

Aspekti terapije medikamentozne osteonekroze čeljusti

Odobashić, Dora

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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:127:179952>

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

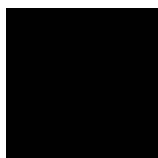
Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-14**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Dora Odobašić

**ASPEKTI TERAPIJE
MEDIKAMENTOSNE
OSTEONEKROZE ČELJUSTI**

Diplomski rad

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, na Zavodu za oralnu kirurgiju.

Mentor rada: dr. sc. Marko Vuletić, dr.med.dent.,spec.oralne kirurgije, Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Nikolina Franin, mag.philol.croat.

Lektor engleskog jezika: Elena Zelić, prof. engleskog i talijanskog jezika

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži : 58 stranica

1 tablica

9 slike

1 grafikon

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora 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 njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem se svojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju tijekom cijelog mog obrazovanja. Posebno im hvala što su mi olakšali svaki korak na ovom putu i bili neizmjerena podrška.

Hvala svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali ovaj put studiranja i učinili ga nezaboravnim.

Veliko hvala Mati na neiscrpnoj pomoći i ljubavi tijekom ovih šest godina.

Za kraj, posebna zahvala mom mentoru, dr.sc. Marku Vuletiću za pruženu pomoć pri pisanju ovog diplomskog rada.

ASPEKTI TERAPIJE MEDIKAMENTOZNE OSTEONEKROZE ČELJUSTI

Sažetak

Medikamentozna osteonekroza čeljusti je nuspojava terapije antiresorptivnim (bisfosfonati i denosumab) i antiangiogenim lijekovima, koji se koriste u liječenju koštanih metastaza i osteoporoze. Incidencija osteonekroze proporcionalna je dozi i potentnosti lijeka, trajanju terapije te akumulaciji lijeka u kostima. Najčešće se razvija kao posljedica intravenske primjene bisfosfonata ili supkutane aplikacije denosumaba. Najbolji način za smanjenje pojavnosti osteonekrotičnih lezija implementacija je preventivnih mjera prije i tijekom terapije navedenim lijekovima, a posebno je važno izbjegavati traumatske dentoalveolarne zahvate te prevenirati i liječiti dentalne infekcije. Ako se lezije ipak razviju, klinički ćemo ih prepoznati kao eksponiranu nekrotičnu kost koja ne cijeli duže od osam tjedana. Mehanizam nastanka nije u potpunosti razjašnjen, već postoje brojne teorije koje se međusobno nadopunjuju. Na temelju prisustva ostalih simptoma i radioloških znakova bolesti, pacijenta svrstavamo u jedan od četiri stadija. Za svaki stadij preporučen je određeni protokol terapije. On se individualizira i prilagođava dotičnom pacijentu. Konzervativna terapija dovodi do smanjenja intenziteta simptoma, ali rijetko i do potpunog cijeljenja lezije. Stoga, najbolje rezultate možemo postići kombinacijom kontrole bakterijske kontaminacije, kirurškog zahvata i jedne od adjuvantnih metoda terapije (terapije ozonom, hiperbaričnom oksigenacijom, plazmom bogatom faktorima rasta, teriparatidom ili laserom). Na taj način nastojimo povećati kvalitetu života pacijenta i omogućiti daljnje liječenje primarne bolesti.

Ključne riječi: osteonekroza; bisfosfonati; denosumab; prevencija; terapija

THERAPY ASPECTS OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

Summary

Medication-related osteonecrosis of the jaw is a side effect of therapy with antiresorptive (bisphosphonates and denosumab) and antiangiogenic drugs, which are used in the treatment of bone metastases and osteoporosis. The incidence of osteonecrosis is proportional to the dose and potency of the drug, the duration of therapy and the accumulation of the drug in the bones. It most often develops as a result of intravenous administration of bisphosphonates or subcutaneous administration of denosumab. The best way to reduce the incidence of osteonecrotic lesions is to implement preventive measures before and during therapy with the mentioned drugs, and it is especially important to avoid traumatic dentoalveolar procedures and to prevent and treat dental infections. If lesions do develop, we will recognize them clinically as exposed necrotic bone that does not heal for more than eight weeks. The mechanism of its origin has not been fully elucidated, but there are numerous theories that complement each other. Based on the presence of other symptoms and radiological signs of the disease, the patient is classified into one of four stages. A specific therapy protocol is recommended for each stage. It is individualized and adapted to the respective patient. Conservative therapy leads to a reduction in the intensity of symptoms, but rarely to complete healing of the lesion. Therefore, the best results can be achieved by a combination of bacterial contamination control, surgery and one of the adjuvant therapy methods (ozone therapy, hyperbaric oxygenation, plasma rich in growth factors, teriparatide or laser). In this way, we strive to increase the patient's quality of life and enable further treatment of the primary disease.

Keywords: osteonecrosis; bisphosphonates; denosumab; prevention; therapy

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. DEFINICIJA MRONJ-A	3
2.1 Lijekovi koji uzrokuju MRONJ.....	4
2.1.1 Bisfosfonati	4
2.1.2 Denosumab.....	5
2.1.3 Antiangiogeni lijekovi.....	6
3. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ MRONJ-A	7
3.1 Faktori vezani uz lijekove.....	8
3.2 Lokalni faktori	8
3.3 Demografski, sistemski i faktori vezani uz ostale lijekove	10
3.4 Genetski faktori	10
4. EPIDEMIOLOGIJA NASTANKA MRONJ-A.....	11
5. PREVENCIJA I ULOGA STOMATOLOGA U NASTANKU MRONJ-A	13
5.1 Preventivne mjere kod onkoloških pacijenata	14
5.2 Preventivne mjere kod pacijenata s osteoporozom.....	16
6. BIOMORFOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA I MIKROBIOLOŠKI ASPEKT MRONJ-A	18
7. KLINIČKA I RADIOLOŠKA SLIKA TE KLASIFIKACIJA MRONJ-A.....	22
7.1 Klinička slika MRONJ-a	23
7.2 Radiološka slika MRONJ-a.....	26
7.3 Klasifikacija MRONJ-a	27
8. ASPEKTI TERAPIJE MRONJ-A	30
8.1 Preporučeni protokol terapije po stadijima osteonekroze.....	31
8.2 Konzervativna terapija.....	32
8.2.1 Terapija ozonom.....	33
8.2.2 Hiperbarična oksigenacija	35

8.2.3	Terapija laserom	36
8.2.4	Primjena PRGF-a	38
8.2.5	Terapija teriparatidom	40
8.3	Kirurška terapija	41
8.3.1	Minimalno invazivni pristup	42
8.3.2	Radikalni pristup	44
9.	RASPRAVA	46
10.	ZAKLJUČAK	49
11.	LITERATURA	51
12.	ŽIVOTOPIS	57

Popis skraćenica

ATP- adenzin-trifosfat

BRONJ- (eng. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw)- bisfosfonatima inducirana osteonekroza čeljusti

CBCT- (eng. Cone beam computed tomography)- kompjuterska tomografija konusnog snopa

CTX- (eng. C-terminal telopeptide)- C-terminalni telopeptid

CYP2C8- (eng. Cytochrome P450 Family 2 Subfamily C Member 8)- citokrom P450 obitelj 2 podobitelj C član 8

EGF- (eng. Epidermal growth factor)- epidermalni faktor rasta

FGF- (eng. Fibroblast growth factor)- faktor rasta fibroblasta

LLLT- (eng. Low-level laser therapy)- niskoenergetski laser

MR- magnetska rezonanca

MRONJ- (eng. Medication-related osteonecrosis of the jaw)- medikamentozna osteonekroza čeljusti

PDGF- (eng. Platelet-derived growth factor)- trombocitni faktor rasta

PRGF- (eng. Plasma rich in growth factors)- plazma bogata faktorima rasta

RANK- (eng. Receptor activator of nuclear factor -kappa B)- receptor aktivator nuklearnog faktora-kappa B

RANKL- (eng. Receptor activator of nuclear factor -kappa B ligand)- receptor aktivator nuklearnog faktora kappa-B ligand

ROS- (eng. Reactive oxygen species)- reaktivne vrste kisika

SNP- (eng. Single nucleotide polymorphism)- polimorfizam pojedinačnih nukleotida

TGF- β - (eng. Transforming growth factor beta)- transformirajući faktor rasta beta

TNF- (eng. Tumor necrosis factor)- tumorski faktor nekroze

VEGF- (eng. Vascular endothelial growth factor)- vaskularni endotelni faktor rasta

1. UVOD

Osteonekroza čeljusti pojam je koji označava odumiranje kosti, a uzrokovana je određenim lijekovima. Vrlo je bitno razlikovati ju od osteoradionekroze. Osteoradionekroza predstavlja rijetku, ali ozbiljnu komplikaciju zračenja u području glave i vrata čiji je glavni predisponirajući čimbenik trauma. Smatralo se da su glavni uzročnici nekroze kosti hipoksija, hipocelularnost i hipovaskularizacija. Međutim, nedavna istraživanja govore u prilog smanjene osteoklastične aktivnosti te posljedično onemogućene razgradnje avitalne kosti i cijeljenja. Unazad tridesetak godina, bisfosfonati postali su standardna medikacija u terapiji koštanih metastaza karcinoma, osteoporoze i multiplog mijeloma. Njihova funkcija zasniva se na inhibiciji koštane resorpcije (remodelacije). Propisivali su se frekventno te su se smatrali dobro podnošljivim i s blagim nuspojavama (2). Godine 2003. prvi je put opisana osteonekroza kod bolesnika koji su bili na terapiji bisfosfonatnim lijekovima te je takva pojava nazvana bisfosfonatima inducirana osteonekroza čeljusti (BRONJ). Medikamentozna osteonekroza čeljusti (MRONJ) danas je uvriježen naziv za takvu patologiju jer je ustanovljena povezanost osteonekroze i antiresorptivnih (bisfosfonati i denosumab) te antiangiogenih (bevacizumab) lijekova (1).

Klinički se prezentira kao eksponirana kost koja ne cijeli duže od osam tjedana. Uz to, mogu biti prisutni razni simptomi poput oticanja, boli, fistule, apscesa, otežanog gutanja, žvakanja i govora. S obzirom na prisutne simptome i radiološku sliku, možemo odrediti stadij bolesti. Sukladno stadiju u kojem se bolesti nalazi, preporučan je protokol terapije (3,4).

Stomatolozi, kao liječnici čije je područje rada usna šupljina, imaju veliku ulogu i važnost u prevenciji, ranoj dijagnozi i liječenju MRONJ-a. Ta bolest ima značajan utjecaj na kvalitetu pacijentova života. Iz tog razloga bitno je poznavati osnovne značajke i karakteristike bolesti kako bismo mogli pravovremeno reagirati i pomoći pacijentu (2).

Svrha je ovog rada objasniti kako i zašto nastaje medikamentozna osteonekroza čeljusti, koji lijekovi mogu dovesti do njezina nastanka te koji su način i metode terapije koji utječu na postoperativno cijeljenje kosti i mekog tkiva.

2. DEFINICIJA MRONJ-A

Kriteriji po kojima definiramo i dijagnosticiramo medikamentoznu osteonekrozu čeljusti su:

- eksponirana kost ili kost koju možemo sondirati kroz intraoralnu ili ekstraoralnu fistulu koja perzistira duže od 8 tjedana
- trenutna ili prijašnja terapija antiresorptivnim ili antiangiogenim lijekovima
- pacijent u anamnezi ne navodi prijašnju radioterapiju u području glave i vrata (4,5)

Često se kod ovih pacijenata javljaju i druga patološka stanja koja je važno diferencijalno dijagnostički razlikovati od same osteonekroze, kao naprimjer: alveolarni osteitis, kronični sklerozirajući osteomijelitis, fibrozealne lezije, sarkom, gingivitis i parodontitis i dr. Također, treba imati na umu i činjenicu da pojava eksponirane kosti ili sekvestra nije isključiva samo za pacijente na antiresorptivnoj i antiangiogenoj terapiji (4).

2.1 Lijekovi koji uzrokuju MRONJ

U lijekove koji su potencijalni uzročnici medikamentozne osteonekroze čeljusti spadaju antiresorptivni i antiangiogeni lijekovi. Ti lijekovi koriste se u liječenju koštanih metastaza malignih bolesti te kod osteoporoze i osteopenije.

Antiresorptivne lijekove dijelimo na bisfosfonate i denosumabe koji imaju sličan mehanizam djelovanja, ali se po mnogočemu i razlikuju (1).

ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI	ANTIANGIOGENI LIJEKOVI
BISFOSFONATI	BEVACIZUMAB
DENOSUMAB	SUNITINIB

Tablica 1. Podjela lijekova koji uzrokuju MRONJ (2,4)

2.1.1 Bisfosfonati

Bisfosfonati su lijekovi koji se primjenjuju u terapiji osteoporoze u menopauzi, Pagetove bolesti, multiplog mijeloma, osteolize povezane s tumorom i metastazama (karcinom dojke,

prostate ili pluća) te kod maligne hiperkalcemije. Oni su po kemijskom sastavu analozi pirofosfata. Na temelju molekularnog mehanizma djelovanja dijelimo ih u tri skupine: prva generacija su bisfosfonati koji ne sadržavaju dušik (klodronat) dok u drugu (pamidronat) i treću (ibandronat) generaciju spadaju bisfosfonati koji sadržavaju dušik. Zolendronat, kao najpotentniji bisfosfonat, pripada trećoj generaciji, ali ujedno ima i najveći rizik za razvoj MRONJ-a (2).

Mogu se administrirati oralno u obliku tableta ili intravenozno u obliku infuzije. Kada su uzeti per os, intestinalna apsorpcija poprilično je niska. Unatoč tome, doza je efektivna zbog njihove povećane potentnosti. Zatim prelaze u krvotok gdje se vežu za albumine. Jačina te veze u korelaciji je s poluvremenom eliminacije iz plazme pa tako za zoledronat ono iznosi 1-2h, a za ibandronat 10-16h. Nadalje, najveći afinitet pokazuju prema kostima, pa se tako vežu za hidroksiapatit na površini kosti, a osobito se akumuliraju u resorptivnim lakunama. Tijekom aktivne resorpcije stvaraju se acidični uvjeti koji omogućuju otpuštanje bisfosfonata s površine kosti te njihov ulazak u osteoklaste ili ugradnju u kost pomoću osteoblasta. U tom obliku mogu perzistirati u kosti godinama. Eliminiraju se urinom preko bubrega u nepromijenjenom obliku.

Glavna im je funkcija inhibicija koštane resorpcije koja započinje jedan do dva dana nakon početka uzimanja terapije. Nizom biokemijskih procesa konačno dolazi do programirane smrti stanica, tj. apoptoze osteoklasta koji su odgovorni za resorpciju. Također, inhibiraju njihovu diferencijaciju, adheziju, smanjuju njihov broj te aktivnost. Nasuprot tome, induciraju osteoblaste na stvaranje kosti. Dokazan je njihov kvalitativni i kvantitativni antiangiogeni učinak s mogućim negativnim utjecajem na vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF) (3).

Nuspojave su generalno rijetke i blage, a ovise o načinu primjene bisfosfonata. Tako oralno primijenjeni bisfosfonati mogu uzrokovati gastrointestinalne simptome, dok je kod intravenske primjene moguća povišena temperatura, limfocitopenija te prolazno oštećenje bubrežne funkcije (2,3). Nadalje, BRONJ se pretežno javlja kod intravenske primjene te predstavlja vrlo ozbiljnu komplikaciju terapije (6).

