

Vađenje zuba kod rizičnih pacijenata

Šimunović, Dina

Master's thesis / Diplomski rad

2018

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:459993>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-11-27**



Repository / Repozitorij:

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





SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
STOMATOLOŠKI FAKULTET

Dina Šimunović

**VAĐENJE ZUBA KOD RIZIČNIH
BOLESNIKA**

Diplomski rad

Zagreb, rujan 2018.

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

Mentor rada: doc.dr.sc. Davor Brajdić, dr.med.dent., Zavod za oralnu kirurgiju

Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskoga jezika: Josipa Milanović – Trapo, prof. hrvatskog i engleskog jezika i književnosti

Lektor engleskoga jezika: Marko Udovičić, mag. educ. hist. et mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskoga rada:

1. _____

2. _____

3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži:

50 stranica

5 tablica

1 CD

Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskoga 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 nedopuštenoga preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Zahvala

Ovaj rad posvećujem svojim roditeljima i bratu Luki. Bez vaše bezuvjetne ljubavi i strpljenja ne bih bila tu gdje jesam! Hvala vam!

Veliko hvala mome mentoru na izrazitoj smirenosti, stručnosti i ukazanom povjerenju. Uspješno ste mi reducirali stres pri pisanju ovoga rada.

Beskrajno hvala Marti i Teni, bez vas kroz ove godine ne bi bilo čarobnih pljuskova boja!

Vađenje zuba kod rizičnih bolesnika

Sažetak

Pozamašan broj naočigled zdravih pacijenata u podlozi ima neku neprepoznatu ili neadekvatno tretiranu bolest. Takvi pacijenti predstavljaju najveći rizik za razvoj komplikacija tijekom oralnokirurških zahvata. Prema tome, potrebno je voditi se osnovnim načelima kako bi se izbjegle životno ugrožavajuće situacije. Potrebno je uzeti detaljnu medicinsku i stomatološku anamnezu, poznavati potencijalne interakcije između stomatološkoga zahvata i medicinskoga stanja pacijenta i biti upoznat s protokolom u slučaju razvoja hitnog stanja. Kod pacijenata koji anamnestički navode kardiovaskularne bolesti zahvatu se pristupa samo ako je bolest adekvatno regulirana uz mjere opreza. Poremećaji zgrušavanja, endokrinološkoga i autoimunoga sustava te bolesti bubrega kontroliraju se primarno laboratorijskim nalazima na temelju kojih pacijentu pristupamo po utvrđenome protokolu. Antibiotška profilaksa opravdana je samo u određenim situacijama kod splenektomiranih pacijenata i pacijenata s umjetnim kukom te ukoliko postoji rizik za razvoj infektivnoga endokarditisa. Osteoporoza, kemoterapija i radioterapija podrazumijevaju uporabu agensa koji dovode do promjena u usnoj šupljini kao što su mukozitis, infekcije, promjene sastava sline itd. Oralnokirurški zahvati u takvoj usnoj šupljini mogu inducirati razvoj nekroze čeljusnih kostiju. Stoga je sanacija usne šupljine prije liječenja primarne bolesti od neizmjerne važnosti. Trudnoća je stanje u kojemu je potreban oprez primarno pri ordiniranju lijekova i radiološkoj dijagnostici. Alergije su rezultat prekomjernoga imunosnog odgovora na neinfektivnu stranu supstancu. Mogu se javiti kao reakcija na lijekove i materijale koji se koriste u stomatološkoj praksi.

Ključne riječi: protokol; antibiotška profilaksa; nekroza

Tooth extraction in risk patients

Summary

There is a great deal of apparently well, but in fact medically compromised patients whose illnesses might be undetected or inadequately treated. This group of patients is at the greatest risk of developing complications when undergoing oral surgery. Thus, application of some general principles is advised in order to avoid fatal complications, principles such as: knowledge of the medical history of all patients, knowledge of potential interactions between medical conditions and dental treatment and knowledge of medical emergency procedures. To provide care to patients with a cardiovascular disease, dentists must be aware of its treatment and approach with caution. Patients with coagulopathy, endocrine disorders, abnormalities of the immune system and disorders of the renal system are regulated primarily by laboratory results which indicate the type of dental treatment needed. Antibiotic prophylaxis is justified only in certain situations for post-splenectomy patients and patients with total hip arthroplasty and if there is a risk of developing infective endocarditis. Osteoporosis, chemotherapy and radiotherapy imply the presence of agents that can lead to oral complications such as mucositis, infections, saliva changes etc. Oral surgery in such conditions can lead to necrosis of the jaw. Therefore, oral assessment and dental care are highly recommended before such therapies to eliminate all potential sources of oral infections and trauma. For a pregnant patient certain precautions in the use of drugs and radiographs must be taken. Allergies are a result of an excessive response of the immune system to an allergen. In dental practice, they are associated with certain drugs and materials.

Keywords: principles; antibiotic prophylaxis; necrosis

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI	3
2.1. Hipertenzija	3
2.2. Ishemijska bolest	5
2.3. Aritmije.....	6
2.4. Infektivni endokarditis.....	7
3. POREMEĆAJI KRVARENJA	9
3.1. Nasljedni poremećaji	9
3.1.1. Hemofilija.....	9
3.1.2. Von Willebrandova bolest.....	10
3.1.3. Defekti krvnih žila	10
3.2. Stečeni poremećaji plazmatskih faktora zgrušavanja	11
3.2.1. Manjak vitamina K.....	11
3.2.2. Bolesti jetara.....	11
3.2.3. Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK)	11
3.3. Anemije	12
3.4. Bolesti bijelih krvnih zrnaca.....	12
3.5. Policitemija rubra vera.....	13
3.6. Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi	13
4. DIJABETES	16
5. BOLESTI ŠTITNJAČE	19
6. TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA	21
7. AUTOIMUNE BOLESTI, IMUNODEFICIJENCIJE I IMUNOSUPRIMIRANI PACIJENTI	22

8. ALERGIJE	24
9. BOLESTI BUBREGA I METABOLIZMA KALCIJA	26
10. SPLENEKTOMIRANI I PACIJENTI S UMJETNIM KUKOM	27
11. OSTEOPOROZA	28
11.1. MRONJ.....	28
11.1.1. Definicija.....	28
11.1.2. Antiresorptivni lijekovi	30
11.1.2.1. Bisfosfonati	30
11.1.2.2. Denosumab (inhibitori RANK liganda)	30
11.1.2.3. Antiangiogeni lijekovi.....	30
11.1.3. Klinička slika	31
11.1.3.1. Radiološke karakteristike MRONJ-a	31
11.1.3.2. Klasifikacija i terapija	32
11.1.4. Prevencija.....	34
12. ONKOLOŠKI PACIJENTI	36
12.1. Radioterapija.....	36
12.2. Kemoterapija	38
13. TRUDNOĆA	39
14. RASPRAVA	41
15. ZAKLJUČAK	45
16. LITERATURA	46
17. ŽIVOTOPIS	50

Popis skraćenica

AHA – American Heart Association

IM – infarkt miokarda

IE – infekcijski endokarditis

PV – protrombinsko vrijeme

INR – International Normalized Ratio

vWf – Von Willebrandov faktor

vWB – Von Willebrandova bolest

DIK – diseminirana intravaskularna koagulopatija

NSAID – nesteroidni protuupalni lijekovi

DKA – dijabetička ketoacidoza

HHS – hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje

KKS – kompletna krvna slika

GvHD – Graft versus host disease

AIDS – Acquired Immunodeficiency Syndrome / sindrom stečene imunodeficijencije

DKS – diferencijalna krvna slika

ADA – American Dental Association

AAOS – American Academy of Orthopedic Surgeons

SD – standardna devijacija

MRONJ – Medication Related Osteonecrosis of the Jaws

SNP – polimorfizam pojedinačnoga nukleotida

AR – antiresorptivni lijekovi

BF – bisfosfonati

VEGF – vascular endothelial growth factor

CT – kompjuterizirana tomografija

CBCT – Cone-beam kompjuterizirana tomografija

MRI – magnetska rezonancija

SPECT – single-photon emission computed tomography

PET/CT – positron emission tomography with computed tomography

1. UVOD

Rizični su pacijenti osobe s raznim sistemnim bolestima, višestrukim poremećajima ili teškim fizičkim i/ili psihičkim poteškoćama. Nedovoljno razumijevanje medicinskoga stanja pacijenta dovodi do toga da se pacijenti neadekvatno tretiraju i time potencijalno dovode u opasnost. Uloga stomatologa od velike je važnosti u ranome otkrivanju simptoma bolesti i stanja te adekvatne reakcije na iste.

Cilj ovoga rada je dati kratak opis stanja na koja možemo naići te aktualne preporuke za postupanje s pacijentima kod kojih se planiraju oralnokirurški zahvati u svakodnevnoj praksi.

2. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

2.1. Hipertenzija

Hipertenzija se definira kao sistolički tlak jednak 140 mmHg ili više, dijastolički krvni tlak jednak 90 mmHg ili više te korištenje antihipertenzivnih lijekova. Cilj prepoznavanja i liječenja visokoga krvnog tlaka je redukcija rizika od kardiovaskularnih bolesti i s njima povezanih morbiditeta i mortaliteta. U 95 % slučajeva riječ je o esencijalnoj hipertenziji dok 5 % otpada na sekundarnu hipertenziju (1). Anamnezom treba utvrditi od kada postoji povišen tlak, kojom osnovnom bolešću je uzrokovan u slučaju sekundarne hipertenzije, kojim se lijekovima liječi, je li dobro kontroliran, jesu li prisutni simptomi te postoje li oštećenja ciljnih organa. Pacijenti s dugotrajnom i slabo kontroliranom hipertenzijom mogu imati kronične komplikacije kao što su kongestivno zatajivanje srca, ishemijsku bolest srca i infarkt miokarda, cerebrovaskularne bolesti i moždani udar, oštećenje bubrega i periferne cirkulacije (2).

Nefarmakološka terapija podrazumijeva gubitak kilograma, ograničen unos soli i alkohola, smanjen unos saturiranih masti i kolesterola, prestanak pušenja, tjelovježbu i smanjenje stresa. Srednja i teška hipertenzija gotovo uvijek zahtijevaju dodatnu farmakološku terapiju, primarno diureticima ili beta blokatorima (1).

Prema preporuci American Heart Association (AHA), svi pacijenti s krvnim tlakom nižim od 180/110 mmHg (tj. oni s blagom i umjerenom hipertenzijom) smiju biti podvrgnuti svim nekirurškim i kirurškim terapijskim postupcima. Ako je krvni tlak viši od 180/110 mmHg (teška hipertenzija), tretman treba biti odgođen, a pacijent u što kraćemu roku poslan obiteljskome liječniku. U slučaju da pacijent s teškom hipertenzijom pokazuje simptome hipertenzivne krize (glavobolja, dispneja, bol u prsima, krvarenje iz nosa, anksioznost), potrebna je hitna konzultacija s njegovim liječnikom i primjena lijekova za sniženje krvnoga tlaka (2). Kod pacijenata s hipertenzijom posebnu pažnju treba posvetiti smanjenju stresa, jer on može dovesti do akutnog povišenja krvnog tlaka i s njim povezanim simptomima i komplikacijama (2).

Presudni čimbenici za uspostavu situacije bez stresa su iskren odnos između doktora i pacijenta, izbjegavanje dugotrajnih zahvata, premedikacija benzodiazepinom kratkoga djelovanja po potrebi, postupna promjena položaja pacijenta radi izbjegavanja ortostatske hipotenzije te izbjegavanje stimulacije podražaja na povraćanje (3).

Pravilna uporaba lokalnih anestetika nužna je kod pacijenata s hipertenzijom i ostalim kardiovaskularnim bolestima jer se odstranjenjem bolnoga podražaja smanjuje adrenergički odgovor organizma (2). Istraživanja su pokazala da je administracija jedne do dvije ampule 2 % lidokaina s 1:100 000 epinefrina od maloga kliničkog značenja kod većine pacijenata s hipertenzijom i ostalim kardiovaskularnim bolestima. Norepinefrin i levonodefrin trebali bi se izbjegavati zbog pojačane stimulacije alfa 1 receptora (4). Relativne kontraindikacije za uporabu anestetika s vazokonstriktorom su pacijenti s teškom nekontroliranom hipertenzijom, refraktornim aritmijama, infarktom miokarda unatrag 3 mjeseca, nestabilnom anginom, nedavnom koronarnom prenosnicom (manje od tri mjeseca), kongestivnim zatajenjem srca i nekontroliranim hipertireoidizmom (5). Topikalni vazokonstriktori se ne bi smjeli primjenjivati kod pacijenata s hipertenzijom. Gingivalni retrakcijski končići sadrže visoko koncentrirani adrenalin koji se može brzo apsorbirati kroz gingivalni sulkus i dovesti do tahikardije, vazokonstrikcije i porasta tlaka (2).

Kod pacijenata s hipertenzijom dodatno se mora voditi računa o mogućim interakcijama vazokonstriktora i antihipertenziva, posebice adrenergičnih blokatora (3). To se posebno odnosi na interakcije neselektivnih β -blokatora (npr. propranolol) s vazokonstriktorom. Pri primjeni vazokonstriktora dolazi do periferne vazokonstrikcije posredovane α_1 receptorima, a zbog blokade β_2 receptora onemogućena je istovremena vazodilatacija u skeletnim mišićima. To dovodi do prevage α_1 stimulacije pa dolazi do nagloga porasta krvnoga tlaka. Ovakve su interakcije puno rjeđe kod pacijenata na terapiji kardioselektivnim β -blokatorima. Istraživanja su pokazala da se količina od dviju ampula s 1:100 000 adrenalina može sigurno primijeniti i kod većine pacijenata na terapiji neselektivnim β -blokatorima (2).

Glavna komplikacija do koje dolazi pri stomatološkomu tretmanu pacijenta s hipertenzijom je akutno povišenje krvnoga tlaka uslijed hiperkatekolaminemije. Akutni skok katekolamina u plazmi može biti posljedica oslobađanja endogenih katekolamina zbog stresa i anksioznosti, resorpcije egzogenih katekolamina koji služe kao vazokonstriktor u lokalnome anestetiku ili iz končića za retrakciju gingive. Naglo povišenje krvnoga tlaka može dovesti do hipertenzivne encefalopatije koja se očituje kao angina pectoris, a u težim slučajevima može doći i do infarkta miokarda s akutnim zatajivanjem srca i pratećim plućnim edemom (dispneja, slabost, umor, cijanoza) (2).

2.2. Ishemijska bolest

Pacijenti s ishemičnom bolesti srca predstavljaju različit rizik ovisno o težini bolesti, prirodi i težini stomatološkoga zahvata te općemu stanju pacijenta i funkcijskome kapacitetu kardiovaskularnoga sustava. Većini takvih pacijenata može biti pružen standardni tretman bez opasnosti za njihovo zdravlje, uz uvjet da se pridržavamo određenih mjera opreza (3).

Stabilnu *anginu pectoris* karakteriziraju rekurentni napadaji koji se tijekom vremena ne mijenjaju po intenzitetu i trajanju. Obično nastupaju pri povećanom tjelesnom naporu, nikada u mirovanju, traju 5 – 15 minuta i smiruju se sublingvalnom primjenom nitroglicerina (6). Pacijenti sa stabilnom anginom pripadaju skupini s umjerenim rizikom od komplikacija. Stomatološki tretman treba prilagoditi tako da izaziva što manji stres, posjeti trebaju biti kratki i u jutarnjim terminima, treba izbjegavati uporabu antikolinergika, a količinu primijenjenoga adrenalina ograničiti na maksimalno dvije ampule s 1:100 000. Upotreba retrakcijskih končića s adrenalinom ne preporučuje se. U pripremi treba uvijek imati lingvete nitroglicerina za slučaj da nastupi akutni napadaj.

