeusia induced by cancer therapies. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1081–7.
14. Epstein JB, Phillips N, Parry J, Epstein MS, Nevill T, Stevenson-Moore P. Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002 Dec;30(11):785–92.
15. Yong CW, Robinson A, Hong C. Dental Evaluation Prior to Cancer Therapy. *Front Oral Health*. 2022 Apr 18;3:876941.





Cecilija Maganić rođena je 9. kolovoza 1998. godine u Livnu, Federacija Bosne i Hercegovine. Osnovnu školu Fra Lovro Karaula i Opću gimnaziju završila je u Livnu. 2017. godine upisala je Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tokom studiranja aktivno je sudjelovala u studentskoj udruzi Javnozdravstveni odbor te je u periodu 2019.-2021. bila potpredsjednica zavičajne studentske udruge Zagrebački klub livanjskih studenata. 2022. godine dobila je Rektorovu nagradu za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici. Za vrijeme studiranja asistirala je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji, obnašala ulogu demonstratora na Katedri za biologiju, te radila u knjižnici Stomatološkog fakulteta kao administrator.