2.1.2 Denosumab

Denosumab je humano monoklonalno antitijelo koje je razvijeno kako bi blokiralo vezanje receptora aktivatora nuklearnog faktora-kappa B liganda (RANKL-a) na receptor aktivator nuklearnog faktora-kappa B (RANK) u staničnoj membrani osteoblasta te prekursora osteoblasta. RANKL je član obitelji tumorskog faktora nekroze (TNF-a) te igra ključnu ulogu u sazrijevanju osteoklasta, a proizvode ga osteoblasti i aktivirani T-limfociti. Njihova funkcija podrazumijeva inhibiciju diferencijacije i aktivnosti osteoklasta te je posljedično smanjena resorpcija kosti.

Primjenjuje se u liječenju koštanih metastaza u dozi od 120 mg svaka 4 tjedna te kod osteoporoze u dozi od 60 mg koja se administrira subkutano svakih 6 mjeseci (3,7). Za razliku od bisfosfonata, denosumab se ne akumulira u kosti. To znači da se ne ugrađuje u koštani matriks, već se nalazi u krvnim žilama u medularnoj kosti i kortikalisu pa tako ima reverzibilan efekt nakon prestanka kontinuirane primjene. Vrlo se brzo apsorbira u krvotok, a njegovo poluvrijeme života u serumu kratko je te iznosi od 25 do 29 dana. (9). Eliminira se retikuloendotelnim sustavom. Nuspojave koje se mogu pojaviti su ozbiljna hipokalcemija, osteonekroza čeljusti te atipične infekcije kao rezultat interferiranja s imunološkim sustavom (3).

2.1.3 Antiangiogeni lijekovi

Angiogeneza je proces stvaranja krvnih žila diferencijacijom endotelnih stanica. Ona povoljno utječe na rast i invazivnu prirodu tumora pa se antiangiogenim lijekovima nastoji prevenirati metastaziranje tumora putem krvnih i limfnih žila (5). Ti lijekovi monoklonalna su antitijela koja djeluju na receptore VEGF-a, ometaju stvaranje novih krvnih žila te posljedično dovode do ishemije i osteonekroze (8). Uglavnom se koriste kod liječenja gastrointestinalnih, neuroendokrinih i bubrežnih tumora.

Dvije najčešće vrste antiangiogenih lijekova su: VEGF inhibitori (bevacizumab) i inhibitori tirozin-kinaze (sunitinib). Kao i denosumab, ovi lijekovi nemaju tendenciju nakupljanja u kostima nakon dugotrajne primjene (4).

3. FAKTORI RIZIKA ZA RAZVOJ MRONJ-A

Medikamentozna osteonekroza čeljusti patološko je stanje do kojeg može doći spontano, bez prisutnosti lokalnih ili sistemskih faktora rizika. To ide u prilog teoriji da je osteonekroza prvo aseptičan proces koji se naknadno kontaminira bakterijama. S druge strane, ona može biti potaknuta različitim čimbenicima rizika koje bi kliničar trebao determinirati prije samog početka terapije kako bi ju mogao spriječiti. Istraživanja temeljena na dokazima vezana uz faktore rizika rijetka su i nepotpuna pa ih ne možemo sa sigurnošću definirati. Ipak, nekoliko je predloženih čimbenika koje možemo dovesti u korelaciju s pojavom MRONJ-a (3).

3.1 Faktori vezani uz lijekove

Rizik razvoja MRONJ-a za pacijente koji nisu primali antiangiogenu i antiresorptivnu terapiju iznosi 0-0,019% (4).

Bisfosfonati koji u svojoj kemijskoj strukturi sadrže dušik su potentniji, te ujedno i češći uzročnici BRONJ-a u odnosu na bisfosfonate bez dušika u svom sastavu. Nadalje, poznato je da intravenska primjena bisfosfonata (zoledronat) nosi veći rizik u usporedbi s oralnom primjenom (ibandronat) (3). Prevalencija kod intravenske primjene bisfosfonata i supkutane aplikacije denosumaba iznosi od 2 do 12%, dok ona kod peroralne primjene bisfosfonata iznosi od 0,01 do 0,05% (1). Razlog tome razlika je u farmakološkoj učinkovitosti istih. Oralnom primjenom imamo nisku stopu apsorpcije u gastrointestinalnom traktu, dok ih se intravenski više od 50% inkorporira u kost. Ako su indicirani u terapiji karcinoma, doza koja se koristi je i do 12 puta veća od doze u terapiji osteoporoze te samim time raste i rizik za pojavu osteonekroze. Kod dugotrajne terapije dolazi do kumulativnog učinka, pa prema gruboj procjeni možemo reći da se svakom godinom terapije udvostručuje rizik za nastanak MRONJ-a (3).

3.2 Lokalni faktori

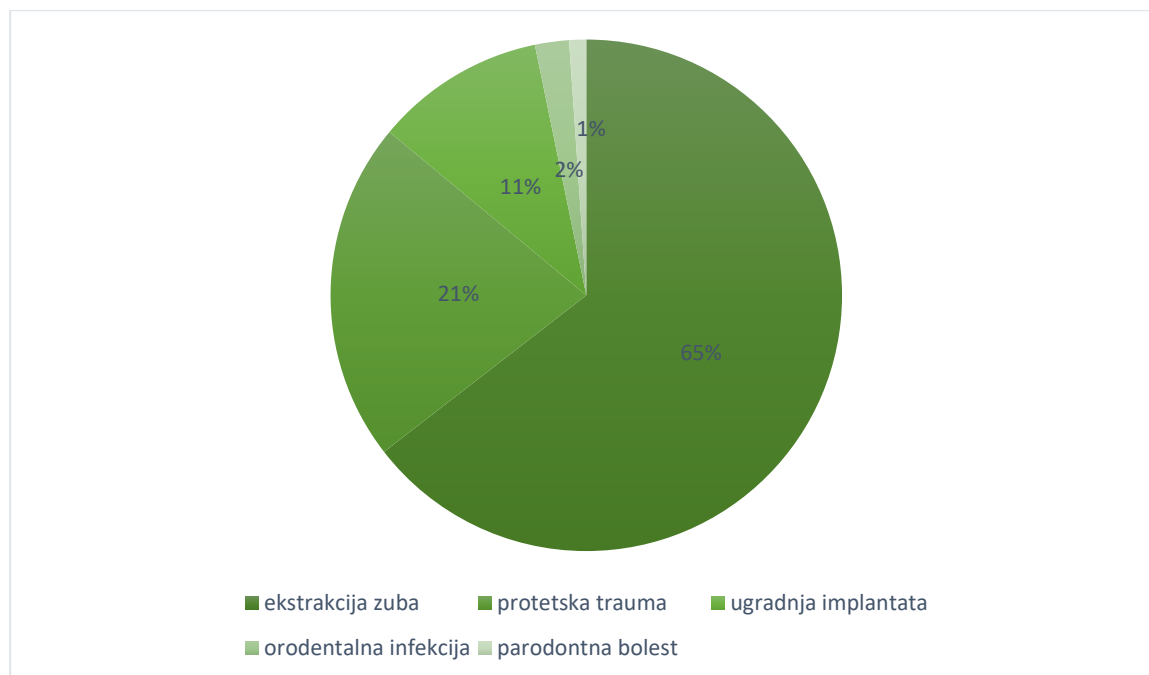
Invazivni stomatološki zahvati, ekstrakcije mandibularnih molara, mjesta koštanih izbočenja s tankom mukozom, neadekvatna proteza i parodontitis dovode se u svezu s povećanim rizikom za razvoj medikamentozne osteonekroze čeljusti. Dokazan je 18 puta veći rizik za MRONJ

prilikom ekstrakcije zuba, te dvostruko veći pri iritaciji proteze (3). Dentoalveolarna kirurgija smatra se glavnim čimbenikom rizika za njezinu pojavu. Po nekim studijama se čak u 52-61% slučajeva navodi ekstrakcija zuba kao predisponirajući događaj, tj. okidač. Trenutna najbolja procjena za rizik kod pacijenata na terapiji oralnim bisfosfonatima koji su podvrgnuti kirurškom vađenju zuba iznosi 0.5%. Nadalje, primjenom intravenskog oblika imamo povećanu incidenciju, točnije, ona iznosi od 1,6 do 14,8%.

Pacijenti koji su na antiresorptivnoj terapiji te su podvrgnuti nekom drugom dentoalveolarno zahvatu, kao što su: endodontski zahvati, parodontna kirurgija, ugradnja dentalnih implantata, također imaju veću mogućnost za razvoj osteonekroze. Međutim, zbog nedovoljnih podataka taj rizik nije poznat, ali neki smatraju da je usporediv s rizikom prilikom ekstrakcije (4).

Parodontitis je upalna bakterijska bolest parodonta kod koje generalno dolazi do pada pH vrijednosti te posljedično acidičnih uvjeta koji pogoduju aktivnosti bisfosfonata. S obzirom na to, on predstavlja potencijalni rizik za razvoj osteonekroze.

Veću pojavnost ima u mandibuli nego u maksili zbog kompaktnije kosti i smanjene vaskularizacije. Češća je na mjestima s tankom sluznicom, kao što su oštar milohioidni greben i mandibularni torus (3).



Grafikon 1. Prikaz najčešćih okidača MRONJ-a (20).

3.3 Demografski, sistemski i faktori vezani uz ostale lijekove

Prevalencija osteonekroze veća je u žena starije dobi. To se pripisuje učestalosti osnovnih bolesti zbog koje se ovi lijekovi i pripisuju, kao što su rak dojke i osteoporoza. U starijoj dobi (iznad 60 godina) tomu je razlog smanjena cirkulacija krvi i sposobnost oporavka nakon traume (4).

Paralelna primjena kortikosteroida ili kemoterapeutika uz antiresorptivnu terapiju dovodi do povećanog rizika od osteonekroze te utječe na smjernice u oralno-kirurškom liječenju takvih pacijenata. Razlog tome je imunosupresivno i protuupalno djelovanje navedenih lijekova koje utječe i na osteoklaste, osteoblaste te osteocite. Također, ostali predisponirajući čimbenici koji mogu pridonijeti bržem i lakšem razvoju MRONJ-a su: anemija i dijabetes kod pacijenata oboljelih od karcinoma, vrsta ili tip karcinoma, insuficijencija bubrega, pušenje (zbog smanjene sposobnosti cijeljenja ekstrakcijskih rana) i konzumacija alkohola. Svi ovi čimbenici smatraju se komorbidnim faktorima, a ne dokazanim faktorima rizika zbog proturječnih i nedovoljno jakih dokaza (2,4).

3.4 Genetski faktori

Recentne studije govore u prilog potencijalne povezanosti između genetike i medikametozone osteonekroze. Opisani su polimorfizmi pojedinačnih nukleotida (SNP-ovi) koji su s povezani s razvojem MRONJ-a. Ti SNP-ovi većinski se nalaze u genima povezanim s modelacijom kosti, stvaranjem kolagena ili pojedinim bolestima koštanog metabolizma. Analizirana je i povezanost polimorfizma s aktivnošću enzima koji je specifično inhibiran bisfosfonatima, tj. farnezil-difosfat sintazom te je utvrđena pozitivna korelacija i mogućnost povezanosti s osteonekrozom (4).

4. EPIDEMIOLOGIJA NASTANKA MRONJ-A

Osteonekroza čeljusti komplikacija je dugotrajne primjene antiresorptivnih lijekova. Nažalost, generalnu prevalenciju osteonekroze ne možemo definirati sa sigurnošću, već možemo samo dati procjenu. Razlog tome je što dostupne podatke dobivamo najviše iz istraživanja i izvješća koja nemaju dostatnu vjerodostojnost i konzistentnost te su često nepotpuna i pristrana. Najvjerojatnije je broj registriranih i prijavljenih slučajeva bolesti puno manji nego što je to u stvarnoj praksi. Razlog tome mogu biti blage manifestacije bolesti u ranim stadijima, pacijentovo zanemarivanje istog, loša informiranost o medicinskoj pomoći ili pak neznanje kliničara i nesposobnog davanja pravovaljane dijagnoze. To se posebno odnosi na pacijente koji primaju terapiju u oralnom obliku jer nisu pod stalnim nadzorom, za razliku od pacijenata na intravenoznoj terapiji koji prilikom svake administracije moraju doći u bolnicu gdje bivaju ispitani o mogućim nuspojavama od zadnje aplikacije lijeka. Ono što možemo jest opisati razlike u prevalenciji razvoja osteonekroze s obzirom na vrstu i način administracije lijeka te razlike između spontane i osteonekroze potaknute raznim okidačima (3).

Pacijenti kojima je dijagnosticirana osteoporoza ili osteopenija najčešće u terapiji primaju oralne bisfosfonate (alendronat) jednom tjedno. Prevalencija MRONJ-a kod tih pacijenata može se procijeniti na raspon od 0.01 do 0.05%. Taj postotak bit će veći ako su podvrgnuti dentalnom kirurškom zahvatu (ekstrakcija ili ugradnja implantata) (11).

Nadalje, pacijenti s dijagnosticiranim multiplim mijelomom ili s uznapredovalim karcinomom koji je metastazirao u koštane strukture primaju intravenoznu bisfosfonatnu terapiju (zolendronat) jednom mjesečno. Prevalencija osteonekroze iznosi oko 10%. Naravno, ona raste provođenjem oralno-kirurških zahvata na tim pacijentima (3). Najveću vjerojatnost razvoja MRONJ-a imaju bolesnici s multiplim mijelomom te ona iznosi oko 10%, manju vjerojatnost imaju bolesnici s karcinomom prostate (6,5%) te najmanju bolesnice s karcinomom dojke u iznosu od 2 do 3% (6).

Prvi prijavljeni slučaj osteonekroze čeljusti kod pacijenata na terapiji denosumabom je zabilježen 2010. godine. Nakon toga, provedenim studijama utvrđena je sličnost i usporedivost prevalencije osteonekroze kod terapije denosumabom i kod terapije intravenoznim bisfosfonatima. Ona je poprilično značajna te je taj značaj još izraženiji ako takve pacijente podvrgnemo dentoalveolarnim operacijama (10).

5. PREVENCIJA I ULOGA STOMATOLOGA U NASTANKU MRONJ-A

Pristup pacijentima mora biti multidisciplinarni te uključivati stomatologa, onkologa i oralnog ili maksilofacijalnog kirurga. Provođenje stomatološkog probira (screening) te implementacija preventivnih mjera prije samog početka uzimanja terapije pridonose smanjenju pojavnosti osteonekroze. Po nekim istraživanjima incidencija se smanjuje i do tri puta (4). Postoje grupe visokog i niskog rizika za razvoj osteonekroze u koje svrstavamo osobe s obzirom na identifikaciju lokalnih ili sistemskih faktora rizika (2). Plan terapije kod takvih pacijenata uključuje vrlo temeljit i detaljan pregled usne šupljine i po potrebi rendgensko snimanje. Fokus je usmjeren na liječenje akutnih infekcija te zubi koji potencijalno mogu razviti infekciju u skoroj budućnosti, tj. tijekom terapije antiresorptivnim lijekovima. Pacijenta trebamo osvijestiti o važnosti učestale i pravilne oralne higijene, motivirati ga i educirati o dodatnoj primjeni fluorida, preparata klorheksidina kao kemijske kontrole plaka i antibakterijskog sredstva. Kliničkim pregledom i analizom rendgenske snimke ustanovimo prisutstvo karijesa, parodontnih bolesti, pomicnost zubi, zaostale zubne korijenove, periapikalne procese, bezubost i provjeravamo stabilnost i retenciju proteze. Sva navedena stanja nastojimo sanirati u dogledno vrijeme prije početka uzimanja terapije (4).