Nestabilna *angina pectoris* očituje se napadajima koji su nedavno počeli, postupno se pogoršavaju, nastupaju pri tjelesnome naporu i u mirovanju. Pacijenti s nestabilnom anginom visoko su rizični i nisu dobri kandidati za uobičajeni stomatološki tretman. Ako je stanje hitno, zahvat treba obaviti što poštenije, u bolničkim uvjetima uz stalni nadzor vitalnih znakova, mjerenje zasićenja krvi kisikom, uspostavu venskoga puta, a profilaktički se može primijeniti nitroglicerina. Upotreba vazokonstriktora nije preporučljiva, ali je moguća, u vrlo niskim dozama i uz obaveznu konzultaciju s kardiologom. Retrakcijski končići s adrenalinom ne smiju se koristiti.

Posljedice preboljelog infarkta miokarda (IM) kreću se od sasvim neznatnih oštećenja do opsežnih gubitaka funkcionalnoga tkiva ili teških poremećaja provođenja koji ozbiljno ugrožavaju pacijentov život. Pacijenti s preboljenim IM unutar jednoga mjeseca imaju visoki rizik od aritmija, zatajenja srca i ponovnoga infarkta pa se preporučuje da se stomatološki tretman ograničiti samo na hitne slučajeve. Rizik od ponovnoga infarkta i komplikacija postupno se smanjuje s vremenom, a nakon 4 – 6 tjedana opada na razinu koju imaju pacijenti sa stabilnom *anginom pectoris*. Stoga se smatra da pacijenti kod kojih je od IM prošlo više od mjesec dana i klinički su stabilni (nemaju aritmije ni simptome zatajivanja srca) predstavljaju umjereni rizik i treba ih tretirati kao pacijente sa stabilnom *anginom pectoris* (2).

2.3. Aritmije

Aritmije su prisutne kod značajnoga broja stomatoloških pacijenata. Mogu biti poremećeni ritam, puls ili provodljivost srca. Mogu biti od malog značenja pacijentu ili stomatologu do životno ugrožavajućih uzrokovanih stresom pri zahvatu (7). Kod predisponiranih pacijenata takve su aritmije uzrokovane stresnom reakcijom koja prati svaki stomatološki zahvat, primjenom egzogenih katekolamina ili intravaskularnom aplikacijom lokalnoga anestetika, što predstavlja *vitium artis*, te kombinacijom navedenih čimbenika (2).

Prema American College of Cardiology/American Heart Association izvještaju, visoko su rizični pacijenti, kod kojih je potrebno izbjegavati stomatološki tretman, su osobe s A-V blokom III. stupnja (potpuni blok), simptomatskim ventrikularnim aritmijama te supraventrikularnim aritmijama s nekontroliranom frekvencijom ventrikula. Hipertrofija lijevoga ventrikula, blok lijeve grane, ST-T abnormalnosti i ostali ritmovi koji nisu sinusni (npr. fibrilacija atrijska) podrazumijevaju uobičajen tretman (8).

Pacijentima s aritmijama srednjega i niskoga rizika možemo pružiti standardni tretman, a kod pacijenata visokoga rizika zahvat se obavlja samo ako je hitan i neophodan. Pritom je nužna konzultacija s kardiologom; tijekom zahvata potrebno je kontinuirano nadzirati EKG, vitalne znakove te zasićenje krvi kisikom, a poželjno je i uspostavljanje venskog puta za brzu primjenu lijekova u slučaju komplikacija. Zbog takvih potreba zahvat je najbolje obaviti u bolnici. Razinu stresa treba smanjiti što je više moguće. Uporaba vazokonstriktora treba biti ograničena na dvije ampule s koncentracijom od 1:100 000.

Primjena vazokonstriktora ne preporučuje se kod pacijenata koji uzimaju glikozide digitalisa jer mogu potaknuti nastanak aritmije. Topikalnu primjenu adrenalina u retrakcijskim končićima treba izbjegavati zbog visoke koncentracije i brze apsorpcije kroz krvne žile sulkusa (2).

Kod pacijenata s ugrađenim *pacemakerom* ili defibrilatorom potreban je oprez pri upotrebi instrumenata i aparata koji su izvor električnoga polja, npr. elektrokirurški uređaji i ultrazvučni *scaleri* (9). Pacijenti s fibrilacijom atrijska često koriste antikoagulantnu terapiju (kumarinski preparati) pa je prije oralnokirurških zahvata potrebno na temelju vrijednosti INR-a donijeti odluku o provođenju zahvata (2).

2.4. Infektivni endokarditis

Infektivni endokarditis (IE) srčano je oboljenje bakterijskoga, gljivičnoga ili virusnoga podrijetla koje uzrokuje oštećenje srčanih zalistaka. Mikroorganizmi se najčešće zadržavaju na valvularnim, mitralnim i septalnim defektima, a posljedica njihova nakupljanja i aktivnosti stvaranje je koloniziranih trombocitno-fibrinskih nakupina, tzv. vegetacija. IE se dijeli prema brzini razvoja i tijeku bolesti na akutni, subakutni i kronični. Epidemiološka izvješća pokazuju da je 14 – 20 % slučajeva IE-a povezano s ranijim stomatološkim zahvatima. Oralno-bakterijski uzročnici u 80 % slučajeva su *Streptococcus sp.* (*Streptococcus viridans*) i *Staphylococcus sp.* (*Staphylococcus aureus*) (10).

AHA je 2017. objavila da je primjena antibiotske profilakse prije dentalnih zahvata koji uključuju perforaciju mukoze te manipulaciju gingivom i periapikalnim područjem opravdana samo kod pacijenata koji imaju povišen rizik od ozbiljnih komplikacija endokarditisa. Toj skupini pripadaju pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima (uključujući proteze postavljene transkateter tehnikom i homograft), umjetnim materijalima korištenim pri anuloplastici, preboljelim infektivnim endokarditisom, neliječenim kongenitalnim cijanotičnim malformacijama, kirurški liječenim malformacijama s razvojem rezidualnoga šanta ili valvularne regurgitacije te pacijenti s transplantiranim srcem kod kojih je došlo do valvularne regurgitacije zbog strukturalne abnormalnosti zaliska.

American Dental Association 2015. navodi da pacijenti s umjetnim zglobovima nisu kandidati za antibiotsku profilaksu prije dentalnoga zahvata. Situacije u kojima stomatolog, uz dogovor s nadležnim liječnikom i pacijentom, može razmotriti uporabu antibiotske profilakse prijašnje su infekcije umjetnih zglobova te povećan morbiditet povezan s operacijama zglobova, pacijenti s teškom kliničkom slikom celulitisa, pacijenti s prirođenim ili stečenim imunodeficijencijama, autoimunim bolestima, imunosuprimirani lijekovima, pacijenti s neadekvatno kontroliranim dijabetesom, kandidati za opsežne i invazivne stomatološke zahvate te pacijenti kojima prijete opasnost od razvoja osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekovima. (11,12,13).

Antibiotska profilaksa primjenjuje se u jednoj dozi, 30 – 60 minuta prije zahvata. U slučaju da pacijent ne uzme antibiotik prije zahvata profilaksa se može primijeniti do dva sata nakon obavljenog zahvata (2). AHA preporučuje primjenu ovih antibiotika, Tablica 1.

Tablica 1. Antibiotiska profilaksa za pacijente s rizikom od IE (14)

situacija	antibiotik	odrasli	djeca
uobičajeno	amoksisicilin	2 g PER OS	50 mg/kg PER OS
ne može uzeti per os	ampicilin ili cefazolin ili ceftriakson	2 g IM ili IV 1 g IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV
alergija na peniciline	cefaleksin ili klindamicin ili	2 g PER OS 600 mg PER OS	50 mg/kg PER OS 20 mg/kg PER OS
	azitromicin ili klaritromicin	500 mg PER OS	15 mg/kg PER OS
alergija na penicilin i ne mogu uzeti lijek per os	cefazolin ili ceftriakson ili klindamicin	1 g IM ili IV 600 mg IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV 20 mg/kg IM ili IV

Ako pacijent već uzima antibiotik penicilinske skupine, a treba mu primijeniti antibiotsku profilaksu, preporučuje se dati klindamicin, azitromicin ili klaritromicin jer takav pacijent vrlo vjerojatno u svojoj flori ima streptokoke koji su razvili djelomičnu rezistenciju na penicilinske antibiotike. Ako je od završetka uzimanja antibiotika prošlo barem deset dana, možemo koristiti uobičajenu profilaksu. U prilično rijetkim slučajevima, kada stomatološki zahvat traje dulje od šest sati, antibiotsku profilaksu trebalo bi nadopuniti još jednom dozom od 2 g amoksisicilina (ili odgovarajućom dozom drugoga antibiotika). *Pacemakeri* i defibrilatori, koronarni prenosnice i stentovi te venski i arterijski kateteri nisu indikacija za antibiotsku profilaksu (2).

3. POREMEĆAJI KRVARENJA

Poremećaji krvarenja stanja su koja mijenjaju sposobnost krvnih žila, trombocita i čimbenika koagulacije da održe hemostazu. Razlikujemo nasljedne i stečene poremećaje. Stečeni se razvijaju kao popratna pojava lijekova, zračenja, kemoterapije ili bolesti koje utječu na integritet stijenke krvne žile, trombocite i čimbenike koagulacije. Većina ih je jatrogenog podrijetla (3).

Pacijenti s različitim poremećajima krvarenja vrlo su rizična skupina, pogotovo za invazivnije oralnokirurške zahvate. Na poremećaj krvarenja mogu ukazivati podaci dobiveni anamnezom (poremećaji krvarenja u obiteljskoj anamnezi, produženo krvarenje nakon operacija ili trauma, uzimanje lijekova koji utječu na koagulaciju kao što su acetilsalicilna kiselina, antikoagulansi, dugotrajna antibiotska terapija, bolest koja uzrokuje poremećaj krvarenja kao što su leukemije, bolesti jetre i bubrega, hemofilija, spontana krvarenja), fizikalnim pregledom (žutica zbog hemolize, bljedilo zbog anemije, *spider*-angiomi, petehije, ekhimoze, ulceracije usne šupljine, hemartroze) te laboratorijskim testovima (vrijeme krvarenja, protrombinsko vrijeme odnosno INR za testiranje vanjskoga puta zgrušavanja, parcijalno tromboplastično vrijeme za testiranje unutarnjega puta zgrušavanja, broj trombocita i prekomjerno krvarenje nakon kirurškoga zahvata kod pacijenata s neprepoznatim i nedijagnosticiranim poremećajem krvarenja) (15).

INR (International Normalized Ratio) način je izražavanja vrijednosti protrombinskoga vremena koji je razvijen da bi se izbjegle razlike između pojedinih laboratorija. Naime, do razlika u mjerenjima dolazi zbog razlika u reagensima koje različiti laboratoriji koriste pa se stoga dobivene vrijednosti PV-a iz različitih laboratorija ne mogu međusobno uspoređivati. Zato se PV „standardizira“ tako da se izračuna INR na način da se izmjerena vrijednost PV-a podijeli sa standardiziranom vrijednosti za određeni laboratorij (15).

3.1. Nasljedni poremećaji

3.1.1. Hemofilija

Pacijenti s hemofilijom (A, B) razlikuju se po težini svoje bolesti, ovisno o koncentraciji funkcionalnoga faktora VIII ili IX u plazmi. Prema tome se hemofilija dijeli na lakši oblik (nezatni manjak faktora VIII ili IX), srednje težak oblik (značajniji manjak ili disfunkcija faktora) i težak oblik (potpuni nedostatak ili disfunkcija faktora). Ovisno o težini bolesti i planiranome zahvatu, bit će potrebno u konzultaciji s hematologom odrediti treba li pacijent

primiti faktore koagulacije koji mu nedostaju. Neinvazivni zahvati mogu se obaviti bez primjene koagulacijskih faktora. Za invazivnije postupke, kao što su provodna anestezija, parodontološka terapija i svi kirurški zahvati, potrebno je konzultirati hematologa koji će pacijentu odrediti nadomjestak potrebnoga faktora. Po provedenome zahvatu, poželjno je mjerama lokalne hemostaze pospješiti nastanak ugruška, a pacijenta nakon 1 – 2 dana naručiti na kontrolni pregled. Postoperativno se za smanjenje boli preporučuje paracetamol, a ostale nesteroidne analgetike, posebice aspirin, poželjno je izbjegavati. U najtežim oblicima hemofilije pacijenta je potrebno hospitalizirati i zahvat obaviti u bolnici zbog mogućnosti brze intervencije u slučaju težih komplikacija (15).

3.1.2. Von Willebrandova bolest

Najčešća je urođena hemoragijska bolest, nasljeđuje se autosomno dominantno. Karakterizirana je manjkom Von Willebrandova faktora u krvi te posljedičnim smanjenjem adhezije trombocita (3). Kompletan manjak vWf-a uzrokuje tip 3 bolesti koja je praćena teškom hemoragijskom dijatezom. Bolest tipa 2 ima četiri klinička oblika i uzrokuje srednje jaku hemoragijsku dijatezu. Najučestalija je vWB tipa 1 i prati je blago mukokutano krvarenje, gastrointestinalno krvarenje, epistaksa i menoragija. Liječi se krioprecipitatom, koncentratima faktora VIII ili dezmopresinom (3,16). Prethodno navedene hematolog ordinira prije stomatološkoga zahvata radi kontrole krvarenja. Federici AB et al. zaključili su da traneksamična kiselina, fibrinsko lijepilo i dezmopresin mogu prevenirati komplikacije tijekom stomatološkog zahvata kod velikoga broja pacijenata s von Willebrandovom bolesti (17). Potrebno je postoperativno praćenje pacijenta radi pravovremene detekcije akutne infekcije ili usparenoga cijeljenja (3).

3.1.3. Defekti krvnih žila

Nasljedna hemoragična teleangiektazija (Osler-Weber-Rendu sindrom) autosomno je dominantni poremećaj karakteriziran multiplim teleangiektazijama na koži ili mukoznim membranama. Ove se lezije povezuju s epistaksom i drugim krvarenjima. Ehler-Danlos bolest, *osteogenesis imperfecta*, *pseudoxantoma elasticum* te *Marfan sindrom* nasljedni su poremećaji vezivnoga tkiva koji dovode do promjena stijenki krvnih žila i posljedičnoga krvarenja (3).

3.2. Stečeni poremećaji plazmatskih faktora zgrušavanja

3.2.1. Manjak vitamina K

Dugotrajna antibiotska terapija uništava crijevnu floru koja proizvodi vitamin K pa dolazi do njegove hipovitaminoze. Budući da je vitamin K važan kofaktor u sintezi faktora II, VII, IX i X, nastaje deficit tih komponenata koagulacijskoga sustava. Slično se stanje javlja i u malapsorpcijskomu sindromu, bilo da je on posljedica primarne bolesti crijeva ili poremećaja u apsorpciji vitamina topljivih u mastima. Rezultati testiranja PV-a (INR-a) pomoći će nam u odlučivanju o stomatološkomu tretmanu kod takvih pacijenata. Ako je $INR < 2$ pacijent može pristupiti vađenju, a u slučaju većega INR-a invazivnije zahvate treba odgoditi i o daljnjemu postupanju konzultirati se s hematologom (15).

3.2.2. Bolesti jetara

Bolesti jetre bilo koje etiologije mogu uzrokovati ozbiljne poremećaje krvarenja. Gubitkom funkcije većega dijela jetrenoga parenhima smanjuje se sinteza koagulacijskih faktora, a zbog eventualne portalne hipertenzije i posljedične splenomegalije i hipersplenizma dolazi do pojačane sekvestracije trombocita što uzrokuje trombocitopeniju. Kod pacijenata s bolesti jetre potrebno je kontrolirati PV, (tj. INR) i broj trombocita, a ako su oni u granicama normale, pacijentu možemo pružiti standardni tretman. U slučaju nenormalnoga nalaza ($INR > 2$ i/ili broj trombocita $< 50\ 000/mm^3$), prije zahvata nužna je konzultacija s hematologom da bi se poremećaj korigirao (15).

3.2.3. Diseminirana intravaskularna koagulopatija (DIK)

DIK je patološko sistemno odlaganje mikrougrušaka u kapilarnomu stablu koje nastaje zbog neregulirane aktivacije prokoagulantnih mehanizama i iscrpljenja inhibitornoga sustava. Mikrougrušci uzrokuju hemolizu eritrocita, a potrošnja koagulacijskih faktora hemoragijsku dijatezu s krvarenjem u kožu, sluznice i parenhimne organe (16). Akutna DIK može biti uzrokovana porođiljnim komplikacijama, infekcijama, ozljedama i opekotinama, antigen-antitijelo kompleksima, šokom i acidozom te se očitovati obilnim krvarenjima iz malih rana i spontanim krvarenjima nosa, gingive, gastrointestinalnoga i urinarnoga trakta. Kronična DIK povezuje se s nekim vrstama tumora, sistemskim lupusom te se najčešće očituje trombozom (18). Liječi se osnovna bolest koja je aktivirala sustav zgrušavanja. U tomu se smislu daju

antibiotici širokoga spektra. Davanje heparina opravdano je kada klinička slika upućuje na razvoj trombotskih komplikacija. Manjak faktora zgrušavanja nadoknađuje se davanjem svježe smrznute plazme (16).

3.3. Anemije

Anemija označava smanjen broj eritrocita i/ili hemoglobina (< 120 g/L) u volumnoj jedinici krvi uz vrijednost hematokrita manju od 0,37. Nastaje zbog smanjenoga stvaranja eritrocita i/ili skraćenja životnoga vijeka eritrocita uzrokovana oštećenjem strukture i funkcije. Klasifikacija prema eritrocitnim indeksima dijeli anemije na makrocitne, normocitne i mikrocitne, a prema sadržaju hemoglobina na hiperkromne, normokromne i hipokromne. Najčešća je sideropenična anemija. Anemije uzrokuju bolesti krvotvornoga sustava te se javljaju kao znak bolesti drugih organa, poglavito bubrega i jetara (16). Postupanje s pacijentom ovisit će o uzroku i stupnju anemije. U podlozi anemije često se nalazi neka kronična bolest, npr. peptički ulkus ili različiti karcinomi pa je potrebno detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom pokušati pronaći uzrok anemije i pacijenta uputiti k liječniku. Budući da stomatološki zahvati najčešće ne uzrokuju veći gubitak krvi, većini pacijenata s anemijom možemo pružiti uobičajeni tretman. Pacijente kojima je koncentracija hemoglobina iznad 110 g/L i koji nemaju simptoma (hiperkinetski krvotok, kompenzatorna tahikardija, tahipneja, povećani minutni volumen) možemo bez opasnosti podvrgnuti uobičajenim postupcima. Pacijenti kojima je hemoglobin ispod 110 g/L, imaju dispneju/tahipneju i tahikardiju te zasićenje kisikom manje od 91 % rizična su skupina i prije stomatološkoga zahvata trebalo bi konzultirati hematologa radi liječenja anemije (15).

3.4. Bolesti bijelih krvnih zrnaca

Leukemija je tumor bijelih krvnih stanica koji utječe na koštanu srž i cirkulirajuću krv. Limfoproliferativna je bolest koja se javlja u akutnomu i kroničnomu obliku. Limfom je tumor limfoidnih organa i tkiva. Razlikujemo tri tipa limfoma (Hodgkin, non-Hodgkin i Burkittov limfom). Budući da se prvi znaci bolesti javljaju u regiji glave i vrata, uloga stomatologa u prepoznavanju je velika. Ovi su pacijenti uglavnom imunosuprimirani te posljedično skloniji infekcijama i krvarenju zbog trombocitopenije. Stomatolog mora biti uključen u plan terapije zbog štetnoga djelovanja kemoterapije i zračenja na usnu šupljinu. Cilj je ukloniti rizik od

infekcija besprijekornom higijenom, uklanjanjem predisponirajućih čimbenika, uporabom fluoridnih gelova, nekariogenom prehranom, eliminacijom bolesti parodontnoga tkiva te zaštitom salivarnih žlijezda. Pacijenti koji su u remisiji mogu biti podvrgnuti svim stomatološkim zahvatima. Osobe u uznapredovalomu stadiju bolesti kandidati su isključivo za hitne zahvate. Pritom je od najveće važnosti nadzor vremena krvarenja i broja trombocita. Ukoliko je broj trombocita manji od $50\ 000/\text{mm}^3$, indicirana je transfuzija. Ako je broj neutrofila manji od 1000, indicirana je antibiotska profilaksa (3).

3.5.Policitemija rubra vera

Policitemija rubra vera je klonska bolest matične stanice neovisna o eritropoetinu. Povećan broj eritrocita i volumena krvi dovode do povećanja viskoziteta krvi te posljedično trombotičnih incidenata, uključujući moždani udar, ishemične napadaje, ishemiju koronarnih arterija i tromboze dubokih vena. Dominiraju izražena prokrvljenost kože i vidljivih sluznica (16,17). Kliničke oralne manifestacije uključuju bljedilo mukoze, reaktivnu keratozu, kandidijazu, ulceracije, krvarenje gingive i različite stupnjeve povećanja gingive. Tijekom stomatoloških zahvata nužno je minimalizirati traumu, osigurati primarno cijeljenje rane, koristiti resorptivne konce i lokalne mjere hemostaze. Postoperativno se preporučuje traneksamična vodica za ispiranje (17).

3.6.Antikoagulacijski i antiagregacijski lijekovi

Razlikujemo antiagregacijske lijekove koji utječu na agregaciju trombocita (npr. acetilsalicilna kiselina i clopidogrel) i antikoagulacijske koji utječu na formiranje i stabilnost ugruška (derivati kumarina) (19).

Antiagregacijska terapija upotrebljava se u prevenciji arterijske i venske tromboze, a njezina dugotrajna upotreba indicirana je kod bolesti srčanih zalistaka, kronične atrijske fibrilacije, dilatativne miokardiopatije, u akutnomu infarktu miokarda i kao sekundarna prevencija venske tromboze. Cilj antiagregacijske terapije je da smanji, uspori ili zaustavi aktivaciju i agregaciju trombocita i formiranje trombina. Dvostruka antiagregacijska terapija kombinacija je dvaju antiagregacijskih lijekova kao što su niska doza aspirina i blokatora P2Y₁₂ receptora –

clopidogrel, prasugrel ili tikagrelorom (20). Koristi se u prevenciji neželjenih ishemijskih događaja kod bolesnika s akutnim koronarnim sindromom (21). Primjenjuje se u trajanju od šest do dvanaest mjeseci kod bolesnika kod kojih je tijekom perkutane koronarne intervencije ugrađen stent (22). Svoje djelovanje ostvaruju sinergističkim učinkom.

Oralnokirurške postupke kod pacijenata na dvojnjoj antiagregacijskoj terapiji treba planirati početkom radnoga tjedna u jutarnjim satima radi bolje kontrole postoperativnoga krvarenja i neposrednoga rješavanja mogućih komplikacija. Ako se planiraju višestruke ekstrakcije, preporučuje se da se obave u više posjeta (3).

Napeñas JJ et al. navode da ne postoji indikacija za modifikaciju ili prekid jednostruke ili dvostruke antiagregacijske terapije prije invazivnoga dentalnog zahvata te da su, u rijetkim slučajevima postoperativnoga krvarenja, lokalne mjere hemostaze dovoljno učinkovite (19).

Acetilsalicilna kiselina (aspirin) inhibira sintezu tromboksana što ometa agregaciju trombocita. Kao antiagregacijsko sredstvo koristi se u liječenju ishemične bolesti srca i moždanoga udara, a kao protuupalni lijek kod reumatskih bolesti. Široko se koristi kao analgetik-antipiretik. Za uobičajene stomatološke i oralnokirurške zahvate terapiju acetilsalicilnom kiselinom nije potrebno prekidati. Ako se u konzultaciji s hematologom zaključi da je terapiju ipak poželjno prekinuti, potrebno je to učiniti najmanje pet dana prije planiranoga zahvata. Ako se nakon zahvata formira normalni ugrušak i nema produženoga krvarenja, terapija acetilsalicilnom kiselinom može se nastaviti dan nakon zahvata (15). Potrebno je naglasiti da je rizik od krvarenja povećan kombinacijom acetilsalicilne kiseline ili drugih NSAID-a s alkoholom, antikoagulansima, starijom dobi, bolestima jetre i ostalim koagulopatijama (23).

Antikoagulacijski lijekovi onemogućavaju ili sprječavaju mehanizam zgrušavanja kako ne bi došlo do formiranja patološkoga ugruška. Najčešće indikacije za njihovu primjenu su infekcije miokarda, fibrilacija atriya, umjetni srčani zalisci, duboka venska tromboza i plućna embolija. Profilaktički se koriste kod pacijenata s povišenim rizikom od tromboze (15,24).

Uzimanjem kumarina koagulabilnost krvi se najčešće regulira tako da INR bude između 2.5 i 3.5. Na temelju izmjerenoga INR i težine planiranoga zahvata, hematolog će odlučiti treba li prekinuti terapiju.

Ako je INR između 2.5 i 3.5, terapija treba biti prekinuta u slučaju opsežnijih oralnokirurških zahvata, a ako je INR veći od 3.5, terapiju obavezno treba prekinuti za sve zahvate. Nakon prekida terapije, treba pričekati 3 - 5 dana da bi djelovanje kumarina prestalo i INR se snizio.

Na dan zahvata treba izmjeriti INR; ako je manji od 2.0, možemo normalno provesti sve oralnokirurške zahvate. Terapija kumarinom može se nastaviti ako dan nakon zahvata nema produženoga krvarenja. U slučaju prekomjernoga krvarenja mogu se koristiti kompresijske gaze, *gelfoam* s trombinom, Oxycel, Surgicel, traneksamična kiselina i fibrinsko ljepilo (3).

Pacijenti na terapiji heparinom najčešće su hospitalizirani, a nakon otpuštanja iz bolnice heparin će im biti zamijenjen kumarinskim preparatima. Heparin ima kratko vrijeme poluživota (1 - 2 sata) pa njegovo djelovanje prestaje nakon šest sati ako je primijenjen intravenski, odnosno nakon 24 sata ako je primijenjen subkutano. Nakon toga vremena možemo sigurno provesti invazivnije zahvate. Ako je slučaj hitan, učinke heparina potrebno je antagonizirati uporabom protamin-sulfata.

Kod pacijenata na hemodijalizi svi zahvati mogu biti izvedeni već sljedeći dan nakon hemodijalize. Pacijenti koji uzimaju heparin, niske molekulske težine tijekom dužeg vremena (npr. pacijenti s umjetnim kukom/koljenom, dubokom venskom trombozom i plućnom embolijom) ne bi smjeli prekidati terapiju bez konzultacije s hematologom. Ako hematolog odluči da terapija može biti prekinuta, zahvat se obavlja 1 - 2 dana nakon prekida. Nakon obavljenoga zahvata terapija heparinom može se nastaviti odmah nakon što se formirao ugrušak (15).

4. DIJABETES

Diabetes mellitus najčešći je metabolički poremećaj i jedna od najčešćih endokrinoloških bolesti. Najjednostavnije ga možemo definirati kao apsolutan ili relativan nedostatak inzulina ili neadekvatno učinkovit inzulin s posljedičnom hiperglikemijom. Razlikujemo primarni (idiopatski) dijabetes od sekundarnoga kod kojega je hiperglikemija povezana s uzrocima razaranja Langerhansovih otočića kao što su pankreatitis, tumor, lijekovi, kirurški zahvat, genetski poremećaji i sl. U sklopu primarnoga diabetes mellitusa razlikujemo dva osnovna tipa: IODM (Tip I)- *diabetes mellitus* ovisan o inzulinu (10 – 20 % oboljelih) i INDM (Tip II)- *diabetes mellitus* neovisan o inzulinu (80 – 90 %). Najvažniji poremećaj metabolizma svakako je hiperglikemija, a kada razina glukoze u krvi višestruko prijeđe razinu višu od normalne i prekorači bubrežni prag, nastupa glikozurija. Glukoza zbog svoje osmotske aktivnosti pobuđuje diurezu i dovodi do poliurije. Poliurija s hiperosmolarnošću djeluje na osmoreceptore centra za žeđ i stvara polidipsiju. Pored toga javlja se i polifagija, čime dobivamo klasičan trijas simptoma: poliurija, polidipsija i polifagija (25).

Tablica 2. Kriteriji za procjenu stanja reguliranosti (27).

	dobro	zadovoljava	loše
GUK(mmol/L)			
- natašte	6,9	7,0 – 8,9	9,0 i više
- nakon jela	8,9	9,0 – 10,9	11,0 i više
glukoza u 24- satnom urinu u gramima	0,9	1,0 – 9,9	10,0 i više
aceton u urinu			+

Za liječnika stomatologa dijabetes je zanimljiv zbog oralnih manifestacija kao inicijalnih znakova bolesti, utjecaja bolesnih zubi na dijabetes te povezanosti internističke i stomatološke terapije (26). Šećerna bolest izaziva promjene na oralnoj sluznici koje se nazivaju dijabetički stomatitis, a njegov intenzitet ovisi o stupnju dijabetesa. Fetor po acetonu i slabija ili jača kserostomija patognomoničan su simptom za tip 1 dijabetesa dok protetički stomatitis, različiti oblici kandidijaze, *heilitis angularis* i stomatitis bakterijske etiologije nisu patognomonični za dijabetes iako se često javljaju (27). Uz te promjene javljaju se često stomatopiroze i glosopiroze što je posljedica mikroangiopatije i neuropatije kao i kroničnih parodontitisa

(28,29,30). Najveću brigu treba posvetiti postizanju pozitivnoga psihičkoga i emocionalnoga statusa pacijenta, otkriti kada je bio zadnji posjet dijabetologu, dužinu trajanja bolesti, lijekove koje pacijent konzumira kao i učestalost hipoglikemijskih stanja.

Pacijent koji je pod kontrolom i nema komplikacije poput hipertenzije ili srčanih problema, može se obrađivati poput zdravog pacijenta. Pacijenti koji su nekontrolirani ili već imaju izražene sistemske komplikacije, trebaju biti upućeni da se terapijski zahvat može poduzeti tek nakon što je razina glukoze u krvi regulirana.

Dužnost je stomatologa pri svakom ponovnom susretu provjeriti je li pacijent uzeo adekvatnu terapiju te je li dovoljno jeo. Za svaki stomatološki zahvat laboratorijski nalazi ne bi smjeli biti stariji od 3 dana te je poželjno da se razina glikemije kreće unutar granica reguliranosti, Tablica 2.