5.1 Preventivne mjere kod onkoloških pacijenata

Najracionalniji pristup kod onkoloških pacijenata upravo je prevencija razvoja MRONJ-a tako što ćemo djelovati na predisponirajuće rizične faktore. Onkolog odredi plan i početak terapije, zatim šalje pacijenta kod doktora dentalne medicine na probir i kompletni dentalni pregled i obradu. Stomatolog dijagnosticira dentalne infekcije i njihove posljedice u vidu karijesa, pulpitisa, nekroze zuba, oštećenog i upaljenog parodonta, odontogenog ili parodontnog apscesa. Rade se restaurativni i endodontski zahvati, supragingivno i subgingivno čišćenje i poliranje zubi, podlaganje nestabilnih proteza, a u limitiranim slučajevima rade se i ekstrakcije zuba. To su slučajevi kada zub nije moguće restaurirati i kada je njegova prognoza loša. Dokazana je povezanost akutne infekcije i MRONJ-a pa na ovaj način smanjujemo rizik za razvoj istog. Potrebno je i pregledati sluznicu ispod djelomičnih ili potpunih proteza te ukloniti mjesta koja potencijalno mogu uzrokovati traum, posebno obratiti pozornost na lingvalnu sluznicu grebena. Obvezno instruiramo pacijenta o pravilnom, temeljitom četkanju i održavanju oralne higijene te naglasimo potrebu za profesionalnim čišćenjem zubnog plaka i kamenca 2-4 puta godišnje. Na taj način djelujemo preventivno na dentalne patološke procese

te posljedično smanjujemo mogućnost potrebe za dentoalveolarnom kirurgijom tijekom i nakon antiresorptivne terapije (2,4). Redovite kontrole također su iznimno važne kako bismo mogli bolest uhvatiti u najranijem stadiju, a one podrazumijevaju dolaske svakih 6-12 mjeseci (12). Pacijenta upozorimo da u slučaju pojave boli, otekline ili eksponirane kosti što prije obavijesti svog kliničara. Administriranje terapije može početi od 6 do 8 tjedana nakon invazivnih zahvata jer je taj period potreban za cijeljenje mekih tkiva, epitelizaciju i eventualno cijeljenje kosti. Ovakvim se djelovanjem prema nekim istraživanjima reducira pojavnost osteonekroze od 50 do 75% .

U svrhu liječenja karcinoma uglavnom se pripisuju intravenozni, potentniji bisfosfonati ili denosumab. Pacijent i kliničar trebaju biti upućeni i svjesni o mogućim komplikacijama prilikom vađenja zuba tijekom i nakon prestanka primjene terapije, a izrazito izazovna komplikacija je medikamentozna osteonekroza čeljusti. Iako se ona može razviti i spontano, ničim inducirana, ipak se najčešće razvija kao posljedica dentoalveolarne kirurgije. Pri razmatranju prekida intravenozne terapije bisfosfonatima na kratki period, zbog potrebe za invazivnim stomatološkim zahvatima, treba uzeti u obzir činjenicu da oni imaju akumulacijski učinak te se dugogodišnje retiniraju u kostima. Po završetku terapije vrlo se sporo otpuštaju iz kosti, pa taj proces prosječno traje oko 10.5 godina. Iz tog razloga nije dokazana korisnost takvog čina, u smislu smanjenja rizika za pojavu osteonekroze. Međutim, prekid terapije na duži period može potencijalno dovesti do stabilizacije mjesta osteonekroze, umanjiti kliničke simptome te smanjiti pojavnost novih mjesta osteonekroze. Tu odluku donosi onkolog te se možemo provesti jedino ako opće stanje bolesnika to dopušta. Za razliku od bisfosfonata, denosumabi nemaju afinitet za koštano vezivanje te bi njihov antiresorptivni učinak trebao prestati u periodu od 6 mjeseci nakon prestanka uzimanja terapije. Nedovoljno je istraživanja koja bi poduprla ili opovrgla prekid terapije denosumabima ili antiangiogenim lijekovima u svrhu prevencije ili liječenja (2,4).

Ekstrakcija zuba, kao i ostali zahvati koji uzrokuju direktnu ozljedu koštanog tkiva, kontraindicirani su kod visoko rizičnih pacijenata na bisfosfonatnoj terapiji. Također, poželjno je izbjegavati i ugradnju dentalnih implantata. Kada je to moguće, zub ćemo pokušati izliječiti i spasiti konzervativnim metodama kao što su: endodontski i parodontni zahvati te kontrola infekcije dugotrajnom primjenom antibiotika. U slučaju da ti postupci nisu učinkoviti i adekvatni za dotičnu situaciju (vertikalna fraktura, visoki stupanj mobilnosti zuba), morat ćemo pristupiti ekstrakciji zuba uz pridržavanje preventivnih mjera. Mjere uključuju prethodno profesionalno čišćenje zubi, ispiranje usta 0.2%-tnim klorheksidinom,

antibiotsku terapiju (amoksisicilin i metronidazol), atraumatsko vađenje sa šivanjem mukoperiostalnog režnja kako bismo dobili primarno cijeljenje rane (12).

5.2 Preventivne mjere kod pacijenata s osteoporozom

Kao kod onkoloških pacijenata, i kod onih koji boluju od osteoporoze trebamo provesti stomatološki probir, dijagnostiku te sanirati usnu šupljinu i zubalo pacijenta prije početka terapije antiresorptivnim lijekovima. Prvo je potrebno ekstrahirati zube koje nije moguće restaurirati te one koji su uzročnici apscesa. Nakon toga radimo parodontne zahvate te evidentiramo redovne kontrole, tj. recall. Ukoliko je potrebno liječenje zuba, pristupamo takvom zahvatu nakon kojeg zub opskrbljujemo protetski ili konzervativnim postupcima. Po pitanju ortodontske terapije u odrasloj dobi nemamo puno saznanja te se za sada smatra sigurnom i izvedivom, iako može biti usporena ili čak zaustavljena tijekom prve tri godine primjene oralnih bisfosfonata zbog njihovog antiosteoklastičnog učinka. Važno je educirati bolesnika o oralnom zdravlju i provođenju oralne higijene (13). Oralni bisfosfonati manje su potentni od intravenskih, pa je zato i broj zabilježenih slučajeva osteonekroze poprilično manji. Međutim, rizik raste kada terapija traje više od četiri godine (4). Ako do njenog razvoja dođe, onda je to najčešće u mandibuli, Uglavnom ne prelazi u stadij veći od trećeg, manje je invazivna, veća je predvidivost njezinog daljnjeg razvoja i povoljnije reagira na terapiju u odnosu na osteonekrozu induciranu intravenskim bisfosfonatima. Nije opisan nastanak osteonekroze prilikom rutinskih dentalnih postupaka, ali je zato poznat povećan rizik pri dentoalveolarnim kirurškim zahvatima. Nadalje, ti zahvati nisu apsolutno kontraindicirani, ali je važno upozoriti pacijenta o dugotrajnijem cijeljenju i zarastanju postekstrakcijske rane (2,13).

Poznato je da se bisfosfonati dugotrajno vežu za kost. Kod potrebe za stomatološkom operativnom intervencijom, nije sa sigurnošću ustanovljeno je li rizik za nastanak MRONJ-a smanjen ako privremeno prekinemo terapiju. Potrebna su dodatna klinička istraživanja kojim ćemo potencijalno modificirati aktualne smjernice tako da ne ugrozimo dugoročnu terapiju osteoporoze. Trenutne smjernice nastale su na temelju stručnog mišljenja iskusnih kirurga pa razlikujemo 3 načina pristupa pacijentima:

- kod pacijenata koji primaju oralne bisfosfonate kraće od četiri godine i nemaju druge rizične kofaktore, nisu potrebne modifikacije i prekid terapije zbog planirane operacije. Ovo pravilo odnosi se na oralno-kirurške, periodontalne i maksilofacijalne zahvate.

U slučaju ugradnje dentalnih implantata, savjetuje se informirati pacijenta o mogućem dugoročnom neuspjehu zadržavanja implantata u alveoli te o niskom, ali mogućem riziku za razvoj osteonekroze ukoliko se antiresorptivna terapija nastavlja. Takve pacijente potrebno je redovito kontrolirati i pratiti, pa čak i u dogovoru s liječnikom primarne bolesti razmotriti opciju mijenjanja doze trenutne terapije ili pronalazak alternativnih lijekova.

- pacijentima koji su na terapiji oralnim bisfosfonatima kraće od četiri godine te uz to redovno uzimaju kortikosteroide, kemoterapeutike ili antiangiogene lijekove, treba savjetovati prekid terapije oralnim bisfosfonatima u trajanju od najmanje dva mjeseca prije oralno-kirurškog zahvata te uz suradnju i dopuštenje nadležnog liječnika donijeti zajedničku odluku. Pri tome treba uzeti u obzir opće stanje bolesnika. Nastavak terapije preporuča se nakon koštanog cijeljenja, a to znači nakon perioda od prosječno tri mjeseca.
- u slučaju trajanja terapije duže od četiri godine, bez obzira primaju li pacijenti uz to kortikosteroidnu, antiangiogenu terapiju ili kemoterapeutike, potrebno je uz savjetovanje s nadležnim liječnikom primarne bolesti prekinuti antiresorptivnu terapiju na najkraće dva mjeseca (ako opće stanje to dopušta) te nastaviti terapiju po završetku koštanog cijeljenja (4).

Pod preventivne mjere spada i test kojim mjerimo razinu C-terminalnog telopeptida (CTX test). To je biokemijski marker koji nam služi kao indikator promjene u koštanoj pregradnji. Tijekom resorpcije kosti, kolagen tipa 1 razgrađuje se te kao glavni produkt nastaje CTX. S obzirom na to da bolesnici koji primaju antiresorptivnu terapiju imaju smanjenu koštanu remodelaciju, posljedično imaju i nisku razinu CTX-a. Provedenim istraživanjem zaključeno je da CTX testom ne možemo predvidjeti razvoj osteonekroze, ali nam može pomoći identificirati one koji su u rizičnoj zoni. Tu zonu čine vrijednosti manje od 150 pg/ml. Ako stanje pacijenta to dozvoljava, može se prekinuti terapija oralnim bisfosfonatima kako bi se vrijednost CTX-a povećala te kako bismo na taj način pacijenta izvukli iz rizične zone (14).

**6. BIOMORFOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA I MIKROBIOLOŠKI ASPEKT
MRONJ-A**

Medikamentozna osteonekroza čeljusti pretežno se javlja u mandibuli. Razlog tome leži upravo u njezinoj građi. Mandibula je neparna simetrična kost u obliku potkove koja se sastoji od corpora te lijevog i desnog ramusa. Građena je od unutarnje i vanjske lamine (kompaktna kost) koje se u donjem dijelu spajaju, a između njih nalazi se spongiozna kost. Upravo zbog kompaktne građe u odnosu na maksilu, manje je prokrvljena te posljedično lakše dolazi do ishemije te zatim i nekroze. Usna šupljina dinamična je sredina čija povećana funkcija dovodi do intenzivnije pregradnje kosti. Pregradnja podrazumijeva apoziciju nove kosti na mjestima većeg pritiska, tj. na hvatištima mišića čije su tetive u funkciji napete, te resorpciju kosti na mjestima manjeg pritiska. Remodeliranje također uključuje i gingivu pa je teško reći potiče li osteonekroza iz kosti ili pak iz oralne mukoze (2).

Patofiziologija nije potpuno razjašnjena. Nekoliko je teorija kojima nastojimo objasniti proces razvitka osteonekroze, a one se međusobno ne isključuju. Postoji teorija po kojoj se smatra da je ulceracija, traumatska ili u obliku afte, inicirajući događaj. Nadalje, sekvestracija se može javiti zbog poremećaja u krvnoj opskrbi slabije vaskularizirane kortikalne kosti koja se hrani preko periosta te se može razviti infekcija. Nije poznato razvija li se prvo nekroza ili infekcija. Time se stvara fenomen začaranog kruga jer daljnjoj progresijom procesa ta devitalizirana i sekundarno inficirana kost onemogućuje zarastanje početnog ulkusa. Dentalna patologija podrazumijeva stanje upale zubnih tkiva uzrokovane bakterijama i njihovim produktima. Prisutnost bakterijskog biofilma i polimorfonuklearnih leukocita (kao upalnih parametara) česti je nalaz u područjima osteonekroze (15). Bakterije koje prevladavaju u nekrotičnom uzorku kosti su: *Fusobacterium*, *Streptococcus*, *Actinomyces*, *Selenomonas* i *Bacillus*, od kojih u gotovo svakom uzorku možemo naći upravo *Actinomyces*. Osim bakterija, nađeni su i gljivični organizmi koji se uglavnom nalaze na površini, a posebice *Candida albicans*. Dokazano je da bakterije stimuliraju osteoklaste na resorpciju kosti te tako pridonose nekrozi i pojavi sekvestra. Moguće je da gram-negativne bakterije uzrokuju gubitak koštane mase preko proteina smještenih u staničnoj membrani bakterija koji se zovu porini. Oni sudjeluju u sintezi proupalnih medijatora te omogućuju ulazak i izlazak metaboličkih tvari iz bakterijske stanice. Bakterijski enzimi, poput kolagenaza, razaraju tkivo te uz istovremenu invaziju onemogućuju adekvatnu obranu domaćina. Tako bakterije mogu prodrijeti u dublja, anaerobna područja tkiva. Drugi način na koji ti enzimi mogu doprinijeti progresiji inficiranog područja uključuje lokalno oštećenje krvne opskrbe i nakupljanje metabolita kao produkata razgradnje proteina, čime se smanjuje redoks potencijal koji pogoduje rastu i razvoju anaerobnih bakterija. One se nakupljaju, koloniziraju pogođeno područje, biofilma

raste te upala i oštećenje napreduju (16). Pojedini autori smatraju kako je kost koja sadrži bisfosfonate manje otporna na bakterijske infekcije s obzirom na normalnu kost te je ona inkubator za pretežito gram-pozitivne bakterije (uključujući i *Actinomyces*) koje uzrokuju kronični upalni odgovor. Adhezija tih bakterija na kost posredovana je elektrostatskim silama između bisfosfonata koji sadrže dušik i pozitivnog naboja bakterija (22). Pretpostavlja se da se inicijalna koštana lezija širi i raste centrifugalno u dubinu kosti te prema mukozu i to prije ekspozicije koštanog tkiva. Histološkom analizom nekrotičnog tkiva u medularnim područjima nađeni su bakterijski agregati, a analizom perinekrotičnog područja koštana srž nije sadržavala bakterije, ali su bili vidljivi znakovi upalnog procesa. To nam govori u prilog teoriji da nekroza kosti prethodi kliničkoj manifestaciji i dijagnozi osteonekroze te je vezana uz upalu (21). Iako ne možemo sa sigurnošću reći igra li bakterijska infekcija glavnu ili sekundarnu ulogu u razvoju MRONJ-a, svakako nas usmjerava u odluci o izboru terapije i daljnjim mjerama sanacije postojeće patologije (22).

Kao predilekcijsko mjesto za pojavu osteonekroze čeljusti navodi se stražnje lingvalno područje mandibularne kosti. Potencijalnu povezanost ima i gubitak ili nedostatna restauracija stražnjih zubi (kutnjaka). Time se gubi normalan lingvalni nagib kutnjaka koji ima protektivnu funkciju. Naime, njime se štiti milohioidni greben prilikom žvakanja. Kada to nije slučaj, moguća je pojava kronične traume nekeratinizirane sluznice iznad grebena. Da se na tom mjestu formira ulkus, on bi bio podložan razvoju sekundarne infekcije zbog nedinamične prirode tog područja. Uz to, bisfosfonati inhibiraju proliferaciju keratinocita te se tako može dodatno narušiti integritet oralne sluznice i pospješiti razvoj infekcije.

Supresija koštane remodelacije povezana je s razvojem MRONJ-a. Do nje dolazi primjenom antiresorptivne terapije kojom se inhibira osteoklastična aktivnost te je ona proporcionalna dozi terapije (15). Funkcija osteoklasta bitna je u procesu cijeljenja koštanih rana nakon invazivnih zahvata, koji uključuju i postekstrakcijske rane. To znači da se djelovanjem tih lijekova narušava i otežava cijeljenje koštanih defekata (20). Međutim, osteonekroza nije karakteristična izrazito i samo za medikamentoznu osteonekrozu. Nadalje, ona nije zabilježena u ostalim patološkim stanjima u kojima imamo smanjenu koštanu remodelaciju (15).