Budući da većina pacijenata ovisnih o inzulinu uzima lijek jednom dnevno i da se takav inzulin obično aktivira u roku od dva sata, a vrhunac aktivnosti postiže između osam i dvanaest sati od uzimanja, jutarnji je termin (uz obavezan doručak) termin izbora jer je to vrijeme visoke razine glukoze u krvi i male razine inzulinske aktivnosti. Popodnevi termini nisu povoljni jer se tada susrećemo s malom razinom glukoze u krvi, a velikom inzulinskom aktivnosti što predisponira pacijenta na hipoglikemiju. Bitno je smanjiti bol kod dijabetičara jer potiče lučenje kortikosteroida koji podižu razinu glukoze u krvi i smanjuju otpuštanje inzulina u krv. Ako pacijent treba kompleksniji zahvat, može se pribjeći sedativima per os ili i.v. tako da se maksimalno smanji bilo koji čimbenik koji utječe na nestabilnost dijabetičara. Adrenalin u lokalnomu anestetiku (30 - 40 mg/dL) nema toliko utjecaja na razinu glukoze u krvi.

Ako je dijabetes pod kontrolom, antibiotska zaštita ne preporučuje se prije nego što se uoče simptomi koji ukazuju na eventualne komplikacije. Prenaglašena upotreba antibiotika može dovesti do pojave lokalnih i sistemskih gljivičnih infekcija.

Budući da odontogene i ostale oralne infekcije mogu otežati kontrolu dijabetesa, preporučljivo je u slučajevima koji to zahtijevaju primijeniti agresivan i brz oblik terapije kako bi se što prije uklonio potencijalni rezervoar infekcije. Sistemski su kortikosteroidi kontraindicirani. Uočeno je da acetilsalicilna kiselina snižava razinu glukoze u krvi kod dijabetičara pa je potrebno uzeti alternativne analgetike koji sadrže paracetamol. Dijabetičari imaju vrlo osjetljivu sluznicu usne šupljine i sklone su infekcijama pa se preporučuje pojačan oprez i nježnije manipuliranje (25).

Protokol postoji radi izbjegavanja razvoja hitnih hiperglikemijskih stanja, kojima pripadaju dijabetička ketoacidoza (DKA) i hiperglikemijsko hiperosmolarno stanje (HHS), te različitih stadija inzulinskoga šoka kao posljedice hipoglikemije.

DKA je karakteriziran relativnim ili apsolutnim manjkom inzulina uslijed smanjenja sekrecije i/ili inzulinske rezistencije, porastom kompenzatornih hormona kao što su glukagon, hormon rasta, kortizol i katekolamini koji potiču glukoneogenezu, glikogenolizu i smanjuju utilizaciju glukoze na periferiji te posljedičnom hiperglikemijom. Početni su simptomi DKA anoreksija, mučnina, povraćanje, poliurija i žeđ. Potom mogu uslijediti bolovi u trbuhu i poremećaj stanja svijesti, sve do kome. Klasični znakovi DKA su Kussmaulovo disanje i zadah po acetonu. Značajan manjak tekućine može dovesti do suhoće sluznica, tahikardije i hipotenzije. U HHS-u endogena sekrecija inzulina veća je nego u DKA, inzulina ima dovoljno da suprimira pojačanu lipolizu i posljedičnu ketogenezu, ali ipak nedovoljno da omogući iskorištavanje glukoze u tkivima osjetljivima na inzulin kao što su mišići i jetra. Teška dehidracija uslijed hiperglikemijom inducirane osmotske diureze, starija životna dob i brojni komorbiditeti pridonose visokoj smrtnosti. S obzirom na to da su izrazita dehidracija i posljedična hiperosmolarnost glavne značajke HHS-a, kliničkom slikom dominira neurološka simptomatologija, od letargije i somnolencije do kome. Nadoknada tekućine, primjena brzodjelujućega inzulina i korekcija elektrolitskoga disbalansa temeljni su principi liječenja dijabetičke ketoacidoze i hiperglikemijskog hiperosmolarnog stanja (31).

Kod osoba na terapiji inulinom postoji opasnost od razvoja hipoglikemijske reakcije. Uzrok može biti preskakanje obroka, prevelika doza inzulina ili oralnoga hipoglikemijskog lijeka. Razlikujemo tri stadija inzulinskoga šoka. Blagi stadij karakterizira glad, slabost, tresavica, tahikardija, bljedilo i znojenje. Umjereni šok karakterizira inkoherentnost, nekooperativnost s narušenom sposobnosti orijentacije i odlučivanja. Težak stadij podrazumijeva gubitak svijesti s kloničko-toničkim grčevima ili bez njih. Nastupa ako prva dva stadija prođu neopaženo. U slučaju hipoglikemije pacijentu je potrebno dati zaslađeni sok ili nešto drugo što sadrži šećer. Kod osoba koje su izgubile svijest potrebno je intravenski injicirati otopinu glukoze, glukagona ili epinefrina (3).

5. BOLESTI ŠTITNJAČE

Štitnjača je mali parenhimatozni organ smješten sprijeda u donjoj polovici vrata koja izlučuje svoje hormone izravno u krv. Luči tiroksin (T3), trijodtironin (T4) i kalcitonin. Njihov nastanak i funkciju regulira hormon hipofize tireotropin (TSH). Za sintezu tireoidnih hormona nužan je jod. Nedovoljno lučenje hormona štitnjače dovodi do hipotireoze s posljedičnim hipometabolizmom, a pojačano lučenje uzrokuje hipertireozu s hipermetabolizmom. Žarišno povećanje obično je posljedica dobroćudnoga ili zloćudnoga tumora (16).

Stomatolog može zamijetiti prve znakove bolesti štitnjače te pacijenta na vrijeme uputiti endokrinologu. Hipertireoza se očituje ubrzanim metabolizmom, nemirom, nesanicom, palpitacijama, tremorom, egzoftalmusom i osteoporozom. Povezuje se s tireotoksikozom, sindromom povećanih vrijednosti T3 i T4 u serumu. Pacijenti s neliječenom ili neadekvatno tretiranom tireotoksikozom mogu razviti tireotoksičnu krizu (3).

Krizu mogu precipitirati brojni čimbenici kao što su infekcija, slabo kontrolirana šećerna bolest, kirurški zahvat, trauma. Dominantni simptomi posljedica su poremećene termoregulacije (vrućica, topla i vlažna koža, pojačano znojenje), poremećene funkcije središnjega živčanog sustava (poremećaj stanja svijesti, konvulzije, koma, psihoza, hiperrefleksija), poremećaja srčanožilnog sustava (fibrilacija atrijska, tahikardija, hipertenzija, kongestivno zatajenje srca), respiratornoga distresa (dispneja, tahipneja) te probavnih poremećaja (proljevanje, bol u trbuhu, mučnina, povraćanje) (32).

Stomatolog je dužan prepoznati razvoj krize, pristupiti hitnom postupku i zatražiti medicinsku pomoć. Pacijenta je potrebno ohladiti hladnim oblozima, dati injekciju hidrokortizona (100 – 300 mg) i započeti intravensku infuziju hipertonične glukoze. Nužan je nadzor vitalnih znakova, po potrebi kardiopulmonalna resuscitacija. Uporaba vazokonstriktora kontraindicirana je.

Ako je hipertireoza prikladno kontrolirana, modifikacija stomatoloških zahvata nije indicirana osim u slučaju akutne infekcije kada se preporučuje konzultacija s pacijentovim liječnikom.

Hipotireoza je kliničko stanje nastalo zbog smanjene koncentracije hormona u krvi ili smanjene osjetljivosti tkiva na hormone štitnjače. Svi su simptomi posljedica smanjenoga metabolizma. Od važnosti je za stomatologa smanjena aktivacija, maturacija i aktivnost stanica kosti te pregradnja koštane mase – inhibicija koštanoga cijeljenja, smanjena kvaliteta kalusa (16).

Osobe sa srednjom do teškom hipotireozom mogu doživjeti pojačano djelovanje depresora središnjega živčanog sustava, sedativa i nekih analgetika, stoga se isti moraju primjenjivati s oprezom (3).

Nadalje, miksedemska koma potencijalno je fatalna komplikacija neliječene hipotireoze (31). Čimbenici koji precipitiraju miksedemsku komu su izlaganje hladnoći, infekcija, trauma i lijekovi koji dovode do depresije središnjega živčanog sustava (16). Glavne su značajke hipotermija, hipotenzija, bradikardija i poremećaj stanja svijesti koji može progredirati od somnolencije preko sopora do kome (31).

Prema tome, kod pacijenata s neliječenom ili neadekvatno liječenom hipotireozom nužno je izbjegavati kirurške zahvate, potencijalni razvoj akutne infekcije i uporabu depresora središnjega živčanog sustava kako ne bi došlo do razvoja miksedemske kome. Ukoliko se pojave rani znaci kome, potrebno je zatražiti hitnu medicinsku pomoć, osigurati adekvatnu respiraciju i primijeniti hidrokortizon (100 - 300 mg) (3).

6. TERAPIJA KORTIKOSTEROIDIMA

Kora nadbubrežne žlijezde proizvodi spolne hormone i kortikosteroide od kojih razlikujemo mineralokortikoide (aldosteron) i glukokortikoide (kortizol). Glukokortikoidi reguliraju metabolizam ugljikohidrata, lipida i proteina dok mineralokortikoidi reguliraju promet elektrolita i vode. Glukokortikoidi imaju najvažniju ulogu u odgovoru tijela na stres. Otpuštanje kortizola pod nadzorom je hipotalamičko-hipofizno-adrenalne osi. Svaki dan otpušta se 24 - 30 mg kortizola (ekvivalent 5 – 7.5 prednisona) dok se u stresnim situacijama može otpustiti do 300 mg (60 mg prednisona) (33).

Anamnestički podatak da je pacijent bio ili je na terapiji kortikosteroidima od iznimne je važnosti zbog opasnosti od adrenalne insuficijencije i neadekvatnoga odgovora na stres uzrokovan stomatološkim zahvatom kao što su ekstrakcija ili parodontološka kirurgija (3). Rizik od razvoja adrenalne krize nizak je kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji niskim dozama steroida. Rutinski stomatološki zahvati, uključujući manje kirurške zahvate i uporabu lokalnih anestetika, ne zahtijevaju suplementarnu primjenu glukokortikoida (30). Zahvat je poželjno obaviti u jutarnjim satima, unutar dva sata od uzimanja redovne terapijske doze. Potrebno je smanjiti stres (3). Međutim, kod pacijenata koji uzimaju više od 20 mg hidrokortizola dnevno potrebna je konzultacija s internistom te dvostruka terapijska doza na dan zahvata. Pacijenti s primarnom Addisonovom bolesti imaju najveći rizik za razvoj akutne adrenalne insuficijencije. Ukoliko pacijent podliježe operativnomu zahvatu u općoj anesteziji, za manje zahvate se ordinira 100 mg hidrokortizola intramuskularno uz redovnu terapijsku dozu. Nužan je nadzor krvnoga tlaka. Za opsežnije zahvate 100 mg hidrokortizola ordinira se preoperativno u obliku bolusa te postoperativno 50 mg svakih osam sati tijekom dva dana (34). Na adrenalnu krizu treba posumnjati kod bolesnika s neobjašnjivom hipotenzijom, posebno ako su prisutni i simptomi kronične adrenalne insuficijencije. Bolesnici također mogu pokazati nespecifične simptome kao što su anoreksija, mučnina, povraćanje, bol u trbuhu, slabost, malaksalost, letargija, vrućica, smetenost i koma. Liječenje adrenalne krize uključuje parenteralnu nadoknadu tekućine, nadomjesnu kortikosteroidnu terapiju i korekciju elektrolitskoga disbalansa. Lijek je izbora hidrokortizon u početnoj bolus dozi od 100 mg i.v. te u nastavku kao kontinuirana infuzija od 150 – 300 mg/dan tijekom dva do tri dana (100 mg hidrokortizona u 1000 ml 5 % glukoze ili 0,9 NaCl brzinom od 10 mg/h). Dodaje se i fiziološka otopina sve dok se hipotenzija, dehidracija i hiponatremija ne isprave. Alternativno, umjesto hidrokortizona može se dati 4 mg deksametazona u i.v. bolusu (31).

7. AUTOIMUNE BOLESTI, IMUNODEFICIJENCIJE I IMUNOSUPRIMIRANI PACIJENTI

Pacijenti s transplantiranim organima su zbog imunosupresivne terapije skloni infekcijama. Zbog imunosupresije skloniji su razvoju malignih bolesti i povećanom riziku za produženo ili naknadno krvarenje nakon oralnokirurškoga zahvata jer su često i na antikoagulantnoj terapiji (3). Za takve je pacijente preporuka sanacija usne šupljine prije transplantacije organa. U prva su tri mjeseca nakon transplantacije zbog agresivne imunosupresivne terapije u najvećemu riziku od infekcij dok je šest mjeseci nakon, uz orijentaciju o vrijednostima kompletne krvne slike (KKS) i PV/INR, rizik od infekcije pri izvođenju zahvata prihvatljiv. Ako je potreban hitni stomatološki tretman u rizičnomu razdoblju, primjenjuje se antibiotska profilaksa uz konzultacije s liječnikom.

Reakcija presatka protiv primatelja (engl. Graft versus host disease, GvHD) javlja se kod 25 – 80 % pacijenata nakon transplantacije alogene koštane matične srži. Oralne promjene očituju se kao lihenoidne promjene s različitim stupnjem eritema, blago uzdignutih retikularnih hiperkeratoza i plakova, bolnih ulceracija, hiposalivacije, mukokela, gingivalne atrofije, hipersenzitivnosti zuba i oralne sluznice te konačno skleroze. Liječenje GvHD-a provodi se sustavnom imunosupresivnom terapijom, odnosno primjenom ciklosporina i takrolimusa s kortikosteroidima (35).

Jednaki protokoli vrijede i za pacijente s autoimunim bolestima koji su najčešće i na kortikosteroidnoj terapiji (reumatoidni artritis, sistemski lupus erythematoses, dermatomiozitis, Sjögrenov sindrom, Cronova bolest itd.), imunodeficijencijama (anemije, leukemije, maligne bolesti itd.) i ostale imunosuprimirane osobe (AIDS, hepatitis i sl.). Dakle, nužna je detaljna anamneza, kontrola laboratorijskih nalaza, konzultacija s nadležnim liječnikom i antibiotska profilaksa po potrebi. Kod pacijenata s Chronovom bolesti (terminalni ileitis) zbog cirkulatornoga antigen-antitijelo kompleksa moguć je razvoj upalnoga autoimunog odgovora bilo gdje u tijelu te ti pacijenti često pate od malnutricije. Kod njih prije samoga izvedbenog dijela oralnokirurške terapije, treba izvršiti uvid u stanje bolesti te razmotriti stvarnu potrebu za antibiotskom terapijom jer postoji povećan rizik od izazivanja simptoma bolesti, egzacerbacije, kod peroralne primjene lijekova.

Kod pacijenata sa sklerodermijom (progresivnom sistemskom sklerozom) su elektivni oralnokirurški zahvati, postavljanje dentalnih implantata i sanacija zuba i bezubosti rutinski izvedivi prije nego bolest zahvati usnice, čeljusti i temporomandibularne zglobove do te mjere da je pristup usnoj šupljini otežan ili potpuno onemogućen. (36).

Pacijenti koji boluju od primarnih imunodeficijencija liječe se nadomjesnom terapijom ljudskim gamaglobulinom čiju je razinu potrebno provjeriti prije zahvata. Ako je manja od 200 mg/dl, potrebna je dodatna doza dan prije i na dan zahvata. Upale treba radikalno sanirati.

Kod pacijenata sa sekundarnim imunodeficijencijama potrebno je odrediti broj neutrofila, funkcije limfocita T, omjer CD4/CD8 , broj imunoglobulina, KKS, DKS te PV/INR . Ako je broj neutrofila ispod 500 stanica/ml, potrebna je profilaksa (36).

8. ALERGIJE

Alergije su rezultat prekomjernoga imunosnog odgovora na neinfektivnu stranu supstancu (antigen). Razlikujemo četiri tipa hipersenzitivne reakcije od kojih je najčešće riječ o anafilaktičkomu tipu (tip I) i odgođenoj hipersenzitivnosti (tip IV) (3).

Za stomatologa je najvažnije da zna prepoznati ranu reakciju tipa I. Ostale reakcije razvijaju se mnogo sporije i ostavljaju vremena za liječenje. Važno je evidentirati u anamnezi njihovo eventualno ranije pojavljivanje.

Rana reakcija može se razviti unutar nekoliko sekundi do nekoliko minuta od primjene lijeka i može zahvatiti pojedine organske sustave ili više njih u kombinaciji. Najčešće se manifestira na koži (eritem, generalizirana urtikarija) i respiratornim organima (rinitis, bronhospazam i/ili angioedem grkljana) uz hipotenziju sve do šoka uslijed vaskularnoga kolapsa. Težina kliničke slike je vrlo varijabilna, od posve blage do smrtonosne (37).

Imunološki posredovana, tj. prava alergijska reakcija čini iznimno mali udjel neželjenih reakcija na lokalne anestetike. Esteri benzojeve kiseline u rijetkim slučajevima uzrokuju preosjetljivost, a amidi vjerojatno uopće ne. Prava alergija može se javiti na sredstva za stabilnost anestetika, primjerice na bisulfite i parabene. Glavnim alergenom smatra se paraminobenzojeva kiselina koja nastaje hidrolizom esterskih anestetika (38). Kod sumnje na alergiju na lokalne anestetike moguća su testiranja uobičajenim alergijskim testovima: skarifikacije, intradermalno, subdermalno, submukozno i, manje pouzdano, testom transformacije limfocita (37).

U slučaju urtikarije, eritema i angioedema ordinira se 50 mg diphenhydramina četiri puta na dan tijekom 3 - 4 dana. U slučaju zahvaćenosti jezika, larinksa, farinksa ili pojave respiratornoga distresa potrebna je administracija 0.3 - 0.5 ml epinefrina i.m., kisika te 50 mg diphenhydramina 4 puta na dan dok oteklina ne splasne (3).

Anafilaktički šok očituje se palpitacijama i šumom u ušima, angioedemom i urtikarijom. Može se pojaviti takozvani leptirov znak s periorbikularnim bljedilom i jačim crvenilom lica. Zbog generalizirane vazodilatacije nastupaju pad krvnoga tlaka i gubitak svijesti. Disanje je otežano zbog lokalnoga edema i bronhospazma. Pacijenta je potrebno poleći, obavijestiti 112 i započeti s protokolom prave anafilaktičke reakcije. Osigurava se venski put i primjenjuje vodena otopina adrenalina (1 mg rastopljen u 10 ml destilirane vode). Ako nismo u mogućnosti

napraviti venski put, otopina se ubrizgava u ventralnu stranu jezika. Bronhospazam se eliminira aminofilinom, intravenski 5 - 6 mg/kg tjelesne mase. Zatim se daje jedan od blokatora H1 i H2 kanala. U antišok setovima u ambulantama RH najčešće je kloropiramin (Synopen) kojeg se da 20 mg i.v.. Tek onda daje se jedan od kortikosteroida s protrahiranim djelovanjem (Deksametazon 16 - 20 mg maksimalno 2 mg/kg ili Solu-Medrol 80 mg). Ako se nakon medikamentne terapije ne palpira bilo i sve upućuje na kardiopulmonalni arrest, treba započeti s reanimacijom (38).

Reakcija na antibiotike, najčešće penicilin, može se javiti nakon oralne, parenteralne i lokalne administracije. Najčešće se očituje urtikarijom, makulopapularnim osipom i alergijskim stomatitisom. Slične alergijske reakcije mogu se javiti pri uporabi nekih sulfonamida ili nesteroidnih protuupalnih lijekova. Nužno je prekinuti terapiju navedenim lijekovima i započeti s desenzibilizacijom antihistaminikom propisanim od alergologa.

Reakcije na analgetike i antipiretike karakterizira urtikarija ili Quincke angioedem praćen temperaturom, mučninom i povraćanjem. Nužno je prekinuti korištenje lijeka i započeti s desenzibilizacijom (39).

Kontaktni stomatitis može biti uzrokovan amalgamom, akrilatom, kompozitnim smolama, eugenolom, niklom, gumenim proizvodima, vodicama za ispiranje i pastama. Potrebno je ukloniti uzročnu tvar. Ukoliko reakcija i dalje traje, indicirana je uporaba topikalnoga kortikosteroida (3).

9. BOLESTI BUBREGA I METABOLIZMA KALCIJA

Bez obzira na to radi li se o pacijentu s akutnim zatajenjem bubrega kao posljedicom neke primarne ili sekundarne bolesti istoga, traume, septikemije, lijekova, otrovanja i slično, ili s kroničnim zatajenjem kao posljedicom dugotrajnoga oboljenja, npr. hipertenzije, nefritisa, dijabetesa i cistične degeneracije organa, te osobe imaju poremećen mineralni ekvilibrij organizma. Gubitak više od 50 % bubrežne funkcije uzrokuje ozbiljan poremećaj metabolizma kalcija što dovodi do razvoja sekundarnoga i tercijarnoga hiperparatireoidizma te mogućega razvoja slike renalne osteodistrofije koju karakterizira osteomalacija, fibrozni ostitis i osteoskleroza čeljusnih kostiju.

Sličan utjecaj na metabolizam kalcija u organizmu imaju bolesti paratireoidnih žlijezda, jetre te gastrointestinalnoga trakta. Primarni hiperparatireoidizam očituje se povećanom demineralizacijom kosti, pseudocističnim prosvjetljenjima, stanjenjem kortikalisa te gubitkom lamine dure i trabekularnosti kosti uz moguću posljedičnu rasklimanost zuba.

Preporuka za ekstrakciju zuba, kod pacijenata na hemodijalizi je da se zahvat izvodi u dane kada pacijent nije na hemodijalizi, odnosno nije hepariniziran, dan nakon ili prije hemodijalize. Ona se najčešće provodi svaka tri do četiri dana, ovisno o indikaciji i češće, a poluvrijeme raspada heparina je relativno kratko i iznosi od 90 minuta do pet sati (36). U slučaju hitnoga zahvata indicirana je uporaba protamin-sulfata koji će blokirati antikoagulantni učinak heparina. Potrebno je obratiti pozornost na lijekove koji se eliminiraju bubrežima ili su nefrotoksični (3). Kada glomerularna filtracija dosegne vrijednost od 50 ml/min, lijekovi se izlučuju dvostruko manje učinkovito i stoga brže dosežu toksične vrijednosti. Potrebno je sukladno tome smanjiti dozu i produljiti vrijeme administracije. Nefrotoksične lijekove kao što su aciklovir, aspirin, nesteroidni protuupalni lijekovi i tetraciklin potrebno je izbjegavati (3).

Kod pacijenata sa zatajenjem bubrega, osim mogućega razvoja renalne distrofije, može doći do razvoja anemije, zbog povišene uree u serumu moguć je razvoj trombocitopenije i oslabljene funkcije trombocita (kod razvijene slike uremične halitoze), povećane sklonosti infekcijama i krvarenju što treba imati u vidu pri kirurškoj obradi rane nakon vađenja zuba u smislu poduzimanja hemostatskih mjera (intraalveolarni ulošci, šivanje). Također, 40 % pacijenata na dijalizi ima kongestivno srčano zatajenje te su na antikoagulantnoj terapiji (36,3).

10. SPLENEKTOMIRANI I PACIJENTI S UMJETNIM KUKOM

Općepoznata je činjenica da su pacijenti s odstranjenom slezenom podložni povećanom riziku za razvoj infekcija, pa i sepse. Razlog je u tome što je slezena limfogeni organ koji služi za sintezu antitijela, produkciju limfocita, makrofaga i razgradnju eritrocita. Najčešći uzročnici infekcije kod splenektomiranih pacijenata su u 50 % slučajeva *Streptococcus pneumoniae* i u preostalih 50 % slučajeva *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*. Antibiotička profilaksa opravdana je kod djece stare do dvije godine, kod svih pacijenata do dvije godine nakon splenektomije i kod splenektomiranih s drugom sistemskom bolešću zbog koje je uklanjanje slezene izvršeno (limfoma, hereditarne sferocitoze, Wiskott-Aldrichov sindrom, histiocitoze, lipidoze itd.). Profilaksa nije opravdana kod pacijenata koji su splenektomirani zbog prsnuća slezene uslijed traume dvije godine nakon zahvata. Naime, smatra se da kod takvih pacijenata uslijed prsnuća slezene dolazi do raspršivanja djelića organa po peritoneumu te ih se sve ne uklanja jer je to i nemoguće. Oni nakon dvije godine postaju funkcionalni i preuzmu funkciju same slezene te tako kompenziraju nedostatak istoga organa (36,40).

Pacijenti s ugrađenim umjetnim kukovima imaju rizik za razvoj infekcije endoproteza kao posljedicu bakterijemije nakon oralnokirurškog zahvata, odnosno ekstrakcije zuba. Prema ADA-i (American dental Association) i AAOS-u (American Academy of Orthopedic Surgeons), povećan rizik za infekciju, te stoga za profilaktičku primjenu antibiotika, imaju pacijenti s ugrađenim umjetnim kukom ako su na neki način imunosuprimirani zbog primarne bolesti ili lijekova, boluju od reumatoidnoga artritisa, sistemskoga lupusa, dijabetesa ovisnoga o inzulinu, hemofilije, već preboljele infekcije umjetnoga kuka te ako je od ugradnje istoga prošlo manje od dvije godine.

Standardna profilaksa podrazumijeva 2 grama cefalexina ili amoksicilina jedan sat prije zahvata, a kod alergičnih na penicilinske preparate i moguće križne osjetljivosti na cefalosporine 600 mg klindamicina, također jedan sat prije zahvata. Kod bolesnika koji ne mogu uzimati lijek peroralno daje se intramuskularno ili intravenozno 30 minuta prije zahvata 600 mg cefazolina ili 2 g ampilicilina, a u slučaju alergije 600 mg klindamicina (36, 41, 42).

11. OSTEOPOROZA

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije, osteoporozna je smanjeni sadržaj koštanoga tkiva po jedinici volumena i mase, mjeri se denzitometrijom te predstavlja više od 2,5 standardne devijacije odstupanja ispod prosječne vrijednosti populacije dok osteopenija predstavlja manji gubitak, odstupanje od 1 do 2,5 SD-a. Primarna osteoporozna može biti postmenopauzalna, senilna i idiopatska dok razvoj sekundarne može biti posljedica brojnih sistemskih poremećaja i bolesti. Nalaz na čeljusnim kostima nespecifičan je i očituje se difuznom radiolucencijom kosti, gubitkom trabekularnosti te stanjenjem kortikalne kosti i lamine dure u težim slučajevima, osobito stanjenjem kortikalisa na donjemu mandibularnom rubu. Unatoč svim spomenutim promjenama reparatorni mehanizmi jednaki su kao u zdravoj kosti, ali sporiji. Zbog usporenoga cijeljenja i najčešće oslabljenih obrambenih snaga organizma te kserostomije u usnoj šupljini postoji veća vjerojatnost za infekciju postekstrakcijske alveole te razvoj suhoga alveolitisa. Na koštani metabolizam kod starijih osoba utječe povećano lučenje parathormona, smanjena razina kalcitonina, smanjena resorpcija vitamina D, B12, kalcija, povećana hormonalna varijabilnost i smanjena razina muških i ženskih spolnih hormona. Posljedica je smanjivanje debljine kortikalne kosti i gubitak trabekularnosti spongiozne kosti, opadanje broja osteocita te povećana sklerozacija i krhkost kosti. Također dolazi do smanjenja vaskularizacije kosti i njezina volumena. Posljedica je svih navedenih zbivanja osteoporozna. Ozbiljne komplikacije u cijeljenju kosti kod pacijenata s osteoporozom mogu razviti osobe koje uzimaju bisfosfonatnu terapiju i još neke antiresorptivne lijekove koji mogu uzrokovati avaskularnu nekrozu sluznice usne šupljine i osteonekrozu čeljusnih kostiju, MRONJ (Medication Related Osteonecrosis of the Jaws) (36).

11.1. MRONJ

11.1.1. Definicija

Kriteriji za postavljanje dijagnoze MRONJ-a su eksponirana, nekrotična kost u području čeljusti duže od osam tjedana, pacijent jest ili je bio na terapiji bisfosfonatima/antiresorptivnim lijekovima i da pacijent nije zračen u području čeljusti. Pretpostavlja se da je osmotjedno razdoblje dostatno za normalno cijeljenje većine upalnih i infektivnih lezija (43). Nekrotični dijelovi pokazuju kontaminaciju s različitim bakterijama, *Actinomyces speciesa* u više od 70 % slučajeva. Osteonekroza se može pogrešno protumačiti kao koštana metastaza, alveolarni

osteitis, sinusitis, gingivitis, parodontitis, periapikalni proces, razne fibroosealne lezije, kronični skelorizirajući osteitis, bolesti temporomandibularnoga zgloba i dr. (43,44)

Tablica 3. Rizični faktori za MRONJ. (45)

<p>FAKTORI VEZANI ZA LIJEK</p> <p>duže trajanje terapije</p> <p>i.v. primjena lijeka</p> <p>veća doza lijeka</p>
<p>LOKALNI FAKTORI</p> <p>dentoalveolarna kirurgija (60 – 65 %),</p> <p>češće u mandibuli (73 %) nego maksili (22,5 %)</p> <p>postojeća periapikalna lezija ili parodontna bolest (50 %)</p>
<p>DEMOGRAFSKI I SISTEMSKI FAKTORI</p> <p>ženski spol, primjena kortikosteroida, anemija, dijabetes, pušenje</p>
<p>GENETSKI FAKTORI</p> <p>polimorfizam pojedinačnog nukleotida (SNP)</p>

Prevalencija se kod oralnih BF kreće od 0.05 % do 0.1 % . Prevalencija intravenoznih BF-a i denosumaba se kreće od 2 do 10 %, dok se nakon invazivnoga kirurškog zahvata povećava do 20 %. Pokazalo se da se MRONJ češće razvija na mjestima gdje je sluznica tanja kao jezična strana donje čeljusti, razne egzostoze ili torusi čeljusti. Nošenje proteze dvostruko povećava rizik za nastanak nekroze. Prosjek godina za razvoj MRONJ-a je 65. Osnovna je bolest značajan čimbenik rizika. Ako se uz AR terapiju prepisuju dodatni lijekovi kao kortikosteroidi ili kemoterapeutici koji djeluju imunosupresivno, značajno je povećan rizik nastanka osteonekroze. Razne studije pokazale su da se 40 % MRONJ-a javilo kod pacijenata koji su bili ili su na kemoterapiji, 25 % kod pacijenata koji su na terapiji kortikosteroidima te 10 % kod dijabetičara. Rizični faktori za nastanak MRONJ-a navedeni su u Tablici 3.