Smanjenu vaskularizaciju uzrokuju bisfosfonati te antiangiogeni lijekovi, od kojih najčešće bevacizumab. Smatra se da taj učinak pridonosi pojavi MRONJ-a. Njegova je pojava evidentirana kod pacijenata s karcinomom koju su na terapiji bevacizumabom, a uz to su

imali i dodatne čimbenike rizika. Taj broj pacijenata manji je u odnosu na one koji su istovremeno primali bevacizumab i bisfosfonatnu terapiju. Generalno, rizik nije značajno veći kod oba slučaja pa se trebamo fokusirati i na ostale potencijalne rizične faktore (invazivni dentalni zahvati) (17). Novijim istraživanjima dovodi se u pitanje antiangiogeno djelovanje bisfosfonata. Nasuprot tome, dokazan je njihov negativan utjecaj na limfangiogenezu. U usporedbi lezija nalik na osteonekrozu s normalnim i zdravim postekstrakcijim alveolama, pronađen je smanjen broj limfnih žila, kao i smanjena proizvodnja VEGF-a koji je neophodan za proces stvaranje limfnih žila (20).

Osteonekrozu neće razviti svi pacijenti koji imaju slične komorbiditete i medicinsko stanje. To nam saznanje govori o mogućnosti postojanja genetske predispozicije za njezin razvoj. Moguće je da SNP-ovi u genima farnezil-pirofosfat sintaze i citokroma P450 predstavljaju poveznicu s pojavom osteonekroze kod pojedinih pacijenata (15). Istraživanje provedeno na pacijentima koji boluju od multiplog mijeloma te primaju bisfosfonatnu terapiju ukazalo nam je na pozitivnu korelaciju između SNP-a u CYP2C8-u (citokrom P450 obitelj 2 podobitelj C član 8) i razvoja medikamentozne osteonekroze čeljusti. Međutim, nakon toga provedeno je istraživanje na pacijentima koji boluju od karcinoma prostate i posljedično su razvili koštane metastaze te zato primaju bisfosfonatnu terapiju. Svrha je bila utvrditi postoji li poveznica između istog SNP-a i osteonekroze kod navedenih pacijenata. Dobiveni rezultati ne navode SNP kao faktor rizika za razliku od prijašnjeg istraživanja. To nam ukazuje na potrebu za dodatnim istraživanjima na ovom području (18).

Regulatorne T stanice i upalne pomagačke T stanice (koje proizvode interleukin 17) mogu doprinijeti razvoju lezija sličnih kao kod osteonekroze. Tim eksperimentom ukazalo se na moguću povezanost osteonekroze i imunoloških promjena uzrokovanih antiresorptivnom terapijom. Takva hipoteza zahtijeva daljnja istraživanja.

U novija saznanja i pretpostavke također spada i hipoteza o značajnoj promjeni odnosa M2 i M1 makrofaga u lezijama nalik na osteonekrozu koje su se pojavile nakon vađenja zuba. Taj odnos navodno je smanjen kod pacijenata koji boluju od MRONJ-a što nam ukazuje na potencijalnu povezanost. (20).

7. KLINIČKA I RADIOLOŠKA SLIKA TE KLASIFIKACIJA MRONJ-A

Medikamentozna osteonekroza čeljusti ozbiljna je nuspojava antiresorptivne i antiangiogene terapije. Najčešće se javlja kod pacijenata s malignim bolestima koji primaju intravenoznu bisfosfonatnu terapiju te terapiju denosumabom. Bitno je klinički i radiološki znati prepoznati takvu patologiju te pravovremeno dijagnosticirati i početi s terapijom kako bismo takvim pacijentima olakšali daljnji tijek terapije primarne bolesti (3). Klasificiranjem pojedinog kliničkog slučaja osteonekroze u odgovarajući stadij dobivamo podatak o uznapređovalosti bolesti te se lakše usmjeravamo pri odabiru pravovaljane terapije. Postoje tri stadija osteonekroze kojima je 2009. godine pridodan i nulti. On može napredovati u više stadije, tj. od neeksponirane varijante preći u eksponiranu te ga je zato bitno uočiti na vrijeme i prevenirati da se to dogodi (4).

7.1 Klinička slika MRONJ-a

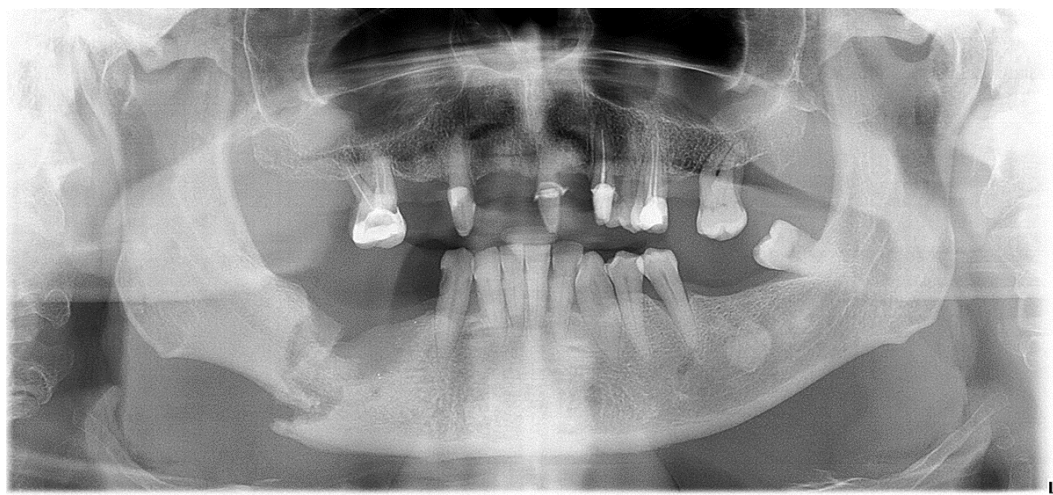
Najčešći i najreprezentativniji znak bolesti pojava je eksponirane nekrotične kosti. Ona je vidljiva u čak 93,9% slučajeva. Klinički može varirati od malog defekta koštanih rubova, preko zahvaćene koštane alveole, pa sve do eksponiranja dijela mandibule ili maksile. Međutim, opseg eksponiranog područja nije direktno povezan s opsegom nekroze kosti niti s težinom bolesti. Kao posljedica infekcije javlja se oticanje mekog tkiva, supuracija, bolnost, intraoralna ili ekstraoralna fistula te ponekad i apsces. Bol je najizraženija kada sekundarna infekcija zahvati nekrotično područje. U rijetkim slučajevima mogu se razviti teška i životno ugrožavajuća stanja, kao što su: apsces dubokih prostora glave i vrata, apsces mozga i sepsa. Ta stanja zahtijevaju hitnu intervenciju, hospitalizaciju, drenažu i/ili sistemske antibiotike.

Otprilike dvije trećine slučajeva MRONJ-a nalazimo u mandibuli, dok jednu trećinu slučajeva nalazimo u maksili (3). Nadalje, u literaturi je opisana pojava osteonekroze izvan usne šupljine. U samo nekoliko slučajeva opisan je razvoj osteonekroze zvukovoda kod pacijenata koji primaju antiresorptivnu terapiju (29).

Karakterističan i rijedak simptom je Vincentov znak. Vincentov znak ili simptom utrnule brade senzorna je neuropatija karakterizirana utrnućim područjem inerviranog terminalnim ogrankom mandibularnog živca. On nam služi kao pokazatelj oštećenja funkcije donjeg alveolarnog živca. S lakoćom ga mogu detektirati i liječnici medicine i doktori dentalne medicine. Može se javiti u početnim ili uznapređovalim stadijima bolesti ili pak biti glavni

simptom MRONJ-a. Utrnulost brade i donje usne, ovisno o lokalizaciji, mogu uzrokovati lokalni upalni procesi, sekvestracije ili patološka fraktura mandibule. Naravno, da bismo ga dijagnosticirali moramo isključiti sve ostale moguće uzroke oštećenja živca, kao što su maligne i benigne tvorevine, lijekovi, dentalni i kirurški zahvati. U svrhu diferencijalne dijagnostike korisno je napraviti histološku analizu kako bismo isključili malignosti (23,24).

Vrlo tešku i ozbiljnu komplikaciju predstavlja patološka fraktura mandibule. Po definiciji ju svrstavamo u treći stadij osteonekroze. Njezin uzrok može biti strukturna promjena kosti uslijed dugotrajne i opsežne osteonekroze ili može biti posljedica operativnog uklanjanja iste (3). Incidencija pojave frakture iznosi od 2,9% do 3,8%. Što je napredovanje bolesti brže, to je i mogućnost patološke frakture veća. Liječenje takve patologije izrazito je izazovno zbog postojanja sistemski i lokalnih zapreka, kao što su: sama osteonekroza koja otežava cijeljenje, antiresorptivna funkcija lijekova koja onemogućava remodelaciju kosti, poremećeno cijeljenje mekog tkiva te činjenica da većina pacijenata u podlozi boluje od zloćudne bolesti te uz antiresorptivnu terapiju često primaju i kemoterapiju, imunosupresive, antiangiogene lijekove ili se pak liječe zračenjem. Terapija koja se najčešće koristi je otvoreno kirurško liječenje koje varira od lokalnog uklanjanja nekrotične kosti i postavljanja pločica za osteosintezu do opsežnih koštanih resekcija nakon kojih slijedi rekonstrukcija mikrovaskularnim reznjevima. Poneki autori preporučuju resekciju bez uporabe osteosinteskih pločica kao prvi korak u liječenju. Time se nastoji kontrolirati lokalna infekcija i cijeljenje rane. Nakon toga treba uslijediti unutarnja rigidna fiksacija jer u protivnom nećemo dobiti zadovoljavajući estetski i funkcijski rezultat, već ćemo imati ograničenu pokretljivost i devijaciju mandibule uz vidljivo ožiljkasto tkivo. Fiksaciju postizemo osteointegrirajućim pločicama ili vijcima koje je poželjno postaviti na manjoj udaljenosti od osteonekrotičnog područja te koristiti vijke većeg promjera kako bismo osigurali veći uspjeh osteointegracije (25).



Slika 1. Radiološki prikaz patološke frakture desne strane mandibule kao posljedice opsežnog osteonekrotičnog procesa. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Marko Granić

U rjeđim slučajevima, kada osteonekroza zahvati maksilu, mogu se javiti komplikacije koje uključuju maksilarni sinus te njihova incidencija iznosi oko 44%. To su maksilarni sinusitis i oroantralna komunikacija ili fistula, a vrlo rijetko i oronazalna komunikacija. Oroantralna komunikacija može nastati kao posljedica kirurškog zahvata ili same bolesti. Da bismo sa sigurnošću utvrdili uključenost maksilarnog sinusa u patologiju, potrebno je napraviti trodimenzionalnu snimku, točnije cone-beam computed tomography (CBCT) snimak (26).

Nadalje, od kliničkih znakova može se primijetiti pomičnost zubi koji se nalaze u ili blizu područja zahvaćenog nekrozom, trizmus kao posljedica zahvaćenosti žvačnih mišića te halitoza zbog bakterijske infekcije. Poneki pacijenti, a najčešće oni koji imaju nulti stadij osteonekroze, mogu prijaviti simptome poput tupe boli, utrnulosti, parestezije donje usne te osjećaja da se čeljust povećala. Simptomi koji se mogu javiti i prije klinički karakterističnih znakova MRONJ-a su: patologija parodontnog tkiva, ulceracije na sluznici koje ne cijele, neobjašnjive mekotkivne infekcije te pomičnost zubi. Pacijentima je otežana funkcija žvakanja, hranjenja i govora te im je potencijalno narušena estetika jer se gubitkom koštanog tkiva gube i konture lica. Zaključno možemo reći kako im je životna kvaliteta narušena te cjelokupna funkcija usne šupljine smanjena (27).

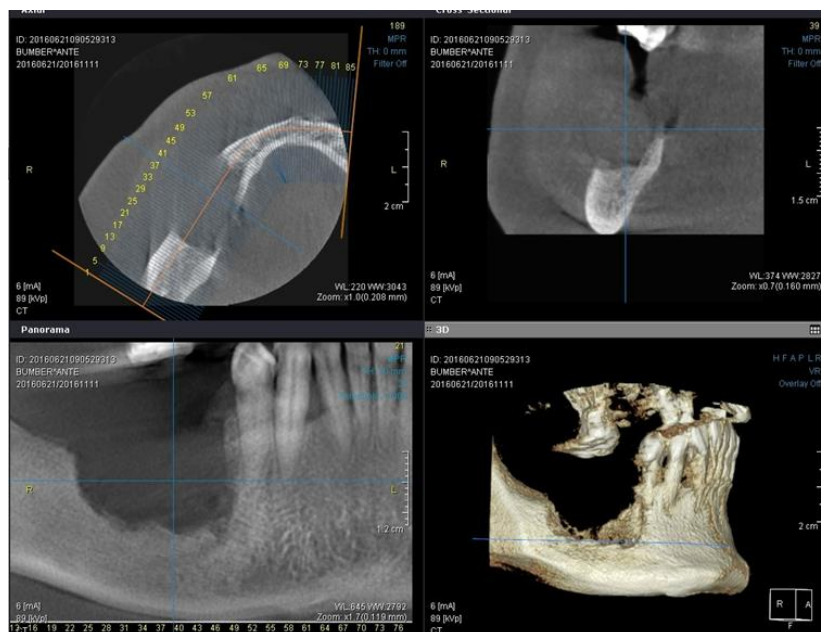


Slika 2. Klinički prikaz eksponirane nekrotične kosti mandibule. Preuzeto s dopuštenjem: izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić

7.2 Radiološka slika MRONJ-a

Radiološke karakteristike osteonekroze često su nespecifične. Iz tog je razloga potrebno prilikom dijagnoze uzeti u obzir i kliničke znakove. Radiografske snimke dijelimo na intraoralne i ekstraoralne. Intraoralne snimke su jeftine, imaju nisku dozu zračenja i visoku rezoluciju. Korisne su u ranoj dijagnostici osteonekroze te u identifikaciji čimbenika rizika, kao što su karijesne lezije, periapikalne ili parodontne upale. Ortopantomogram nam daje uvid u gornju i donju čeljust te u susjedne anatomske strukture (maksilarni sinus, mandibularni kanal, mentalni živac), pa tako možemo procijeniti njihovu zahvaćenost i raširenost bolesti. Ponekad je u ranijim stadijima bolesti dekalifikacija nedovoljna da bi se mogla detektirati klasičnim rendgenskim snimkama. Ako na radiografskim snimkama uočimo lokaliziranu ili difuznu osteosklerozu ili zadebljanje lamine dure, u budućnosti postoji mogućnost pojave eksponirane kosti na tom području. Također, možemo posumnjati na potencijalni razvoj osteonekroze ako vidimo slabu osifikaciju u postekstrakcijskoj alveoli, povećanu gustoću trabekularne kosti, povećan prostor parodontnog ligamenta, zadebljanje mandibularnog kanala i kortikaciju dna maksilarnog sinusa. Panoramska snimka najčešće je korištena radiološka snimka u dijagnostici MRONJ-a. Ponekad, kada ne možemo jasno detektirati dijagnostičke parametre, potrebno je koristiti se dodatnim metodama snimanja, od kojih najčešće koristimo CBCT snimku.

CBCT snimka skuplja je u odnosu na radiografske snimke, ima višu dozu zračenja, ali i iznimnu rezoluciju, pa je time prikaz koštanih struktura detaljniji. To nam omogućuje ranu dijagnostiku bolesti, pa tako ponekad na panoramskoj snimci ne možemo vidjeti povećanu gustoću trabekularne kosti, dok je ona na CBCT snimci jasno vidljiva. Na taj način možemo uhvatiti bolest dok su prisutni prodromalni simptomi, a nekrotična kost još nije izložena. Rani znakovi su nespecifični, a mogu se vidjeti područja skleroze, zadebljane lamine dure, reaktivna periostalna kost te rano formiranje sekvestra. Kako bolest napreduje, kao klasičan nalaz osteonekroze opažamo povećanu gustoću kosti, osteolizu, kortikalne erozije, reakciju periostalne kosti, područja sekvestracije te ponekad i formiranje fistule. Pomoću CBCT snimke možemo utvrditi opseg područja zahvaćenog osteonekrozom, a koji nam i pomaže u planiranju kirurškog zahvata i rehabilitacije.



Slika 3. Prikaz osteonekrotične lezije mandibule na CBCT-u. Preuzeto s dopuštenjem autora:
izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić

Magnetska rezonanca (MR) ima slične prednosti pred panoramskom snimkom kao i CBCT, ali ona ne uzrokuje ionizirajuće zračenje. Dvije su karakteristike po kojima je MR superiorniji od CBCT-a: raniji nalaz promjena u koštanoj srži te mekotkivne promjene. Rani nalaz MR-a, prije pojave kliničkih karakteristika, pokazuje nam smanjenje intenziteta signala koštane srži. Kod uznapredovale lezije, izložena kost pokazuje smanjeni, a neizložena zahvaćena kost povećani intenzitet signala koštane srži. Tako sekvestar pokazuje središte lezije s niskim intenzitetom signala, dok rubno područje ima visoki intenzitet signala. Posebnost ove vrste snimke mogućnost je detekcije zadebljanja mekog tkiva, edema i povećanih limfnih čvorova.

Scintigrafija kosti dodatna je metoda koja nam omogućuje dijagnozu MRONJ-a u njegovom samom početku. Apliciranjem radioizotopa dolazi do njihovog povećanog nakupljanja u područjima koja su kasnije razvila kliničke značajke osteonekroze (15).

7.3 Klasifikacija MRONJ-a

Prvu skupinu čine pacijenti koji su u riziku od razvoja MRONJ-a. Ti pacijenti primaju antiresorptivnu ili antiangiogenu terapiju, ali nemaju simptome niti kliničke značajke bolesti (4).

Stadij 0 definira se kao prisutnost nekrotične kosti ispod zdravog oralnog epitela (3). Stoga, nekrotična kost nije vidljiva, ali postoje nespecifični simptomi, kao i nespecifičan klinički i radiološki nalaz (28). Neki od simptoma su: zubobolja s neobjašnjivim odontogenim uzrokom, tupa i duboka bol u čeljusti koja se može širiti u regiju temporomandibularnog zgloba, bol u sinusima te poremećena neurosenzorička funkcija. Klinički možemo pronaći zube s patološkom pomičnošću, ali bez kronične parodontne bolesti u podlozi te periapikalnu ili parodontnu fistulu koja nije vezana uz nekrozu zuba prouzročenu karijesom ili traumom. Na radiološkoj snimci možemo vidjeti resorpciju alveolarne kosti čiji uzrok nije kronični parodontitis, povećanu gustoću trabekularne kosti, nestvaranje nove kosti u postekstrakcijskoj alveoli, osteosklerozu, zadebljanje lamine dure i smanjenje prostora parodontnog ligamenta. Navedeni nespecifični znakovi mogu se pojaviti i kod pacijenata koji su se prethodno nalazili u višim stadijima bolesti te su potom izliječeni, što znači da kod njih više ne nalazimo eksponiranu kost (4).

U stadij 1 spadaju pacijenti s izloženom nekrotičnom kosti ili fistulom koju je moguće sondirati sve do kosti, a uz to nemaju simptome niti kliničke znakove infekcije (28). Kod njih možemo pronaći i radiološke karakteristike koje su navedene u nultom stadiju (4).



Slika 4. Stadij 1 MRONJ-a. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Marko Granić

Stadij 2 označava prisutnost eksponirane nekrotične kosti ili fistule koju možemo sondirati do kosti uz evidentno prisutnu infekciju (28). Kao znakovi infekcije javljaju se bolnost i eritem u zahvaćenom području, a može i ne mora biti prisutan gnojni iscjedak. Kod njih također možemo pronaći radiološke karakteristike navedene u nultom stadiju (4).



Slika 5. Stadij 2 MRONJ-a. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Marko Granić

Stadij 3 karakterizira eksponirana nekrotična kost ili fistula koju možemo sondirati do kosti uz prisutne znakove infekcije i dodatne komplikacije (28). Za pripadnost ovom stadiju treba biti prisutna najmanje jedna od sljedećih komplikacija: ekstraoralna fistula, patološka fraktura čeljusti, oroantralna ili oronazalna komunikacija, osteoliza koja se proteže prema donjem rubu mandibule ili dnu maksilarnog sinusa, ili pak eksponirana nekrotična kost koja se širi prema donjem rubu ili ramusu mandibule, ili maksilarnom sinusu i zigomatičnoj kosti (4).



Slika 6. Stadij 3 MRONJ-a. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Marko Granić

Pojedini pacijent može prelaziti iz primarno determiniranog stadija u onaj viši, ali i u niži stadij. Tako iz stadija 1 prelazi u stadij 2 ako dođe do infekcije, a djelovanjem antibiotika vraća se u stadij 1. Stomatolog je najčešće prva osoba koja primijeti znakove MRONJ-a. Njegova je odgovornost usmjeriti pacijenta dalje kod osobe stručne za zbrinjavanje istih s navedenom dijagnozom. U periodu između dijagnoze i prvog pregleda kod upućenog stručnjaka, možemo pacijentu ordinirati ispiranje usta otopinom klorheksidina. Antibiotike propisujemo samo u slučaju infekcije (28).

8. ASPEKTI TERAPIJE MRONJ-A

Ciljevi terapije kod pacijenata koji su u riziku ili su oboljeli od MRONJ-a su:

- određivanje prioriteta i omogućavanje kontinuiranog liječenja onkoloških bolesnika pomoću antiresorptivnih i antiangiogenih lijekova, zbog toga što su navedeni lijekovi dokazano visoko učinkoviti u liječenju zloćudnih bolesti i njihovih metastaza
- održavanje određene razine kvalitete pacijentova života pomoću edukacije pacijenta, kontrole boli i kontrole komplikacija u vidu sekundarnih infekcija
- sprječavanje širenja postojećih i stvaranja novih lezija (4).

Liječenje pacijenta usmjereno je na ublažavanje simptoma te saniranje infekcije. Ono može varirati od konzervativnog nekirurškog pristupa, preko ranih kirurških intervencija, pa do kombinacije oba pristupa. Da bismo odabrali pravi pristup, moramo uzeti u obzir više stavki: dob i spol pacijenta, stadij u kojem se primarna bolest nalazi, stadij MRONJ-a i raširenost lezije, lijekove koje pacijent uzima, postojanje medicinskih komorbiditeta i opće stanje pacijenta. Na taj način svakom pacijentu pristupamo individualno i prilagođavamo preporučene smjernice terapije dotičnoj situaciji (15).

8.1 Preporučeni protokol terapije po stadijima osteonekroze

Kod pacijenata koji su u riziku od razvoja MRONJ-a, nije potrebna terapija, već treba usmjeriti pažnju na edukaciju pacijenta te reduciranje faktora rizika koje je moguće modificirati.

Nultom stadiju najčešće pristupamo simptomatskim liječenjem, uključujući ordiniranje analgetika za kontrolu boli. Potrebni su kontrolni pregledi kod stomatologa svakih 8 tjedana kako bi se detaljno ispitala i pratila situacija u ustima te kako bi se na vrijeme uočila početna lezija. Također, potrebna je edukacija pacijenta te modificiranje faktora rizika.

Kod stadija 1 preporuča se konzervativna terapija. Ona podrazumijeva kemijsku kontrolu plaka, tj. ispiranje usta antibakterijskom vodicom koja sadrži klorheksidin. Potrebno je sanirati sve aktivne patološke procese zubi i parodonta te zajedno s pacijentom poraditi na poboljšanju oralne higijene. Kao i u prethodnom stadiju, detaljne kontrole provode se svakih 8 tjedana uz paralelnu komunikaciju s onkologom kojeg obavještavamo o stanju lezije. Pacijenta educiramo o samoj bolesti i faktorima rizika koje nastojimo minimizirati.

Kod stadija 2 praktiramo sve mjere navedene u prethodnom stadiju, uz koje još ordiniramo i antibiotsku terapiju per os kako bismo kontrolirali i sanirali infekciju nekrotičnog područja. Želimo postići kontrolu boli i površinskim debridmanom smanjiti iritaciju mekog tkiva. Debridman je postupak čišćenja lezije i uklanjanja devitaliziranog tkiva.

U terapiji stadija 3 provodimo simptomatsko liječenje oralnim antibioticima, antibakterijskim vodicama za ispiranje usta i sredstvima za kontrolu boli. Kirurškim debridmanom ili resekcijom zahvaćenog područja nastojimo dugoročno kontrolirati i ublažiti infekciju i bol. Potrebni su klinički pregledi svakih 8 tjedana i educiranje pacijenta o cjelokupnoj problematici.

Bez obzira na stadij bolesti, mobilne dijelove sekvestra kosti potrebno je ukloniti bez izlaganja nezahvaćene kosti, kako bi se smanjila iritacija mekog tkiva. Također, potrebno je razmotriti vađenje simptomatskih zubi koji se nalaze unutar nekrotične kosti jer je mala vjerojatnost da će doći do egzacerbacije već postojećeg nekrotičnog procesa.

Generalno, nakon što stomatolog ili oralni kirurg odrede u koji stadij MRONJ-a pripada pojedini pacijent, izrađuje se individualan plan terapije koji se onda predoči onkologu. Pacijent dolazi svakih 8 tjedana na kontrolu kako bi se procijenilo cijeljenje lezije te povratno izvijestilo onkologa o trenutnoj situaciji. Status lezije može biti: razriješen (potpuno cijeljenje), poboljšán (pokrivenost sluznice iznosi više od 50%), stabilan (pokrivenost sluznice iznosi manje od 50%) ili pak progresivan (nema poboljšanja) (30).

8.2 Konzervativna terapija

Velikom broju pacijenata s MRONJ-om pristupamo konzervativnom terapijom. Konzervativna terapija MRONJ-a podrazumijeva održavanje optimalne oralne higijene (koju pacijent sam provodi i profesionalne stomatološke), saniranje aktivnih karijesnih lezija i parodontnih bolesti, ispiranje usta antibakterijskom tekućinom i sustavnu primjenu antibiotika onda kada postoji indikacija za njegovu upotrebu. Iako ona najčešće ne dovodi do potpunog izlječenja, ipak je od značajne koristi jer smanjuje simptome na duži period. U slučaju brze progresije bolesti, nekontrolirane i jake boli ili prekida terapije antiresorptivnim lijekovima od strane onkologa, prekidamo terapiju navedenim metodama i pristupamo radikalnijim, kirurškim postupcima.

Danas postoje dodatne metode konzervativnog liječenja koje su dale pozitivne rezultate u liječenju MRONJ-a. Neke od njih su: lokalna upotreba ozona, hiperbarična oksigenacija, teriparatid, dodatak pentoksifilina i tokoferola antimikrobnoj terapiji, niskoenergetski laser i plazma bogata faktorima rasta (PRGF). Za pojedine metode potrebna su daljnja istraživanja kako bi se sa sigurnošću mogla potvrditi njihova korisnost u terapiji (15,28).

8.2.1 Terapija ozonom

Ozon je vrlo reaktivna molekula koja se sastoji od tri atoma kisika. Njegova je djelotvornost dokazana u liječenju različitih bolesti. Može se koristiti u obliku intramuskularnih injekcija, ozonirane vode i ulja ili aplicirati postupkom insuflacije (2). Ozon ima pozitivan učinak na koštane defekte stimuliranjem endogenih antioksidativnih sustava i blokiranjem puta ksantin/ksantin oksidaza za stvaranje reaktivnih spojeva kisika. Njegov učinak na cirkulaciju krvi uključuje povećanje koncentracije crvenih krvnih stanica, povišenje razine hemoglobina, stimulaciju dijapedeze i fagocitoze retikuloendotelnog sustava. Ove promjene više dolaze do izražaja u krvnim žilama manjeg promjera, kao što su krvne žile u čeljusti i kapilare. Nadalje, karakteristike ozona su i stimulirajući učinak na biološke reakcije, utjecaj na metabolizam kalcija, fosfora, željeza i proces oksigenacije tkiva, uništavanje bakterija, virusa i gljivica te analgetsko djelovanje pri određenoj koncentraciji (31). Dovodi do aktivacije fibroblasta i potiče proces angiogeneze (2).

Njegova primjena u liječenju MRONJ-a prvi je put opisana 2006. godine. Ozon je korišten prije, tijekom i nakon minimalno invazivnog kirurškog zahvata. Također, ti pacijenti su u terapiji uzimali antimikrobne lijekove, askorbinsku kiselinu te su ispirali usta otopinom klorheksidina. Rezultati su pokazali pozitivan učinak ozona na cijeljenje lezije i smanjenje simptoma. Zaključeno je da njegova primjena treba biti dodatak u terapiji jer samostalno primijenjen nema veći efekt od već utvrđenih protokola liječenja osteonekroze (31).

Nadalje, provedeno je istraživanje s protokolom koji je sličan prethodno opisanom, ali uključuje veću grupu ljudi. Protokol se također sastoji od terapije ozonom, minimalno invazivne operacije i farmakoterapije. Preoperativno apliciran ozon dovodi do povećanja vaskularizacije koštanog tkiva koje se nalazi ispod lezije te dolazi do stvaranja granulacijskog tkiva u području sluznice. Sekvestrektomijom se zatim uklanja sekvestar pa se posljedično

izlaže kost koja je sklona regeneraciji. Preporuča se duboka ablacija lezije u potrazi za vaskulariziranim koštanim tkivom u slučajevima kada je to izvedivo. Nakon toga, provedeni su ciklusi terapije ozonom u učestalosti od 2 puta tjedno. Uglavnom nije bilo potrebe za postoperativnim zatvaranjem rane šavovima ili mukoperiostalnim režnjem. U 85% slučajeva došlo je do značajne redukcije simptoma, a u velikom broju slučajeva i do potpunog ili djelomičnog cijeljenja lezije. Time je dokazana učinkovitost terapije ozonom u kombinaciji s ostalim provedenim postupcima (32).

Na temelju navedenog, definiran je preporučeni postupak terapije ozonom. On se sastoji od minimalno invazivne operacije, prije i nakon koje se u ciklusima topikalno nanosi ozon postupkom insuflacije pomoću uređaja kao što je Ozonitron. Ciklus je definiran kao osam trominutnih aplikacija, u učestalosti od dvije do četiri aplikacije po tjednu. S antibiotskom terapijom započinje se prije operacije te se ona nastavlja određeni period nakon operacije, a najčešće se pripisuje metronidazol. Vrste operativnog zahvata koje se izvode su kiretaža lezije ili sekvestrektomija. Nije potrebno zatvarati ranu šavovima, već ju je dovoljno tamponirati, najčešće vazelinskim (parafinskim) gazama. Po završetku liječenja, pacijentima se daju upute u oralnu higijenu koje uključuju ispiranje usta 0.05%-tnim natrijevim hipokloritom (2).

Ozon se pokazao korisnim i u slučaju potrebe za ekstrakcijom zuba kod pacijenata koji su već razvili MRONJ. Ekstrakciju je tada moguće izvesti nakon najmanje jednog provedenog ciklusa terapije ozonom. Nakon ekstrakcije provodi se još jedan ciklus. Naravno, za to vrijeme pacijent je pokriven antibiotskom terapijom. Tim činom poboljšavamo uvjete u usnoj šupljini, omogućavamo bolju oralnu higijenu i reducujemo mogućnost superinfekcije lezije (33).