Ostala stanja koja pridonose povećanom riziku su insuficijencija bubrega, reumatoidni artritis, anemija, sistemski lupus i hipotireoidizam (43). Ako se gleda na incidenciju prema primarnoj bolesti zbog koje su pacijenti na terapiji, onda je na prvomu mjestu multipli mijelom s 1,2 – 21 %, karcinom prostate s 3 – 19 %, karcinom dojke s 1,2 – 11 % te osteoporoza s 0,017 - 4,3 %

11.1.2. Antiresorptivni lijekovi

Skupini antiresorptivnih lijekova (AR) pripadaju bisfosfonati i denosumabi koji imaju slični mehanizam djelovanja i sličnu potentnost izazivanja osteonekroze.

11.1.2.1. Bisfosfonati

Bisfosfonati (BF) su analozi pirofosfata, prirodnoga inhibitora koštanoga metabolizma. Najbliža teorija mehanizma djelovanja je teorija inhibicije aktivnosti osteoklasta i induciranja njihove apoptoze što smanjuje proces koštane pregradnje. BF se inkorporiraju u hidroksiapatitni matriks kosti, što rezultira promjenom koštane mikrostrukture s usporavanjem rasta i otapanja minerala u kosti. Osteoblastična aktivnost ostaje sačuvana pa dolazi do povećanja koštane mase. Glavna nuspojava BF je osteonekroza čeljusti. Karakteristika je BF brzo odlaganje i duga retencija u kostima (poluvrijeme zoledronatne kiseline je 11.2 godine u kostima). Akumuliraju se na mjestima aktivne remodelacije, posebice kostima čeljusti i izlučuju se bubrezima. BF se primjenjuju peroralno ili intravenozno (43).

Oralni BF najčešće se prepisuju u terapiji osteoporoze i osteopenije. Intravenozni BF koriste se u liječenju različitih stanja povezanih s malignim bolestima kao što je hiperkalcijemija uzrokovana karcinomima i u liječenju koštanih metastaza (sekundarizama). Najčešće se koriste Aredia (Novartis) (pamidronat-dinatrij) i Zometa (Novartis) (zoledronat). BF inhibiraju rast, migraciju i stvaranje sekundarizma najčešće kod karcinoma dojke i prostate. Intravenozni BF također se koriste u liječenju litičkih lezija kod multiplih mijeloma. Ovi lijekovi imaju znatan pozitivan učinak na kvalitetu pacijentovog života. Međutim, intravenozni BF najpotentniji su BF za izazivanje osteonekroze.

11.1.2.2. Denosumab (inhibitori RANK liganda)

Denosumabi su humanizirana monoklonska antitijela usmjerena na RANK ligand (regulator remodelacije) koji inhibira osteoklaste i tako smanjuje resorpciju kosti. Koristi se u liječenju osteoporoze i koštanih lezija kod malignih bolesti. Sigurnija su opcija za terapiju od BF, posebice kod disfunkcije bubrega. Denosumabi se ne akumuliraju u kosti te je njihov učinak na remodelaciju reverzibilan i traje približno šest mjeseci. Primjenjuju se potkožno.

11.1.2.3. Antiangiogeni lijekovi

Antiangiogeni lijekovi sprječavaju stvaranje novih krvnih žila vežući se za različite signalne molekule koje koče angiogenezu. U njih se ubrajaju bevacizumab (Avastin) i sunitinib (Sutent). Bevacizumab se selektivno veže na protein humani krvožilni endotelni čimbenik rasta (VEGF)

koji se nalazi na ovojnici krvnih i limfnih žila u tijelu te se koristi u liječenju maligniteta bubrega, gastrointestinalnoga trakta, pluća i glioblastoma. Sunitinib se koristi u liječenju gastrointestinalnih tumora, metastatskih karcinoma bubrežnih stanica i neuroendokrinih tumora gušterače. Ovi lijekovi u kombinaciji s kemoterapijom ili BF imaju izrazito visoku potenciju da izazovu osteonekrozu (43).

11.1.3. Klinička slika

Glavna odlika MRONJ-a je eksponirana kost prisutna u gotovo 94 % pacijenata. Može varirati od malih eksponiranih rubova oko prazne alveole do zahvaćenosti kompletnoga dijela jedne ili objiju čeljusti. Često se javljaju znakovi upale kao oteklina sa supuracijom ili bez, pojava fistula ili formiranje ograničene gnojne upale. Lezije su u pravilu asimptomatske dok se bol javlja sa znakovima akutne infekcije. Tijek same bolesti varira od ograničene lezije u stanju mirovanja do rapidnoga širenja u okolne strukture. Ako se MRONJ proširi do mandibularnoga kanala ili maksilarnoga sinusa, javljaju se simptomi utrnutosti i infekcija sinusa uz mogućnost formiranja oroantralne komunikacije. Daljnjim širenjem nekroze može doći do patološke frakture čeljusti (3 % slučajeva). Budući da se nekroza najčešće javlja kod pacijenata s malignim bolestima, bitno je razlučiti jesu li simptomi progresija osteonekroze ili osnovne bolesti. MRONJ bitno narušava kvalitetu pacijentova života i povezuje se s problemima u govoru, gutanju, žvakanju odnosno hranjenju, pojava bolne i otečene sluznice, kronične upale sinusa i dr. (43,44)

11.1.3.1. Radiološke karakteristike MRONJ-a

Radiološkom analizom procjenjuje se zahvaćenost regije nekrozom; korisna je pri praćenju bolesti te za dijagnozu komplikacija kao što su patološke frakture i sinusitisi. Radiološkom tehnikom može se detektirati i nulti stadij bolesti. Koriste se dvodimenzionalne panoramske snimke koje daju odličan pregled kosti, zuba i okolnih struktura. Nalaz na kosti je nespecifičan s pojavom sklerozacija rubnih dijelova čeljusti, sužavanjem mandibularnoga kanala, otežanim cijeljenjem postekstrakcijske alveole, radiolucencijama koje odgovaraju osteolizi te sekvestrima nekrotične kosti. Najčešća radiološka promjena kod rizičnih pacijenata je sklerozacija lamine dure alveolarnoga dijela kosti. Za precizniji prikaz lezije preporučuje se trodimenzionalni prikaz CT (kompjuterizirana tomografija) ili CBCT (Cone-beam kompjuterizirana tomografija). Magnetska rezonancija (MRI), SPECT (single-photon emission computed tomography) i PET/CT (positron emission tomography with computed tomography) pokazali su se kao odličan dijagnostički alat za ranu detekciju (stadij 0) osteonekroze. (43,44)

11.1.3.2. Klasifikacija i terapija

Bolest se s obzirom na kliničku sliku i pojavu simptoma klasificira na četiri stadija s pripadajućim terapijskim postupcima, Tablica 4.

Tablica 4. Preporučeni terapijski postupci kod MRONJ-a (46).

RIZIČNA SKUPINA	<ul style="list-style-type: none"> • pacijenti bez znakova nekrotične kosti koji su liječeni bisfosfonatima (per os ili intravenozno) 	<ul style="list-style-type: none"> • terapija nije potrebna • edukacija pacijenta
STADIJ 0	<ul style="list-style-type: none"> • bez kliničkih znakova nekrotične kosti • prisutne nespecifične radiografske promjene i simptomi 	<ul style="list-style-type: none"> • sistemska terapija (antibiotici, analgetici)
STADIJ 1	<ul style="list-style-type: none"> • izložena nekrotična kost ili fistula u asimptomatskih pacijenata bez znakova infekcije 	<ul style="list-style-type: none"> • antibakterijske otopine za ispiranje usta • kvartalno kliničko praćenje • edukacija pacijenta • razmatranje o prekidu terapije
STADIJ 2	<ul style="list-style-type: none"> • izložena nekrotična kost ili fistula • evidentni znakovi infekcije (bol, crvenilo s ili bez purulentnog sadržaja) 	<ul style="list-style-type: none"> • simptomatsko liječenje antibioticima • antibakterijske otopine za ispiranje usta • analgetici • površinsko uklanjanje debrisa kako bi se smanjila iritacija mekih tkiva
STADIJ 3	<ul style="list-style-type: none"> • izložena i nekrotična kost ili fistula • bolovi, infekcija • dva ili više navedenih simptoma: patološka fraktura, oroantralna /oronazalna komunikacija, ekstraoralna fistula, širenje osteolitičnog procesa do donjeg ruba mandibule 	<ul style="list-style-type: none"> • antibakterijske otopine za ispiranje usta • antibiotska terapija • analgetici • kirurška resekcija

Simptomi povezani s nultim stadijem su neobjašnjiva odontalgija, tupi bol donje čeljusti koja se širi prema temporomandibularnomu zglobu, bol sinusa koja može biti povezana s upalom i suženjem koštane stijenke prema sinusu. Klinički nalazi koji mogu upućivati na nulti stadij su neobjašnjiv gubitak zuba, periapikalna/parodontna fistula koja nije povezana s nekrozom pulpe ili karijesom i neobjašnjen otok gingive. Radiološki su znakovi gubitak alveolarne kosti ili resorpcija koja nije povezana s kroničnim parodontitisom, promjene u sastavu trabekula, otežano cijeljenje rane nakon vađenja zuba i regije sklerozacije alveolarnoga ili okolnoga dijela kosti. Ako se javi osteonekroza čeljusti, preporučeno je da se pacijenta pošalje specijalistu oralne ili maksilofacijalne kirurgije.

Ciljevi terapije usmjereni su na uklanjanje upale i bolova sa sprječavanjem ili usporavanjem progresije bolesti. Prije samoga liječenja potrebno je uzeti detaljnu anamnezu te konzultirati nadležnoga liječnika u vezi s mogućim uklanjanjem lijeka. Liječenje je u početku usmjereno na antibiotsku terapiju u kombinaciji s antimikrobnom terapijom i analgeticima (43).

Prvi lijek izbora je amoksisilin s klavulanskom kiselinom 2 x 1 g, kod alergija na penicilinske preparate klindamicin 2 x 600 mg, a kod jačih i dužih upala dodatak metronidazola 3 x 400 mg. Europske smjernice navode inicijalno kirurško uklanjanje nekrotičnoga dijela kosti jer se ne može revitalizirati te predstavlja ulazna vrata za kolonizaciju bakterija i gljivica s povećanim rizikom progresije lezije. U kirurške tehnike ubrajamo sekvestrektomiju, modelaciju grebena te resekciju čeljusti s raznim rekonstruktivnim metodama. Histološka obrada preporučuje se radi dokazivanja nekroze te diferencijalne dijagnostike koštanih metastaza, osteomijelitisa ili osteoradionekroza. Uspješnost terapije postiže se kada se ukloni nekrotični dio kosti i uspostavi mukozni integritet tkiva. Mukozni integritet nastoji se postići primarnim šivanjem rane bez tenzije. Kod većih defekta preporučuje se rekonstrukcija mikrovaskularnim kožnim ili koštanim transplantatom. Pritom treba imati na umu da je i transplantirana kost bogata bisfosfonatima.

Postoje razne dodatne metode liječenja koje, uz kiruršku obradu, pospješuju cijeljenje lezije. U tu se svrhu upotrebljava oksigena terapija (ozon, hiperbarična komora), terapija laserom, hormonska terapija (paratireoidni hormon), terapija faktorima rasta (PRP, PRF, PRGF, BMP), terapija mezenhimalnim matičnim stanicama te kombinacija pantofilina i tokoferola (43).

11.1.4. Prevencija

Prije početka antiresorptivne terapije

Prije početka antiresorptivne terapije važno je učiniti inicijalni stomatološki pregled s detaljnom anamnezom te radiološki i klinički evaluirati pacijentovo stanje. Potrebno je ukloniti sve neizlječive zube ili zube s lošom prognozom, izliječiti akutne ili kronične infekcije, ciste, tumore te ostala patološka stanja čeljusti. Ako pacijent ima protezu, treba pregledati eventualne oštre rubove ili bolna mjesta koja mogu negativno djelovati na sluznicu. Ako je zube potrebno ekstrahirati, poželjno je pričekati najmanje tri tjedna da se postigne prihvatljivo mekotkivno cijeljenje ili najbolje 4 - 6 tjedana za postizanje dostatnoga koštanog cijeljenja, prije započinjanja s AR terapijom. Pacijente je potrebno educirati o riziku stvaranja osteonekroze, motivirati ih na provođenje adekvatne oralne higijene te učestalije kontrole (barem četiri puta godišnje).

Nakon terapije/u trajanju

Invazivni kirurški zahvati navode se kao pojačan rizik za stvaranje nekroze. Kod visoko rizičnih pacijenta (visoko potentni AR, dodatna terapija) umjesto vađenja preporučuje se da se zub endodontski sanira sa zaglađivanjem korijena i prekrivanjem cementom. Ako je invazivni kirurški zahvat neizbježan kao kod jakih parodontitisa, rasklimanih zuba i fraktura korijena, preporučljivo je koristiti ove smjernice uz preporučeni kirurški i antibiotski protokol, Tablica 5. :

A) peroralni bisfosfonati

1. ako je pacijent na terapiji kraće od 4 godine i nije na dodatnoj terapiji antiresorptivnu terapiju nije potrebno uklanjati.
2. ako je pacijent na terapiji kraće od 4 godine i navodi dodatnu terapiju ili je na terapiji duže od 4 godine s ili bez dodatne terapije, potrebna je konzultacija s nadležnim liječnikom u vezi s prekidom terapije BF barem 2 mjeseca prije kirurškoga zahvata i nastavak terapije kada se postigne prikladno koštano cijeljenje (najčešće 3 mjeseca nakon zahvata).

B) Denosumabi – ako je potreban invazivni kirurški zahvat, preporučljivo ga je učiniti 3 tjedna prije iduće aplikacije lijeka.

C) parenteralni bisfosfonati

preporuka je pacijente iz ove najrizičnije skupine uputiti u specijalističku ustanovu (43).

Tablica 5. Preporučeni kirurški i antibiotski protokol za minimaliziranje rizika za nastanak osteonekroze (43).

<p>PREOPERATIVNI POSTUPCI - POČEVŠI 3 DANA PRIJE OPERACIJE (DAN 1-3)</p> <ul style="list-style-type: none">• kombinacija penicilina 500 mg 3 x 1 (penicilin s klavulanskom kiselinom 1 g 2 x 1) i metronidazola 400 mg 3 x 1 uz ispiranje 3 x dnevno 0.12 % klorheksidina
<p>OPERATIVNI POSTUPCI – DAN 3</p> <ul style="list-style-type: none">• provodna umjesto infiltracijske anestezije, anestetik s manjom koncentracijom vazokonstriktora• atraumatska tehnika• potencirati lokalno krvarenje (iz alveole ako je moguće)• ranu primarno zašiti (koristiti monofilamentne konce)• preporučljivo koristiti dodatnu terapiju (faktori rasta, ozon, laser)
<p>POSTOPERATIVNI POSTUPCI – DAN 3-14</p> <ul style="list-style-type: none">• kombinacija penicilina 500 mg 3 x 1 (penicilin s klavulanskom kiselinom 1 g 2 x 1) i metronidazola 400 mg 3 x 1 uz ispiranje 3 x dnevno 0.12 % klorheksidina

Endodontsko liječenje zuba predstavlja minimalni rizik za nastanak osteonekroze. Kod visokorizičnih pacijenata, prije završnoga punjenja kanala, preporučuje se antibiotska profilaksa radi sprečavanja komplikacija u vidu otekline i upale koje mogu potaknuti stvaranje nekroze.