Terapijski učinak medicinskog ozona dokazan je i u obliku uljne suspenzije. Istraživanje je provedeno na pacijentima koji nisu odgovarali na konzervativnu terapiju te su imali osteonekrotične lezije jednake ili veće od 2.5 cm. Samo terapiji ozonom prethodilo je nekoliko predradnji: desetodnevna antibiotska terapija kako bi se smanjila gnojna sekrecija te čišćenje lezije ultrazvučnim skidačem zubnog kamenca. Za razliku od prije navedenih slučajeva, ovdje se nije provodilo kirurško odstranjenje nekrotične kosti. Nakon toga, lezije se direktno tretiraju s 10 aplikacija medicinskog ozona u uljnoj suspenziji u trajanju od 10 minuta. Nije evidentirana toksičnost. Kod svih je pacijenata došlo do potpunog cijeljenja i reepitelizacije oralne mukoze regenerativnim epitelnim tkivom. Opaženo je spontano odbacivanje nekrotične kosti u većem broju slučajeva, koja je onda uklonjena pomoću

pincete, a u ostalim slučajevima došlo je do stvaranja nove kosti (osifikacije) oko nekrotičnog područja. Ovi su rezultati preliminarni, a ukazuju na moguću učinkovitost i toleranciju ozoniranog ulja u liječenju navedenih lezija (34).

8.2.2 Hiperbarična oksigenacija

Terapija hiperbaričnom oksigenacijom ubrzava cijeljenje kroničnih rana pa se ona koristi u problematici zarastanja dugotrajnih rana. Prilikom izlaganja organizma visokim koncentracijama kisika u hiperbaričnim komorama, dolazi do hiperoksije, tj. prezasićenosti organizma kisikom. Hiperoksija je bitan posrednički faktor u cijeljenju rana pa tako sudjeluje u sljedećim procesima: depoziciji i umreženju kolagenih niti u rani, antimikrobnom djelovanju posredovanom neutrofilima, neovaskularizaciji (formiranju novih krvnih žila u bolesnom tkivu), povećanju kapaciteta kisika i preživljenja ishemičnih reznjeva. Ubrzanje procesa cijeljenja tijekom hiperbarične oksigenacije može biti uzrokovano kombinacijom učinaka hiperoksije i povećanog lokalnog stvaranja dušikovog oksida, koji obnaša funkciju staničnog signala za reparaciju tkiva. Tako može doći i do povećanog stvaranja reaktivnih vrsta kisika (ROS) koje također sudjeluju u cijeljenju tkiva, ponajviše utjecajem na regulaciju angiogeneze (35). Reaktivne vrste kisika stimuliraju ekspresiju RANKL-a, pa posljedično dolazi do promjene omjera RANKL/osteoprotegerin i povećane diferencijacije osteoklasta. Nadalje, apoptoza osteoklasta izazvana antiresorptivnim lijekovima može biti suprimirana prilikom liječenja osteonekrotičnih lezija hiperbaričnom oksigenacijom (36). Tim tretmanom dolazi i do povećanja vaskularnog protoka, kako u tvrdim, tako i u mekim tkivima. Pogodnim za liječenje MRONJ-a čini ga i: baktericidni učinak usmjeren uglavnom na anaerobne bakterije koji dovodi do poboljšanja nekrotizirajućih infekcija i hipoksičnih lezija, sposobnost smanjenja upale i edema, mobilizacije matičnih stanica te proliferacije stanica i angiogeneze (3).

U literaturi pronalazimo podatke o upotrebi hiperbarične oksigenacije kao dijela multimodalne terapije. Ona je korištena kao dodatak kirurškoj i antibiotskoj terapiji. Protokol se sastojao od 40 seansi koje su se provodile 2 puta dnevno u trajanju od 2 sata. U 75% slučajeva došlo je do poboljšanja s obzirom na početni stadij bolesti, a smanjeni su i broj i veličina lezija. Zapaženo je značajno smanjenje dugotrajne boli te povećanje kvalitete života. Rezultati su postignuti u kraćem vremenskom roku u odnosu na grupu koja nije prakticirala

terapiju hiperbaričnom oksigenacijom (37). Ishod liječenja može se dodatno poboljšati prekidom daljnje primjene antiresorptivnih lijekova te je tako moguće postići i remisiju bolesti (38).

Negativna strana terapije hiperbaričnom oksigenacijom nemogućnost je njezine primjene kod onkoloških pacijenata, pacijenata koji su klaustrofobični te onih koji boluju od plućnih bolesti ili bolesti uha. U slučajevima kada je indicirana, koristi se kao dodatna metoda kirurškom liječenju jer je nedovoljno učinkovita kao samostalna terapija (37,3).

8.2.3 Terapija laserom

Terapija niskoenergetskim laserom (LLLT) postupak je primjene lasera niskog intenziteta koji utječe na proces cijeljenja tkiva. LLLT ima potencijalno antimikrobno i biostimulativno djelovanje pri kontaktu s oralnim tkivom. On ubrzava reparaciju, potiče proizvodnju anorganskog matriksa (kalcija i fosfora) pa time poboljšava mineralizaciju traumatizirane kosti, povećava osteoblastični mitotički indeks, stimulira rast i formiranje limfnih i krvnih kapilara. Također, povoljno utječe na regeneraciju kosti nakon ugradnje dentalnog implantata (39). Unaprjeđuje i ubrzava cijeljenje mekog tkiva tako da skraćuje eksudativnu fazu i stimulira proces kojim se formira granulacijsko tkivo te transformira fibroblaste u miofibroblaste (45). Većina istraživanja podupire teoriju da LLLT uzrokuje povećano taloženje kolagena, otpuštanje faktora rasta i proliferaciju fibroblasta, keratinocita i endotelne stanice. Međutim, postoje istraživanja koja imaju proturječne rezultate, a razlog tome mogu biti varijacije u parametrima i upotreba različitih vrsta lasera (40). Intenzitet navedenih učinaka lasera ovisi o njegovoj valnoj duljini i o fiziološkom stanju stanice u trenutku zračenja laserom.

Niskoenergetski laser proizvodi svjetlost koju apsorbiraju primarni fotoreceptori te se pokreće uobičajeni protokol mehanizma stanične regulacije. Kao posljedica toga, dolazi do promjena u staničnom metabolizmu. Pretpostavka je da se pritom stvara mala količina singletnog kisika (energetski bogatiji, reaktivniji od tripletnog kisika) koji u funkciji slobodnog radikala utječe na proizvodnju adenozin-trifosfata (ATP-a) i stvaranje transmembranskog elektrokemijskog protonskog gradijenta u mitohondrijima. Posljedično se iz mitohondrija otpušta veća količina kalcija koji putuje u citoplazmu. Kalcij tada može djelovati kao pokretač mitoze stanica ili

može poticati proliferaciju stanica (41). Nadalje, lasersko zračenje može povećati otpuštanje prostaglandina E₂ te na taj način pridonijeti koštanoj i mekotkivnoj cijeljenju (3). U tom slučaju, koštano cijeljenje možemo podijeliti u dvije faze. U prvoj fazi aktivirani osteoblasti proizvode koštani matriks. U drugoj fazi vjerojatno dolazi do smanjenja aktivnosti osteoblasta te istovremenog povećanja aktivnosti osteoklasta koji resorbiraju i remodeliraju kost (42).

Da bi se dokazao navedeni učinak lasera, bilo je potrebno provesti istraživanje na pacijentima koji se nalaze u različitim stadijima osteonekroze. Pritom je svaki pacijent podvrgnut liječenju pulsnim diodnim laserom, koje se sastojalo od 10 zračenja podijeljenih u 20 dana. Nakon 4 tjedna evidentirana je statistički značajna razlika. Ona se odnosi na znatno smanjenje boli koja se mjerila vizualno-analognom skalom, zatim veličine lezije, halitoze, edema te prisutnosti gnoja i fistule (43). Nadalje, istraženi su učinci niskoenergetskog lasera u kombinaciji s antibiotskom terapijom, konvencionalnom ili laserskom kirurškom terapijom. Kod svih je metoda zabilježeno znatno poboljšanje i različiti stupanj cijeljenja lezija, a najbolji rezultati postignuti su pri kombinaciji s konvencionalnom kirurškom terapijom (37).

LLLT se pokazao učinkovitim i u prevenciji MRONJ-a. Zube koje nije moguće izliječiti potrebno je ekstrahirati, kako bi se smanjili simptomi i rizik od razvoja osteonekroze. Pacijenti koji aktivno primaju antiresorptivnu terapiju podvrgnuti su sljedećem protokolu: tri dana prije ekstrakcije započeta je antibiotska terapija te je ona trajala do dva tjedna nakon ekstrakcije, intraoperativno je apliciran niskoenergetski Nd:YAG laser (5 aplikacija po 1 minutu) te tijekom perioda praćenja i procjene terapije, koji je trajao 2 mjeseca, također je apliciran laser u učestalosti od jedan put tjedno. Rezultati su pokazali visoku učinkovitost ovakvog postupka te ga zato možemo preporučiti kao jednog od protokola prevencije razvoja MRONJ-a (44).

Za razliku od terapije hiperbaričnom oksigenacijom, niskoenergetski laser možemo koristiti kod onkoloških pacijenata, kao i kod neonkoloških. Pokazao se dobrim sredstvom kako u terapijske, tako i u preventivne svrhe. Siguran je za korištenje, dobro podnošljiv od strane pacijenata i bez evidentiranih nuspojava. Mogao bi se pokazati važnim u funkciji neinvazivnog zahvata kod pacijenata koji zahtijevaju nekiruršku terapiju (2).



Slika 7. Prikaz intraoperativne aplikacije lasera nakon kirurškog uklanjanja nekrotične kosti.

Preuzeto s dopuštenjem autora: izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić

8.2.4 Primjena PRGF-a

Plazma bogata faktorima rasta (PRGF) autologni je koncentrat trombocita koji se dobiva procesom centrifugiranja krvi. On sadrži faktore rasta koji se otpuštaju aktiviranjem trombocita. Faktori rasta su polipeptidi koji imaju funkciju reguliranja rasta, diferencijacije i metabolizma stanica. Iniciraju migraciju i proliferaciju nediferenciranih matičnih stanica. Neki od njih su: trombocitni faktor rasta (PDGF), vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), transformirajući faktor rasta beta (TGF- β), faktor rasta fibroblasta (FGF) i epidermalni faktor rasta (EGF). Zastupljeni su u nanogrami, a usprkos tome imaju značajan utjecaj na reparaciju i cijeljenje tvrdog i mekog tkiva. PRGF utječe na regeneraciju kosti tako što poboljšava i ubrzava koštano cijeljenje i povećava volumen novonastale kosti, što ga čini pogodnim za korištenje u velikom broju oralno-kirurških zahvata. Ima antimikrobno djelovanje te potencijalno djeluje i kao citoprotektor, pa tako štiti fibroblaste i osteoblaste od toksičnog djelovanja antiresorptivnih lijekova. PRGF se koristi kao dodatna terapija kako bi se popunio defekt nakon kirurškog uklanjanja nekrotične kosti te se posljedično, zbog faktora rasta i sposobnosti zgrušavanja krvi, očekuje cijeljenje rane i stvaranje nove kosti i mekog tkiva (46,47).

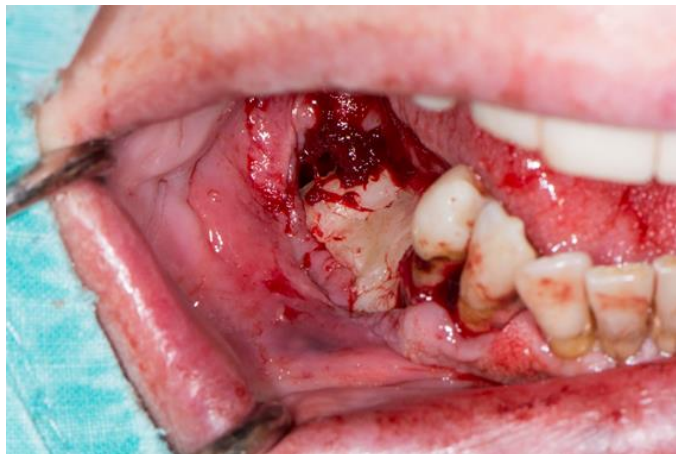
Proces kojim dobivamo PRGF započinje venepunkcijom. Mala količina pacijentove krvi vadi se u određene epruvete u koje se onda dodaje otopina natrijevog citrata kako bi se spriječila

koagulacija krvi. Tako pripremljeni uzorak stavlja se u uređaj za centrifugiranje tijekom 8 minuta. Nakon završenog procesa centrifugiranja, na dnu epruvete dobivamo koncentrirane crvene krvne stanice iznad kojih se nalazi sloj bijelih krvnih stanica, a poviše njega plazma (koncentrirani trombociti) podijeljena u dvije frakcije. Prva frakcija bogata je fibrinom, a druga faktorima rasta i proteinima. Prilikom daljnje pripreme PRGF-a, ne uključujemo sloj s leukocitima, pa se proupalni efekt izostavlja. Dodatkom kalcijevog klorida (aktivatora fibrinogena) u frakciju 1 dobivamo fibrinsku membranu koja povoljno djeluje na mekotkivo cijeljenje, a njegovim dodatkom u frakciju 2 dobivamo fibrinski čep. Fibrinski čep koristan je u implantologiji, rehidrira alogene koštane nadomjeske te se njime popunjavaju defekti nakon ekstrakcije ili sekvestrektomije. (47).

Provedena su istraživanja čija je svrha dokazati korisnosti PRGF-a u prevenciji i liječenju MRONJ-a. On je korišten u slučajevima indicirane ekstrakcije zuba kod pacijenata na antiresorptivnoj terapiji. Nakon ekstrakcije, u postekstrakcijsku alveolu stavi se pripremljeni PRGF te se rana zašije. Prednosti takvog postupka pred klasičnim cijeljenjem rane su: aktivacija faktora rasta, poticanje angiogeneze i povećana vaskularizacija tkiva, sigurnost i učinkovitost biokompatibilnog hemostatičkog sredstva, sposobnost reapsorpcije tijekom nekoliko dana i posljedično poticanje lokalne regeneracije. Pregledom radova zaključeno je da se osteonekroza razvila u samo 0.99% slučajeva. Iz tog razloga možemo preporučiti primjenu PRGF-a kao uspješne preventivne metode kod pacijenata na antiresorptivnoj terapiji, kod kojih je ekstrakcija zuba neizbježan postupak.

U analiziranim istraživanjima, autologni koncentrat trombocita (PRGF, PRP) korišten je kao dodatak kirurškoj terapiji drugog i trećeg stadija MRONJ-a (48). Radi lakšeg i točnijeg izvođenja kirurškog dijela, predložena je metoda resekcije kosti vođene fluorescencijom. Ta se metoda temelji na preoperativnoj administraciji tetraciklina, koji se apsorbira u vitalnu medularnu kost te omogućuju razlikovanje avitalne i vitalne kosti. Na taj način nastojimo definirati opseg resekcije kosti, pa se daljnjim istraživanjima i usavršavanjem ove tehnike nastoji standardizirati operacijski postupak (49). Kao rezultat navedenih istraživanja, dobivena je potpuna rezolucija bolesti u 86% slučajeva. Međutim, treba uzeti u obzir i činjenicu da nisu sva istraživanja pravovaljana, već postoje različiti nedostaci. Usprkos tome, možemo tvrditi da je terapija analognim koncentratima trombocita, u kombinaciji s kirurškom terapijom, obećavajuća i učinkovita metoda terapije MRONJ-a (48). Nadalje, pacijenti kod kojih nije došlo do poboljšanja nakon konzervativne terapije, podvrgnuti su kirurškoj resekciji uz primjenu PRGF-a. U 80% pacijenata postignuto je potpuno cijeljenje tijekom perioda

praćenja koje je prosječno iznosilo 36 mjeseci. To nam dokazuje visoku efektivnost kombinirane terapije i kod težih i kompliciranih slučajeva MRONJ-a (50).



Slika 8. Prikaz postavljenog PRGF-a u defekt nakon kirurškog uklanjanja nekrotične kosti i aplikacije lasera. Preuzeto s dopuštenjem autora: izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić

8.2.5 Terapija teriparatidom

Teriparatid je rekombinirani humani paratiroidni hormon. To je lijek s osteoanaboličkim djelovanjem koji se koristi u terapiji osteoporoze izazvane glukokortikoidima ili menopauzom. Zbog dokazane učinkovitosti u liječenju stanja povezanih sa smanjenom koštanom remodelacijom, predložen je i kao potencijalna terapija MRONJ-a (51). Teriparatid povećava stvaranje kosti te se ono odvija u većem stupnju i prije nego što se stimulira koštana resorpcija. To uzrokuje povećanje mineralne gustoće kosti, poboljšanje njezine mikroarhitekture i čvrstoće. Administracija lijeka kod pacijenata s osteonekrotičnim lezijama može dovesti do reparacije kosti u i oko defekta, poboljšanog postoperativnog koštanog cijeljenja te potencijalno može potaknuti angiogenezu (52).

Provedeno je istraživanje kojim se nastojao dokazati terapijski učinak teriparatida kod pacijenata koji boluju od MRONJ-a. Jedan dio pacijenata primao je injekcije teriparatida svaki dan kroz 8 tjedana, dok je drugi dio pacijenata primao placebo injekcije. Rezultati su pokazali da je teriparatid uzrokovao cijeljenje lezija unutar 52 tjedna u 45% slučajeva. Također, povećan je volumen kosti i smanjena je veličina koštanog defekta u 80% pacijenata. Kod placebo grupe zabilježena je rezolucija lezija u 33% slučajeva, a smanjenje koštanog

defekta u 31% slučajeva. Iz priloženog možemo zaključiti da postoji određena razina učinkovitosti opisane terapije (53). Međutim, treba biti oprezan prilikom postave indikacije za njegovu upotrebu jer se ne bi smio koristiti kod pacijenata s karcinomom kostiju ili koštanim metastazama. Ova metoda relativno je nova, pa zahtijeva dodatna istraživanja kako bismo dokazali njegovu potencijalnu učinkovitost i sigurnost za upotrebu te ga počeli koristiti u kliničkoj praksi (51).

8.3 Kirurška terapija

Predložen je određeni protokol terapije s obzirom na stadij u kojem se bolest nalazi. Za pacijente koji se nalaze u stadiju 0 ili stadiju 1, preporuča se konzervativna terapija koja se temelji na primjeni antibiotika, antiseptika, analgetika, antifungalnih lijekova i fluora kao sastavnice optimalne oralne higijene. Međutim, kod viših je stadija takva terapija najčešće nedovoljna te je potreban kirurški pristup. Uspješnost kirurškog pristupa (sekvestrektomije, debridmana ili resekcije kosti) zabilježena je u 58-100% slučajeva. Kirurška terapija može biti minimalno invazivna ili radikalna, a može se koristiti i u kombinaciji s adjuvantnom terapijom. Prednost poštjednog zahvata, kao što je sekvestrektomija, u mogućnosti je očuvanja periosta i nezahvaćene kosti, što u konačnici uzrokuje povoljnije cijeljenje rane. S druge strane, pravilno izvedena resekcija kosti daje predvidive rezultate koji u velikom broju slučajeva postignu potpuno cijeljenje bez postoperativnih komplikacija (54). Najvažnija pravila kojih se potrebno držati kako bismo osigurali adekvatno cijeljenje tkiva nakon kirurškog postupka su: pažljivo uklanjanje koštanog i mekog nekrotičnog tkiva u cijelosti, uklanjanje granulacijskog tkiva i uspostavljanje kontinuiteta tkiva kako bi se smanjio kontakt slin i kosti. Zube koji se nalaze na udaljenosti manjoj od 1 cm od granica resekcije, potrebno je ekstrahirati. Preporučuje se šivanje bez tenzije rane kako bi se postiglo zadovoljavajuće cijeljenje mekog tkiva. Vrlo bitan faktor za uspjeh je razina prokrvljenosti mekog i koštanog tkiva oko nekrotičnog područja, a na nju možemo utjecati pravilnom operativnom izvedbom i adjuvantnim metodama liječenja (56).



Slika 9. Kirurško uklanjanje nekrotične kosti rotirajućim instrumentima. Preuzeto s dopuštenjem autora: izv.prof.dr.sc. Dragana Gabrić

8.3.1 Minimalno invazivni pristup

Minimalno invazivne operacije su one tijekom kojih se izvode incizije ili rezovi malog opsega. U kontekstu medikamentozne osteonekroze čeljusti, razlikujemo dvije vrste takvog zahvata: preventivne i palijativne kirurške zahvate. Preventivnim kirurškim zahvatima nastojimo umanjiti vjerojatnost razvoja MRONJ-a kod pacijenata koji primaju antiresorptivnu terapiju. Oni se najčešće odnose na ekstrakcije zuba koje nije moguće izliječiti ili restaurirati te na marsupijelizaciju cističnih lezija. Preduvjet za izvođenje zahvata je kontrola lokalne i sistemske kontaminacije bakterijama, a ona se postiže adekvatnom oralnom higijenom i antibioticima. Iako je enukleacija prvi izbor terapije manjih cista, sam operativni postupak traumatičan je za koštano tkivo te može biti okidač pojave osteonekrotičnih lezija. Palijativnim kirurškim zahvatima uklanja se dio nekrotične kosti i nastoji se smanjiti intenzitet i pojavnost simptoma te na taj način utjecati na kvalitetu života pacijenta.

Debridman je postupak kojim se površinski čisti nekrotična kost te se na taj način meko tkivo oslobađa iritacije. Najčešće se prakticira u drugom stadiju bolesti. Upalu, kao značajku navedenog stadija, karakteriziraju bol, oteklina i crvenilo mekog tkiva koji su vidljivi u okolini osteonekrotične lezije. Ona se javlja kao posljedica nakupljanja plaka i zubnog kamenca u navedenom području te je glavni uzročnik mekotkivne iritacije. Čišćenjem lezije od iritansa uspijevamo u određenoj mjeri reducirati simptome upale. Također, ovaj postupak

možemo primijeniti i u slučaju postojanja oštrih koštanih izraslina koje mogu uzrokovati lezije jezika. Debridman se uglavnom izvodi pomoću ultrazvučnog skidača kamenca ili kireta kojima se površina čisti i zaglađuje uz što manje posljedične traume tkiva.

Sekvestrektomija je postupak uklanjanja nevitalnog koštanog sekvestra. Sekvestar nastaje kao posljedica stvaranja granulacijskog tkiva na granici vitalne i nevitalne kosti. On se u početku očituje kao pokretni fragment kosti, koji se s vremenom može u potpunosti ili djelomično odvojiti od ostatka kosti. U slučaju kada se odvoji cijeli nekrotični dio kosti, a priležeća kost je zdrava, može uslijediti reepitelizacija sluznice. S druge strane, ako je priležeća kost zahvaćena patološkim procesom, doći će do ponovnog razvoja osteonekrotične lezije. Sekvestrektomija se može dogoditi spontano, tako što dolazi do spontanog odbacivanja sekvestra, ili ju treba izvesti kirurg. Oralni kirurg treba prvo utvrditi rubove sekvestra pomoću radioloških snimki i kliničkog pregleda, a zatim, uz što manje traume, ukloniti nekrotičan fragment kosti koristeći se kirurškim kliještima ili peanom (2). U jednom su istraživanju pacijenti liječeni kombinacijom sekvestrektomije i lijekova pentoksifilina i tokoferola. Pentoksifilin inhibira TNF, povećava vazodilataciju, smanjuje proliferaciju fibroblasta te povećava aktivnost lokalne kolagenaze. Tokoferol djeluje antioksidativno te djelomično inhibira TGF- β . Ta dva lijeka koriste se kao antifibrotski lijekovi. U dotičnom istraživanju dokazano je da njihova kombinacija sa sekvestrektomijom u velikom broju slučajeva dovodi do potpunog cijeljenja sluznice te da se time smanjuje potreba za većim kirurškim intervencijama kod blažih i težih slučajeva MRONJ-a (55).

Piezoelektrični uređaj naprava je koja proizvodi ultrazvučne vibracije pomoću kojih se vrši sigurna i precizna osteotomija. Fenomen kavitacije nastaje kao posljedica kontakta vrška uređaja s mineraliziranim koštanim tkivom, koji se aplicira pod blagim pritiskom i uz ispiranje fiziološkom otopinom. Prilikom kontakta s mekim tkivom, radnja se zaustavlja. To ga čini sigurnim za upotrebu pa mikrovibracije ne oštećuju živce, krvne žile niti meko tkivo, ali mogu dovesti do nepotrebnog zagrijavanja ako ne prestanemo s radom na vrijeme. Prednosti u odnosu na tradicionalne kirurške tehnike su: veća sigurnost, preciznost, lakša kontrola prilikom prelaska iz kortikalne u spongioznu kost, veća ugodnost pacijentima, povoljniji i brži proces regeneracije kosti, površina reza je intaktna, bez pigmentacija te s vitalnim osteocitima. Negativna strana odstranjenja nekrotične kosti piezoelektričnim uređajem je potreba za dužim operativnim zahvatom u odnosu na tradicionalno uklanjanje kosti svrdlom (57,58). Ispitana je učinkovitost kirurškog odstranjenja nekrotične kosti piezoelektričnim uređajem uz antibiotsku terapiju. Od ukupno tretiranih 20 lezija, kod svih je

zabilježeno cijeljenje i zatvaranje rane u periodu od mjesec dana. Tijekom perioda praćenja, koji je prosječno iznosio 2,5 godine, simptomi se nisu ponovno pojavili. Time je dokazana visoka učinkovitost ove tehnike kao poštudnog, minimalno invazivnog, kirurškog zahvata (59).

Minimalno invazivno odstranjenje nekrotične kosti možemo postići i uz pomoću lasera. Er:YAG laser uzrokuje mikroeksplozije koje dovode do ablacije tkiva. Nekrotična kost isparava dok se ne dosegne područje zdrave kosti, koju možemo prepoznati po obilnom, svježem krvarenju. Može se koristiti kod mineraliziranog i mekog tkiva. Prilikom korištenja na mekom tkivu ne dolazi do karbonizacije ni koagulacije tkiva, a prilikom rada na koštanom tkivu dolazi do manjeg temperaturnog porasta u odnosu na tradicionalne kirurške tehnike. Nadalje, prednost pred tradicionalnim tehnikama predstavlja poboljšani proces cijeljenja te antibakterijski učinak s potencijalnom biostimulacijom. Vrlo je precizan u radu zbog penetracije u tkivo na dubini od 0.1 mm te ga to čini sigurnim i poštudnim za okolno tkivo. Istraživanjem je utvrđena prednost Er:YAG lasera pred konvencionalnim kirurškim metodama. Korišten je u kombinaciji s LLLT-om. U 100% slučajeva evidentirano je poboljšanje u stadiju, a u 87% slučajeva zabilježeno je potpuno cijeljenje lezije. Iz tog razloga smatra se da ovom terapijskom kombinacijom možemo postići bolje i dugotrajnije rezultate u odnosu na konvencionalne kirurške metode (60).

8.3.2 Radikalni pristup

Agresivni operativni pristup koristimo u slučajevima kada su konzervativna terapija i minimalno invazivne kirurške metode neučinkovite, iz razloga što je takva vrsta operacije traumatska te može potaknuti relaps bolesti. Indikacije za radikalnu operaciju su: treći stadij MRONJ-a, opće stanje pacijenta koje dozvoljava operaciju, akutna infekcija koja se ne može sanirati oralnim niti intravenskim antibioticima te pojave fistule, patološke frakture ili osteolize koja bi mogla progredirati u frakturu. Ponekad je potrebno prekinuti kemoterapiju uoči operativnog zahvata. Preporučeno je pacijentima koji se liječe oralnim bisfosfonatima duže od 4 godine ili paralelno uzimaju kortikosteroide prekinuti terapiju na najmanje dva mjeseca prije operacije. Te se odluke donose u dogovoru s nadležnim liječnikom (2).

Prije operacije potrebno je napraviti CT ili MR snimku kako bi se dobio uvid u raširenost lezije i njezine granice te zahvaćenost susjednih anatomskih struktura. Operacija se izvodi u općoj anesteziji. Razlikujemo marginalnu i segmentalnu resekciju. Marginalnom resekcijom se odstranjuje dio alveolarnog grebena uz očuvanje kontinuiteta mandibule, a primjenjuje se onda kada kliničkim i radiološkim pregledom utvrdimo izoliranost osteonekrotične lezije na alveolarnom grebenu. S druge strane, ako ustanovimo da se lezija proširila van alveolarnog grebena, odabrat ćemo segmentalnu resekciju. Njome odstranjujemo segment mandibule i prekidamo njezin kontinuitet pa ga je potrebno rekonstruirati titanskim pločama. Kod operativnog zahvata maksile uglavnom se izvodi parcijalna maksilektomija kojom se odstranjuje zahvaćeni dio maksile (61). Rekonstrukcijom titanskim pločama vraćamo kontinuitet mandibule, pod uvjetom da imamo kontrolu nad sekundarnom infekcijom i dovoljnu količinu mekog tkiva. U slučaju kada je prisutna sekundarna infekcija, potrebno je prvo staviti infekciju po kontrolu i postići cijeljenje tkiva, pa se tek onda pristupa ugradnji titanske ploče. Ako imamo znatan manjak mekog tkiva, možemo pristupiti rekonstrukciji pomoću reznja, a kao najčešći koristi se miokutani pectoralis major režanj (62).

Dokazano je da prilikom resekcije mandibule kod pacijenta koji su na terapiji oralnim bisfosfonatima te resekcije maksile kod pacijenata koji su na terapiji oralnim ili intravenskim bisfosfonatima, dobivamo predvidive rezultate. Ako pacijente koji u terapiji primaju intravenske bisfosfonate, podvrgnemo mandibularnoj resekciji, dobit ćemo rezultate manje predvidive od gore navedenih, uz varijabilan postoperativni tijek. U slučaju da dođe do relapsa bolesti, primijenit ćemo agresivniju vrstu operacije od prethodno provedene. Ako smo marginalnom resekcijom liječili primarne osteonekrotične lezije, sekundarne lezije koje su se razvile u istom području ćemo liječiti segmentalnom resekcijom. Potrebno je postoperativno praćenje pacijenata tijekom dužeg razdoblja, kako bismo na vrijeme mogli dijagnosticirati primarne ili sekundarne osteonekrotične lezije (61).

Zbrinjavanje medikamentozne osteonekroze čeljusti smatra se izrazito zahtjevnim postupkom. Brojni stručnjaci smatraju kako riječ terapija nije prikladan naziv u tom slučaju, jer ju nije moguće potpuno izliječiti ili postići stanje remisije kod većeg broja pacijenata. Stoga, cilj liječenja zapravo je kontrola infekcije, eliminacija boli, sprječavanje progresije i pojavnosti bolesti te omogućavanje nastavka terapije primarne bolesti. Prilikom odabira najprikladnijeg oblika liječenja i procjene uspješnosti istog, važno je imati odgovarajući sustav i kriterije za rangiranje pojedine lezije u stadij te je bitno ustanoviti da proces cijeljenja obuhvaća ne samo ponovno stvaranje kontinuiteta mekog tkiva i otklanjanje simptoma, već i stanje priležeće kosti nakon dovoljno dugog perioda praćenja.