Ako se pojavi fraktura krune ili su prisutni zaostali korjenovi bez ostitičkih lezija kod visokorizičnih pacijenata, zub je potrebno endodontski sanirati te zatvoriti cementom.

Protetska sanacija od iznimne je važnosti jer su istraživanja pokazala da osteonekroza u 10 % slučajeva nastaje na bolnim mjestima uzrokovanim protezom. Ne preporučuje se mijenjati dugogodišnje proteze kod visokorizičnih pacijenata bez bolnih mjesta. Ako je potrebno podlaganje, preporučuje se minimalno podlaganje od 1.5-2 mm mekanom postavom. Ako su prisutni oštri koštani rubovi, potrebno je učiniti modelaciju grebena prije izrade nove proteze.

Preporuke za **ugradnju implantata** su antibiotska terapija, što kraće vrijeme operacije, korištenje minimalno invazivne tehnike ugradnje, postavljanje implantata subkrestalno te izbjegavanje ranih opterećenja čak i ako se postigne zadovoljavajuća primarna stabilnost prilikom ugradnje. Kod parenteralnih BF ugradnja implantata i augmentativne metode ne preporučuju se (43).

12. ONKOLOŠKI PACIJENTI

12.1. Radioterapija

Zračenje u području čeljusti i usne šupljine uzrokuje brojne promjene na oralnoj sluznici kao što su eritem, mukozitis, ulceracije, kandidijaza, atrofija, fibroza i degeneracija žlijezda slinovnica (kserostomija), disgeuzija, trizmus te hipoksija, hipocelularnost i endarteritis čeljusti kostiju. Posljedica je povećana vulnerabilnost oralne sluznice i smanjeni regenerativni potencijal zračene kosti te razvoj osteoradionekroze. To je nekroza kosti uzrokovana terapijskim dozama zračenja. Smjernice za postavljanje dijagnoze su eksponirana kost ili alveola koja ne cijeli najmanje osam tjedana i anamnestički podatak da je pacijent bio zračen u području čeljusnih kostiju. Značajno povećan rizik postoji kod doza iznad 60 Gy (6000 rad), a smanjen ispod 50 Gy (5000 rad) (47). Djelovanjem zračenja nakupljaju se slobodni radikali i oštećuju endotelne stanice unutar ozračenoga polja što postupno dovodi do obliteracije malih krvnih žila. S vremenom dolazi do hipovaskularizacije i hipoksije tkiva, smanjuje se broj koštanih stanica i nastaje progresivna fibroza kosti. Remodelacija kosti izmijenjena je jer su osteoblasti radiosenzitivniji od osteoklasta te dolazi do brže osteolize (48).

Rizik se značajno povećava nakon kirurškoga zahvata na kosti koja je bila u polju zračenja. Stoga je bitno tempiranje zahvata, izvođenje istoga što je više moguće atraumatski uz šivanje rane te obveznu perioperativnu antibiotsku terapiju. Vrlo je bitna stomatološka priprema pacijenta prije provođenja radioterapije u vidu pregleda i sanacije zubala te ekstrakcija zuba minimalno 21 dan prije početka radioterapije te, ako je moguće, do 3. mjeseca poslije zračenja do kada još traje hiperemična faza i još nisu nastupile ireverzibilne promjene endarteritisa krvnih žila u čeljustima (36). Indikacije su za ekstrakciju zubi s uznapredovalim karijesnim lezijama upitnoga statusa pulpe ili s eksponiranom pulpom, zubi s opsežnim periapikalnim promjenama, uznapredovala parodontna bolest (džepovi dublji od 5 mm), pogotovo s opsežnim gubitkom kosti i mobilnošću zuba te eksponiranim furkacijama, zaostali korjenovi koji nisu u potpunosti prekriveni s kosti ili imaju prosvjetljenje kosti, impaktirani ili poluimpaktirani zubi, posebno treći molari koji nisu potpuno prekriveni alveolarnom kosti ili su u dodiru s usnom šupljinom te zubi u blizini tumora (36). Potrebna je i izrada udlaga za zaštitu zubala u koje se apliciraju fluoridne otopine za prevenciju razvoja postradijacijskoga karijesa. Tijekom trajanja terapije preporučuje se ispiranje usne šupljine slanim otopinama do 10 puta dnevno i 0,2-postotnom otopinom klorheksidina 2 puta dnevno, te 1-postotnom fluoridnom otopinom 4 puta

dnevno tijekom 5 minuta. Ako nema dovoljno vremena da se izvede kvalitetno endodontsko liječenje ili stomatolog nije siguran u ishod endodontskoga liječenja, preporučuje se ekstrakcija. U slučaju nedostatka vremena, endodontsko liječenje asimptomatskih zuba može se odgoditi i nakon zračenja (47).

Incidencija za razvoj osteoradionekroze iznosi 7 %, uz antibiotsku zaštitu 6 % (dva dana prije ekstrakcije započeta terapija amoksicilinom s klavulanskom kiselinom 2 x 1 g dnevno do ukupno 14 dana, kod alergije na penicilin klindamicinom 2 x 600 mg), a uz hiperbaričnu oksigenaciju 4 %. Od 2. do 5. godine nakon zračenja je incidencija 22,6 %, od 5. godine 16,7 %, dok je unutar 1. godine samo 7,5 % (49). Za smanjivanje rizika od razvoja osteoradionekroze, literatura navodi primjenu pentoxifilina 2 x 400 mg (perifernoga vazodilatatora) i tocoferola 1 x 1000 IU (vitamin E) tjedan dana prije ekstrakcije zuba do 8 tjedana nakon. Preporučuje se da se izrada totalnih proteza zbog vulnerabilnosti sluznice i mukozitisa odgodi najmanje 6 mjeseci nakon završenoga zračenja i do 12 mjeseci nakon ekstrakcije bez obzira na vrijeme završetka terapije, uz redovite kontrolne preglede svaka 3 - 4 mjeseca te eliminaciju svih oblika lokalne iritacije sluznice. Važno je naglasiti da je rizik za razvoj osteoradionekroze doživotan. Ako čeljusne kosti nisu bile u polju zračenja kod drugih vrsta i oblika malignih oboljenja, nema rizika za razvoj osteoradionekroze (49).

Razvijena slika bolesti varira ovisno o stupnju zahvaćenosti kosti promjenom, od suhe alveole do jatrogenoga prijeloma nekrotične čeljusti. Terapija se sastoji od kirurške obrade rane do u zdravo krvareće kosti i primarnoga zatvaranja, do resekcije dijelova ili čitave čeljusti s posljedičnom rekonstrukcijom mikrovaskularnim režnjevima u domeni maksilofacijalnih kirurga. I ovdje je moguća primjena dodatnih metoda liječenja faktorima rasta, ozonom, laserom te HBO-om da bi se potaknulo cijeljenje.

S obzirom na česte postoperativne mutilacije čeljusti postoperativno, nedostatak zuba te nemogućnost izrade proteza zbog nedostatka stabilnoga ležišta, često se nameće rješenje implantoprotetske sanacije bezubosti. Za postavljanje dentalnih implantata kod zračenih pacijenata i liječenih od planocelularnoga karcinoma usne šupljine najbitnija je odsutnost primarne bolesti. Indicirana je periimplantološka antibiotska terapija i istovremeno ispiranje usne šupljine 0,2 % klorheksidinom 2 puta dnevno perioperativno. Pri postavi implantata potrebno je voditi računa o nepregrižavanju kosti, postavi implantata najmanje više od 1 mm ispod kortikalne kosti te prolongiranoj oseointegraciji od 6 mjeseci (50).

12.2. Kemoterapija

Kemoterapija podrazumijeva sustavnu terapiju citostaticima i imunomodulatorima, najčešće kao adjuvantu terapiju nakon kirurškoga odstranjenja tumora ili kao samostalnu terapiju maligne bolesti. Zbog niskih vrijednosti stanica bijele krvne loze (mijelosupresije), koja najčešće nastupa 2 tjedna nakon započete terapije, oralne manifestacije kemoterapije su marginalni gingivitis, mukozitis, kserostomija, disgeuzija, poremećaj oralne bakterijske flore te mogući razvoj osteokemonekroze sluznice. Druge sistemske posljedice kemoterapije su hepatotoksičnost, nefrotoksičnost, ototoksičnost te gastrointestinalni poremećaji. Uz leukopeniju najčešće dolaze trombocitopenija i anemija za što se preporučuje uvid u svježnu krvnu sliku (KKS) ako je pacijent na terapiji ili je bio unatrag 3 tjedna, a nakon toga nema kontrolnu KKS. Naime, 3 tjedna najčešće su dovoljna za vraćanje parametara KKS-a približno u okviru referentnih vrijednosti. Česte sistemske infekcije su uzrokom 70 % smrti pacijenata na kemoterapiji.

Ako je pacijent na kemoterapiji ili unutar spomenuta 3 tjedna od završetka te je kirurški zahvat hitno indiciran, treba ga izvesti što je moguće više atraumatski uz šivanje rane ako se radi o vađenju zuba uz preporučenu antibiotsku zaštitu 2 dana prije zahvata i 10 dana nakon (amoksisicilin s klavulanskom kiselinom 2 x 1 g dnevno, kod alergije na penicilin klindamicin 2 x 600 mg) uz perioperativno ispiranje usne šupljine klorheksidinom (0,2 % dva puta dnevno, najmanje 2 dana prije i 10 dana nakon zahvata).

Rutinski tretman bez primjene antibiotika može se izvesti ako je broj bijelih krvnih stanica veći od $2000/\text{mm}^3$, s najmanje 20 % polimorfonukleara (Neu, Eos, Bas) i trombocita iznad $50\,000/\text{mm}^3$. Ukoliko je broj bijelih krvnih stanica ispod $1000/\text{mm}^3$, i/ili s manje od 20 % polimorfonukleara, zahvat je kontraindiciran te se odgađa (51).

13. TRUDNOĆA

Drugo tromjesečje najsigurnije je za neinvazivne stomatološke zahvate (3).

Promjene u imunostomnom sustavu, povećanje serumskog kortizola i šećera u krvi te smanjena briga pacijentice za oralnu higijenu mogu nam objasniti zašto se odontogene infekcije češće događaju tijekom trudnoće (52).

Gingivitis trudnoće ili gingivitis gravidarum normalna je fiziološka pojava u trudnoći, a nastaje uslijed promijenjenoga hormonskog statusa. Upaljena gingiva je često povećana i krvari na dodir četkicom ili hranom. S hiperplastičnim gingivitisom i parodontitisom koji se pojavljuju u trudnoći javlja se i trudnički epulis ili tumor gravidarum. Pri kraju trudnoće, kada je razina cirkulirajućih estrogena najviša, povećava se učestalost trudničkoga epulisa, a lezije nestaju nakon porođaja, kada dolazi do nagloga pada cirkulirajućih estrogena, što upozorava na važnu ulogu ovih hormona u etiologiji lezije. Važan etiološki čimbenik su i lokalne iritacije (54).

Tijekom trudnoće poželjno je izbjegavati izlaganje rendgenskim zrakama, posebno u prvomu tromjesečju, jer je razvoj fetusa tada naročito osjetljiv. Snimanje treba obaviti samo kada je nužno. Pri tome treba koristiti sve mjere zaštite. Olovna pregača je najvažnije zaštitno sredstvo koje štiti majku i čedo prilikom izlaganja rendgenskim zrakama. Ako je moguće, snimanje treba obaviti digitalnim rendgenskim tehnikama jer su tu zračenja do 80 % manja nego kod klasičnih rendgenskih uređaja (3).

Preeklampsija je bolest mladih trudnica u njihovoj prvoj trudnoći, u trećemu trimestru, a karakterizira je povišen krvni tlak, edem i proteinurija. Neophodno je da svaka trudnica s tim simptomima bude prepoznata prije dentalnoga zahvata. Stres, dentalna infekcija ili dentalni zahvat mogu pogoršati zdravstveno stanje u trudnica s preeklampsijom.

Food and Drug Administration (FDA) klasificira lijekove po stupnju za razvoj rizika u A, B, C, D, X kategorije. Skupini A pripadaju lijekovi koji nisu rizični. Skupina B sadrži lijekove za koje nije ispitan rizik u žena, ali je isti ispitan na životinjama. Skupini C pripadaju lijekovi kod kojih je rizik ispitan samo u životinja, gdje je i potvrđen. Lijekovi za koje postoji dokaz o riziku za fetus, ali im je uporaba ipak prihvatljiva ako je lijek neophodan kako bi se sačuvalo zdravlje majke, čine skupinu D (tetraciklini, fenitoin). Na kraju, skupina X obuhvaća lijekove za koje je dokazan jasan rizik za fetus i ne bi se trebali upotrebljavati u trudnoći (talidomid, isotretinoin). Ne postoje dokazi da su lokalni anestetici koji se rabe u stomatologiji štetni za

plod u ranoj trudnoći. Najbolje je rabiti minimalnu količinu anestetika koja će osigurati bezbolnost tijekom stomatološkoga zahvata. Bupivakain i mepivakain pripadaju kategoriji C po FDA klasifikaciji te, ako se primjenjuju, trebamo biti vrlo oprezni zbog toga što mogu uzrokovati fetalnu bradikardiju. Treba paziti i na preporučene doze vazokonstriktora zbog mogućnosti odljepljenja posteljice. Preporučena je koncentracija 1:200 000 (3).

Analgetik je izbora Paracetamol. Svrstan je u kategoriju B i nije povezan s teratogenim učincima. Da se pak izbjegne hepatotoksično djelovanje, ne bi se smjela prekoračiti doza od 4 g/dan. To je lijek izbora za liječenje blage do umjerene boli i snižavanje temperature. Aspirin i nesteroidni protuupalni lijekovi predstavljaju opasnost od postporođajnog krvarenja, kasnoga porođaja i konstrikcije ductusa arteriosusa (3).

Penicilin, eritromicin, cefalosporini prve i druge generacije, metronidazol i klindamicin smatraju se sigurnima za majku i dijete. Uporaba tetraciklina kontraindicirana je zbog pojave diskoloracije zubi, hipoplastične cakline, inhibicije koštanoga rasta i drugih skeletalnih abnormalnosti. Barbiturati i benzodiazepini pripadaju kategoriji D te se trebaju izbjegavati (3).

Najbolji položaj trudnice u stomatološkoj stolici bio bi poluuspravni položaj zbog opasnosti od hipoksije i hipotenzije, majčine i fetalne, nekada i sinkope, uslijed pritiska povećanoga uterusa na donju šuplju venu. Potrebno je pacijenticu poleći na lijevi bok kako bi se uterus podignuo sa šuplje vene (supine hypotensive syndrome) (52,3).

14. RASPRAVA

Kod kardiovaskularnih bolesti potrebno je odgoditi zahvat kod osoba s tlakom višim od 180/110 mmHg, nestabilnom anginom pectoris, osoba s A-V blokom III. stupnja, simptomatskim ventrikularnim aritmijama te supraventrikularnim aritmijama s nekontroliranom frekvencijom ventrikula.

Umjeren rizik od komplikacija imaju pacijenti sa stabilnom anginom pectoris te pacijenti kod kojih je od IM prošlo više od mjesec dana i klinički su stabilni. Kod njih je potrebno smanjiti stres, tretman odraditi što brže u jutarnjim terminima te izbjegavati uporabu antikolinergika. Količinu primijenjenoga adrenalina treba ograničiti na maksimalno 2 ampule s 1:100 000. Upotreba retrakcijskih končića s adrenalinom ne preporučuje se (2,6,8).