Razlikujemo neinvazivnu (konzervativnu), invazivnu (kiruršku) i kombiniranu terapiju (63). Konzervativna terapija prvenstveno se odnosi na održavanje optimalne oralne higijene, ispiranje usta otopinom klorheksidina i antibiotsku terapiju. Ona sama najčešće ne dovodi do cijeljenja lezija, već u kombinaciji s drugim neinvazivnim ili invazivnim metodama može uzrokovati znatno poboljšane postojećeg stanja (16). Kako bi se postigli što bolji rezultati uz što atraumatskiji pristup, pokrenuta su istraživanja dodatnih neinvazivnih metoda.

Jednu od njih predstavlja terapija ozonom. Ozon je korišten u različitim oblicima (u uljnoj suspenziji, u plinovitom stanju) te je apliciran prije i nakon sekvestrektomije ili debridmana lezije. Terapija je rezultirala uspjehom, što govori u prilog njegovom poticanju angiogeneze, pozitivnom učinku na cirkulaciju krvi te antimikrobnom i analgetskom učinku (31,32,34). Sličan efekt dobivamo i hiperbaričnom oksigenacijom. Uz to, događa se i suprotstavljanje supresiji osteoklasta uzrokovane antiresorptivnim lijekovima te se povećava njihova diferencijacija. Ona se preporučuje kao adjuvantna terapija u slučajevima kada nije kontraindicirana (35,36,37). Niskoenergetski laser ima biostimulativni i antimikrobni učinak, uzrokuje regeneraciju kosti (potiče proizvodnju anorganskog dijela kost) i reparaciju mekog tkiva (stimulira proces stvaranja granulacijskog tkiva). Samostalno korišten u terapiji rezultirao je smanjenjem kliničkih znakova infekcije, dok je uz kiruršku terapiju rezultirao značajnim cijeljenjem lezija. Siguran je za korištenje jer nisu evidentirane nuspojave, te se preporuča kao terapijsko i preventivno sredstvo u slučaju potrebe za ekstrakcijom zuba kod pacijenata koji aktivno primaju antiresorptivnu terapiju (37,39,43-45). Postavljanjem PRGF-a u koštani defekt otpuštaju se brojni faktori rasta koji su svojim raznim funkcijama također dokazali izuzetan učinak na proces cijeljenja i stvaranja nove kosti i mekog tkiva. Korišten je uz kiruršku terapiju drugog i trećeg stadija, te je u više od 80% slučajeva došlo do rezolucije bolesti. Također, preporuča se koristiti ga u preventivne svrhe te kod težih i tvrdokornijih

slučajeva (46-48,50). Teriparatid je osteoanabolički lijek (povećava stvarane kosti) koji se u posljednje vrijeme istražuje kao jedan od dodatka terapiji MRONJ-a. Istraživanjem su evidentirani povoljni rezultati uz smanjenje veličine koštanog defekta, ali i kontraindikacije koje ograničavaju njegovu potencijalnu upotrebu (51-53).

Kirurška terapija dijeli se na minimalno invazivnu i radikalnu terapiju (2). Svaka od njih ima svoje prednosti, ali i pravila kojih se potrebno držati prilikom izvođenja operativnog zahvata kako bi uspješnost bila što veća. Generalno, uspješnost kirurškog pristupa kreće se u rasponu od 58 do 100% (54). Minimalno invazivnu terapiju čine debridman, sekvestrektomija, uklanjanje dijela nekrotične kosti pomoću laser i piezoelektičnog uređaja. Debridmanom nastojimo očistiti površinu osteonekrotične lezije s ciljem redukcije iritacije okolnog mekog tkiva. Sekvestrektomija podrazumijeva uklanjanje ili spontano odbacivanje nevitalnog koštanog segmenta. Njezinom kombinacijom s lijekovima pentoksifilinom i tokoferolom možemo smanjiti potrebnu za opsežnijim kirurškim intervencijama (2,55). Laser uzrokuje precizno odstranjenje nekrotične kosti i mekog tkiva uz brojne prednosti pred tradicionalnim kirurškim metodama. Pokazao se posebno učinkovitim u kombinaciji s LLLT-om kada je zabilježeno poboljšanje u 100% liječenih slučajeva (60). Piezoelektričnim uređajem vrši se osteotomija nevitalne kosti. Njegova upotreba također ima razne prednosti pred tradicionalnim kirurškim zahvatom. Smanjena je mogućnost ozljede mekog tkiva te je sam zahvat pacijentima ugodniji (57,58). Te metode provodimo najčešće u drugom stadiju MRONJ-a jer su one atraumatske, visoko efektivne, a još bolji rezultati postižu se njihovom kombinacijom s opisanim adjuvantnim metodama (2). Kada su navedene metode neučinkovite i nedovoljne, kada se pacijent nalazi u trećem stadiju bolesti te kada njegovo opće stanje dopušta agresivan operativni zahvat, pristupamo najradikalnijem obliku terapije MRONJ-a. On podrazumijeva marginalnu i segmentalnu resekciju. Ponekad je naknadno potrebna rekonstrukcija defekta titanskim pločama i/ili miokutananim reznjevima. Negativna strana ovakvog pristupa mogućnost je relapsa bolesti zbog invazivne i traumatske prirode samog zahvata, a pozitivna strana mogućnost je dobivanja predvidivih rezultata s niskom stopom postoperativnih komplikacija. (2,54,61,62).

Skeletne komplikacije uzrokovane osteoporozom ili koštanim metastazama mogu uvelike utjecati na kvalitetu pacijentova života. Antiresorptivnim i antiangiogenim lijekovima nastoji se smanjiti njihova incidencija. Međutim, ti lijekovi u određenim okolnostima mogu dovesti do osteonekroze čeljusti. Dentoalveolarna kirurgija smatra se glavnim čimbenikom rizika. Iz tog razloga, stomatolog mora znati donijeti odluku kada i kako provesti indiciranu ekstrakciju. Kako bi se potreba za invazivnim zahvatima minimizirala, potrebno je implementirati preventivne mjere. Fokus se stavlja na sanaciju svih patoloških stanja u usnoj šupljini 6-8 tjedana prije početka terapije navedenim lijekovima. Na taj način smanjujemo mogućnost za razvoj osteonekroze. Patofiziologija nije do kraja razjašnjena, već postoje razne teorije kojima se nastoji definirati točan redoslijed događaja koji dovode do osteonekroze čeljusti. Te teorije se međusobno nadopunjuju. Ono što je sigurno jest činjenica da u takvoj leziji možemo naći određene vrste bakterija, ali ne možemo razlučiti je li njihovo naseljavanje primarna ili sekundarna pojava. U prilog tome, održavanje optimalne oralne higijene predstavlja temelj liječenja bolesti. U slučaju javljanja kliničkih znakova infekcije, pacijenta svrstavamo u 2. ili 3. stadij bolesti, te kao obvezni dio terapije ordiniramo antibiotik. Ostale konvencionalne metode terapije navedene u radu pokazale su se generalno učinkovite i korisne, a posebno kao dodatne metode u liječenju. Najbolji rezultati postignuti su njihovom kombinacijom s antibiotskom terapijom i kirurškim (minimalno invazivnim ili radikalnim) zahvatom. Međutim, potrebna su dodatna pravovaljana istraživanja kako bismo definirali univerzalan način njihove primjene te ih tako mogli uvrstiti u protokol terapije određenog stadija. Trenutno ne postoji specifičan terapijski protokol koji će sa sigurnošću dovesti do potpune rezolucije bolesti, već preporučeni protokol terapije s obzirom na stadij bolesti, koji se onda individualizira, proširuje i prilagođava dotičnoj situaciji i pacijentu.

11. LITERATURA

1. Lukšić I i sur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019.
2. De Ponte FS. Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach. Italia: Springer-Verlag; 2012.
3. Otto S. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws. Berlin: Springer-Verlag; 2015.
4. 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.
5. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus.* 2020;12(2):6944-55.
6. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol.* 2005;23(34):8580-7.
7. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65.
8. Pakosch D, Papadimas D, Munding J, Kawa D, Kriwalsky MS. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2013;17(4):303-6.
9. Malan J, Ettinger K, Naumann E, Beirne OR. The relationship of denosumab pharmacology and osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):671-6.
10. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, Steger GG, Tonkin K, de Boer RH, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5132-9.
11. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(3):415-23.
12. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res.* 2007;22(10):1479-91.

13. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(12):2397-410.
14. Kunchur R, Need A, Hughes T, Goss A. Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(6):1167-73.
15. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res.* 2015;30(1):3-23.
16. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc.* 2009;140(10):1259-65.
17. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;122(1):181-8.
18. English BC, Baum CE, Adelberg DE, Sissung TM, Kluetz PG, Dahut WL, et al. A SNP in CYP2C8 is not associated with the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in men with castrate-resistant prostate cancer. *Ther Clin Risk Manag.* 2010;6:579-83.
19. Nisi M, La Ferla F, Karapetsa D, Gennai S, Miccoli M, Baggiani A, et al. Risk factors influencing BRONJ staging in patients receiving intravenous bisphosphonates: a multivariate analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(5):586-91.
20. Kuroshima S, Sasaki M, Sawase T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: A literature review. *J Oral Biosci.* 2019;61(2):99-104.
21. Lesclous P, Abi Najm S, Carrel JP, Baroukh B, Lombardi T, Willi JP, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a key role of inflammation? *Bone.* 2009;45(5):843-52.
22. Boff RC, Salum FG, Figueiredo MA, Cherubini K. Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Arch Oral Biol.* 2014;59(8):790-9.

23. Otto S, Hafner S, Grötz, KA. The Role of Inferior Alveolar Nerve Involvement in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(3):589-92.
24. Assaf AT, Jürgens TP, Benecke AW, Riecke B, Blessmann M, Zrnc TA, et al. Numb chin syndrome. A rare and often overlooked symptom. *J Orofac Pain.* 2014;28(1):80-90.
25. Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt L, Mast G, Ehrenfeld M, et al. Pathologic Fractures in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw-Review of the Literature and Review of Our Own Cases. *Cranio-maxillofac Trauma Reconstr.* 2013;6(3):147-54.
26. Mast G, Otto S, Mücke T, Schreyer C, Bissinger O, Kolk A, et al. Incidence of maxillary sinusitis and oro-antral fistulae in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-maxillofac Surg.* 2012;40(7):568–71.
27. Saldanha S, Shenoy VK, Eachampati P, Uppal N. Dental implications of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Gerodontology.* 2012;29(3):177-87.
28. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-35.
29. Polizzotto MN, Cousins V, Schwarzer AP. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal. *Br J Haematol.* 2006;132(1):114-5.
30. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2019;37(25):2270-90.
31. Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SMF, Gallucci C, et al. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2006;17(6):1080-3.
32. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1071-5.
33. Agrillo A, Sassano P, Rinna C, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in extractive surgery on patients treated with bisphosphonates. *J Craniofac Surg.* 2007;18(5):1068-70.

34. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani L, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol.* 2011;47(3):185-90.
35. Boykin Jr JV, Baylis C. Hyperbaric Oxygen Therapy mediates increased nitric oxide production associated with wound healing: a preliminary study. *Adv Skin Wound Care.* 2007;20(7):382-8.
36. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric Oxygen Treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-7.
37. De Souza Tolentino E, de Castro TF, Michellon FC, Passoni ACC, Ortega LJA, Iwaki LCV, et al. Adjuvant therapies in the management of medication-related osteonecrosis of the jaws: Systematic review. *Head Neck.* 2019;41(12):4209-28.
38. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-7.
39. Vescovi P, Manfredi M, Meleti M, Merigo E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: a possible treatment? *J Oral Maxillofac Surg.* 2006;64(9):1460-2.
40. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. Low-Level Laser Therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 2005;31(3):334-40.
41. Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;97(6):693-700.
42. Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, da Cruz-Höfling MA. Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B.* 2003;70(2):81-9.
43. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Delmasso P, Mozzati M. Effect of Low- Level Laser Irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of prospective study. *Photomed Laser Surg.* 2010;110(1):46-53.

44. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, et al. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2013;18(4):680-5.
45. Bayat M, Vasheghani MM, Razavi N. Effect of low-level helium-neon laser therapy on the healing of third-degree burns in rats. *J Photochem Photobiol B*. 2006;83(2):87-93.
46. Pardiñas López S, Iocca O, Khouly I. Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases. *Bone Rep*. 2019;10:1002-10.
47. Solakoglu Ö, Heydecke G, Amiri N, Anitua E. The use of plasma rich in growth factors (PRGF) in guided tissue regeneration and guided bone regeneration. A review of histological, immunohistochemical, histomorphometrical, radiological and clinical results in humans. *Ann Anat*. 2020;231:1515-26.
48. Lopez-Jornet P, Sanchez Perez A, Amaral Mendes R, Tobias A. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Is autologous platelet concentrate application effective for prevention and treatment? A systematic review. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016;44(8):1067-72.
49. Pautke, C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, et al. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(1):84-91.
50. Pal US, Mohammad S, Singh RK, Das S, Singh N, Singh M. Platelet-rich growth factor in oral and maxillofacial surgery. *Natl J Maxillofac Surg*. 2012;3(2):118-23.
51. Ripamonti CI, Napoli N. Are We Ready to Use Teriparatide to Treat Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Clinical Practice? *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2949-51.
52. Kwon YD, Kim DY. Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)*. 2016;4(4):41-9.
53. Sim IW, Borromeo GL, Tsao C, Hardiman R, Hofman MS, Papatziarnos Hjelle C, et al. Teriparatide Promotes Bone Healing in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: A Placebo-Controlled, Randomized Trial. *J Clin Oncol*. 2020;38(26):2971-80.

54. Comas-Calonge A, Figueiredo R, Gay-Escoda C. Surgical treatment vs. conservative treatment in intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Systematic review. *J Clin Exp Dent*. 2017;9(2):302-7.
55. Dos Anjos RS, de Pádua Walfrido GN, de Hollanda Valente RO, Gueiros LA, Carvalho AAT, Patel P, et al. Pentoxifylline, tocopherol, and sequestrectomy are effective for the management of advanced osteoradionecrosis of the jaws-a case series. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):3311-7.
56. Tirelli G, Biasotto M, Chiandussi S, Dore F, de Nardi E, di Lenarda R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: the limits of a conservative approach. *Head Neck*. 2009;31(9):1249–54.
57. Bains VK, Mohan R, Bairns R. Application of ultrasound in periodontics: Part II. *J Indian Soc Periodontol*. 2008;12(3):55–61.
58. Crosetti E, Battiston B, Succo G. Piezosurgery in head and neck oncological and reconstructive surgery: personal experience on 127 cases. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2009;29(1):1-9.
59. Blus C, Giannelli G, Szmukler-Moncler S, Orru G. Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites. *Oral Maxillofac Surg*. 2017;21(1):41-8.
60. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, et al. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci*. 2010;25(1):101-13.
61. Carlson ER., Basile JD. The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):85-95.
62. Marx RE. Reconstruction of Defects Caused by Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral and Maxillofac Surg*. 2009;67(5):107-19.
63. Di Fede O, Canepa F, Panzarella V, Mauceri R, del Gaizo C, Bedogni A, et al. The Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A Systematic Review with a Pooled Analysis of Only Surgery versus Combined Protocols. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(16):8432-55.

Dora Odošahić rođena je 19. lipnja 1997. godine u Zagrebu. Završila je Osnovnu školu Smiljevac u Zadru te Gimnaziju Franje Petrića (MIOC) u Zadru. Također, pohađala je i Glazbenu školu Blagoje Bersa u Zadru te je završila osnovnu školu na Odjelu za suvremeni ples i balet. Stomatološki fakultet u Zagrebu upisuje 2016. godine. Za vrijeme studiranja radila je u dvije privatne stomatološke poliklinike kao asistent, s početkom rada na trećoj godini studija.