Antibiotska profilaksa indicirana je samo kod pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima (uključujući proteze postavljene transkateter tehnikom i homograft), umjetnim materijalima korištenim pri anuloplastici, preboljelim infektivnim endokarditisom, neliječenim kongenitalnim cijanotičnim malformacijama, kirurški liječenim malformacijama s razvojem rezidualnog šanta ili valvularne regurgitacije te pacijenti s transplantiranim srcem kod kojih je došlo do valvularne regurgitacije zbog strukturalne abnormalnosti zaliska, pacijenata s ugrađenim umjetnim kukom ako su na neki način imunosuprimirani, boluju od reumatoidnog artritisa, sistemskog lupusa, dijabetesa ovisnog o inzulinu, hemofilije, već preboljele infekcije umjetnog kuka te ako je od ugradnje istog prošlo manje od 2 godine. Opravdana je i kod djece starosti do 2 godine, kod svih pacijenata do 2 godine nakon splenektomije i kod splenektomiranih s drugom sistemskom bolesti zbog koje je uklanjanje slezene izvršeno (11,12,36).

Pacijenti s poremećajima krvarenja vrlo su rizična skupina. Općenito gledano, potrebno je savjetovati se s hematologom, koristiti mjere lokalne hemostaze, nakon zahvata promatrati pacijenta dok mu se ne formira ugrušak i prestane krvarenje, uputiti pacijenta da se obavezno javi u slučaju naknadnoga krvarenja, postoperativno izbjegavati uporabu NSAID, analgetik izbora je paracetamol, obaviti kontrolni pregled nakon 2 - 3 dana i procijeniti zacjeljivanje rane.

Ne postoji indikacija za modifikaciju ili prekid jednostruke ili dvostruke antiagregacijske terapije prije invazivnoga dentalnog zahvata zbog mogućih ozbiljnih tromboembolijskih posljedica (19).

Kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji vrijednost INR-a i opsežnost zahvata glavni su kriteriji za izvođenje stomatoloških zahvata. Za INR između 2.5 i 3.5, terapija treba biti prekinuta u slučaju opsežnijih oralnokirurških zahvata. Ako je INR veći od 3.5, terapiju obavezno treba prekinuti za sve zahvate. Nakon prekida terapije treba pričekati 3 - 5 dana da bi djelovanje kumarina prestalo i INR se snizio. Na dan zahvata INR treba biti manji od 2.0 kako bismo mogli normalno provesti sve oralnokirurške zahvate. Kod pacijenata s malignim bolestima bijelih krvnih stanica koji su u remisiji dopušteni su svi stomatološki zahvati. Osobe u uznapređovalomu stadiju kandidati su isključivo za hitne zahvate. Ukoliko je broj trombocita manji od $50\,000/\text{mm}^3$, indicirana je transfuzija. Ako je broj neutrofila manji od 1000, indicirana je antibiotska profilaksa (3).

Dužnost stomatologa pri svakom susretu s dijabetičarom je provjeriti je li pacijent uzeo adekvatnu terapiju te da li je dovoljno jeo. Ako je razina glukoze u krvi ispod 10 mmol/L nakon jela, pacijentu se pristupa kao zdravomu. U slučaju odontogene i oralne infekcije preporučeno je primijeniti agresivan i brz oblik terapije kako bi se što prije uklonio potencijalni rezervoar infekcije. Sistemski su kortikosteroidi kontraindicirani. Dijabetičari imaju vrlo osjetljivu sluznicu usne šupljine koja lako krvari i sklone su infekcijama pa se preporučuje pojačan oprez i nježnije manipuliranje (25).

Kod pacijenata s bolestima štitnjače bitan je podatak da je bolest adekvatno kontrolirana zbog opasnosti od razvoja tireotoksične krize, koju mogu precipitirati infekcija, slabo kontrolirana šećerna bolest, kirurški zahvat i trauma, i miksedomne kome zbog neliječene hipotireoze u kombinaciji s kirurškim zahvatom, akutnom infekcijom i depresorima SŽS-a. Uporaba je vazokonstriktora kontraindicirana (3).

Anamnestički podatak da je pacijent bio ili je na terapiji kortikosteroidima od iznimne je važnosti zbog opasnosti od adrenalne insuficijencije i neadekvatnoga odgovora na stres uzrokovan stomatološkim zahvatom. Rutinske stomatološke zahvate poželjno je obaviti u jutarnjim satima, unutar 2 sata od uzimanja redovne terapijske doze uz smanjenje stresa. Kod pacijenata koji uzimaju više od 20 mg hidrokortizola dnevno potrebna je konzultacija s internistom te dvostruka terapijska doza na dan zahvata. Za opsežnije zahvate, 100 mg hidrokortizola ordinira se preoperativno u obliku bolusa te postoperativno 50 mg svakih 8 sati tijekom 2 dana (3,39).

Kod autoimunih bolesti, imunodeficijencija i imunosuprimiranih pacijenata nužna je detaljna anamneza, kontrola laboratorijskih nalaza, konzultacija s nadležnim liječnikom i antibiotska profilaksa po potrebi.

Zbog veće sklonosti infekcijama, razvoja malignih bolesti i povećanoga rizika za produženo ili naknadno krvarenje, prije transplantacije organa preporučena je sanacija usne šupljine. Prva 3 mjeseca nakon transplantacije najveći je rizik od infekcije dok je 6 mjeseci nakon, uz orijentaciju o vrijednostima KKS-a i PV/INR-a, rizik od infekcije pri izvođenju zahvata prihvatljiv. Ako je potreban hitni stomatološki tretman u rizičnomu razdoblju, primjenjuje se antibiotska profilaksa uz konzultaciju s liječnikom.

Kod pacijenata sa sklerodermijom elektivni oralnokirurški zahvati su rutinski izvedivi prije nego što bolest zahvati usnice, čeljusti i temporomandibularne zglobove (3,36).

Što se tiče reakcija preosjetljivosti, za stomatologa je najvažnije da zna prepoznati ranu reakciju tipa I i poznaje protokol prave anafilaktičke reakcije. Najčešće se očituje na koži kao eritem i generalizirana urtikarija te respiratornim organima uz hipotenziju sve do šoka uslijed vaskularnoga kolapsa. Kod pojave reakcije na analgetike, antipiretike i antibiotike potreban je prekid terapije i desenzibilizacija antihistaminikom (37,38,39).

Preporuka za oralnokirurški zahvat kod pacijenata na hemodijalizi je da se izvodi u dane kada pacijent nije hepariniziran, dan nakon ili prije hemodijalize. U slučaju hitnoga zahvata indicirana je uporaba protamin-sulfata koji će blokirati antikoagulantni učinak heparina. Potrebno je obratiti pozornost na lijekove koji se eliminiraju bubrezima ili su nefrotoksični. Treba imati u vidu povećanu sklonost infekcijama i krvarenju pri kirurškoj obradi rane nakon vađenja zuba u smislu poduzimanja hemostatskih mjera (3,36).

Prije početka antiresorptivne terapije potrebno je učiniti inicijalni stomatološki pregled s detaljnom anamnezom te radiološki i klinički ocijeniti pacijentovo stanje. Ako je potrebno ekstrahirati zube, poželjno je odgoditi terapiju najmanje 3 tjedna da se postigne prihvatljivo mekotkivno cijeljenje. Kod visoko rizičnih pacijenata za razvoj MRONJ-a umjesto vađenja preporučuje se endodontski sanirati zub sa zaglađivanjem korijena i prekrivanjem cementom (43).

Prije provođenja radioterapije preporučuje se pregled, sanacija zubala te ekstrakcija zuba najmanje 21 dan prije početka radioterapije te do 3. mjeseca poslije zračenja. Rizik od osteoradionekroze značajno se povećava nakon kirurškoga zahvata na kosti koja je bila u polju zračenja. Stoga je bitno tempiranje zahvata, atraumatski pristup uz šivanje rane te obveznu perioperativnu antibiotsku terapiju. Potrebna je i izrada udlaga za zaštitu zubala u koje se apliciraju fluoridne otopine za prevenciju razvoja postradijacijskoga karijesa. Tijekom trajanja terapije preporučuje se ispiranje usne šupljine slanim otopinama do 10 puta dnevno i 0,2-postotnom otopinom klorheksidina 2 puta dnevno, te 1-postotnom fluoridnom otopinom 4 puta dnevno tijekom 5 minuta (36).

Za smanjivanje rizika od razvoja osteoradionekroze preporučuje se uporaba pentoxifilina 2 x 400 mg (perifernoga vazodilatatora) i tocoferola 1 x 1000 IU (vitamin E) tjedan dana prije ekstrakcije zuba do 8 tjedana nakon. Preporučuje se da se izrada totalnih proteza odgodi najmanje 6 mjeseci nakon završenoga zračenja i do 12 mjeseci nakon ekstrakcije zuba uz redovite kontrolne preglede svaka 3 - 4 mjeseca te eliminaciju svih oblika lokalne iritacije sluznice (50).

Kod pacijenata na kemoterapiji ili unutar 3 tjedna od završetka indicirani su samo hitni zahvati uz prethodan uvid u svježu krvnu sliku. Ako je broj bijelih krvnih stanica veći od $2000/\text{mm}^3$, a trombocita iznad $50\,000/\text{mm}^3$, nije potrebna primjena antibiotika za rutinski tretman. Ako su krvni parametri nižih vrijednosti, preporučuje se antibiotska zaštita 2 dana prije i 10 dana nakon zahvata uz ispiranje usne šupljine klorheksidinom (52).

Drugo tromjesečje trudnoće je najsigurnije za neinvazivne stomatološke zahvate. Poželjno je izbjegavati izlaganje rendgenskim zrakama, posebno u prvomu tromjesečju. Ne postoje dokazi da su lokalni anestetici koji se rabe u stomatologiji štetni za plod u ranoj trudnoći. Najbolje je rabiti minimalnu količinu anestetika koja će osigurati bezbolnost. Analgetik je izbora Paracetamol. Aspirin i nesteroidni protuupalni lijekovi su kontraindicirani. Penicilin, eritromicin, cefalosporini prve i druge generacije, metronidazol i klindamicin smatraju se sigurnima za majku i dijete (3,53).

15. ZAKLJUČAK

Pregledom dostupne literature o rizičnim pacijentima i oralnokirurškim zahvatima zaključeno je da su detaljna medicinska i stomatološka anamneza od presudne važnosti. Na temelju saznanja o pacijentovu općemu stanju u mogućnosti smo primijeniti odgovarajuće protokole. Reakcije variraju od blagih do životno ugrožavajućih, stoga je nužno da stomatolog bude upoznat s aktualnim medicinskim smjericama za potencijalno ugrožavajuće bolesti. Multidisciplinarni pristup glavni je uvjet za prikladan pristup pacijentovu stanju i stomatološkomu liječenju.

16. LITERATURA

1. Sixth report of the Joint National Committee on detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Int Med.* 1997;157:154-83.
2. Par M, Španović N, Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (prvi dio). *Sonda* 16. 2009;85-89.
3. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient.* 7th ed. St. Louis: Mosby; 2007. 716p
4. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia.* 4th ed. St Louis: Mosby; 1997. 380p.
5. Paaerusse R, Goulet JP, Turcotte JY. Contraindications to vasoconstrictors in dentistry: Part I. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;74:679-86.
6. Vrhovac B, Francetić I, Jakšić B, Labar B, Vucelić B. *Interna medicina.* 3.izd. Zagreb: Naklada Ljevak; 2003. 1720p.
7. Gallagher JJ. Cardiac arrhythmias. In: Wyngaarden JB, Smith LH, editors. *Cecil textbook of medicine.* ed 20. Philadelphia: WB Saunders; 1996. 2997p.
8. American Heart Association. ACC/AHA Guideline Update for Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery – Executive Summary. *JACC.* 2002; 39(3):542-53.
9. Miller CS, Leonelli FM, Latham E. Selective interference with pacemaker activity by electrical dental devices. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1998; 85:33-6.
10. Macan D, Čabov T, Šnjarić D, Perić B, Macan JŠ, Brajdić D. Antibiotic prophylaxis of infective endocarditis in stomatology: a survey of cardiologists. *Lijec vjes.* 2005; 127(3/4): 72-6.
11. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, Carabello BA, Erwin JP, Fleisher LA, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2017; 135(25):1159-95.
12. ADA. Antibiotic prophylaxis prior to dental procedures. *Oral Health Topics* 2017. [Internet] Available from: <http://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/antibiotic-prophylaxis> [cited: 2017 March 31st]
13. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a

- guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 2007;116:1736-54.
14. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From The American Heart Association. *Circulation*. 2007; 115:1- 17.
 15. Par M, Španović N, and Filipović-Zore I. Rizični pacijenti (drugi dio). *Sonda*. 2009; 69-70.
 16. Petrač D. *Interna medicina*. 1. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. 437p.
 17. Federici AB et al. Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease : effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia*.2000; 6(2): 71-7.
 18. Handin RI. Disorders of coagulation and thrombosis. In: Isselbacher KJ et al, editors. *Harisons principles of internal medicine*. ed 13. New York: McGraw-Hill; 1994:1804-8.
 19. Napenas JJ, Oost FC, DeGroot A, Loven B, Hong CH, Brennan MT et al. Review of postoperative bleeding risk in dental patients on antiplatelet therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2013;115(4):491-9.
 20. Bajkin BV, Urosevic IM, Stankov KM, Petrovic BB, Bajkin IA. Dental extractions and risk of bleeding in patients taking single and dual antiplatelet treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53(1):39-43.
 21. Aleksandrić S, Tomašević M, Dobrić M, Beleslin B, Tasić I. Antitrombocitna terapija u sekundarnoj prevenciji. *Srce i krvni sudovi*. 2011; 30(4):224-33.
 22. Kwon SU, Kim JS. Antithrombotic Therapy. *Front Neurol Neurosci*. 2016;40:141-51.
 23. Schafer Al. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol*.1995; 35(3): 209 -219.
 24. Scopp IW, Fredrics H. Dental extractions in patients undergoing anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1958; 11: 470-74.
 25. Puhar I. Stomatološki pacijent sa šećernom bolesti. *Sonda*. 2003; 5(8-9): 22-9.
 26. Obradović B, Cekić Arambašin A. Oralne manifestacije kod šećerne bolesti. *Acta Stomatol Croat*. 1991 ; 25: 59-63.
 27. Tervonen T, Knuttila M. Relation of diabetes control to periodontal pocketing and alveolar bone level. *Oral surg* .1986 ; 61:346-49.

28. Grinspan D et al. Lichen ruber planus dela muqueuse buccale et son association a un diabete. *Bull. Soc. Fr. Dermatol. Syph.* 1966; 73:898-908.
29. Bačić M, Granić M. Uloga šećerne bolesti u patogenezi parodontnih bolesti. *Acta Stomatol. Croat.* 1986; 20:71-83.
30. Dobrenić M, Nikšić D. Uloga rezistencije oralne sluznice dijabetičara pri konstrukciji protetskih nadomjestaka u stomatologiji. 1971. Dokumenti.
31. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Zorić Č, Bićanić N. Emergencies in endocrinology. *Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis*, 2013 ; 49(4): 391-404.
32. Goldberg PA, Inzucchi SE. Critical issues in endocrinology. *Clin Chest Med.* 2003;24:583–606.
33. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990; 48: 179-87.
34. Gibson N, Ferguson JW. Steroid cover for dental patients on long-term steroid medication: proposed clinical guidelines based upon a critical review of the literature. *Br Dent J.* 2004; 197(11), 681-5.
35. Prskalo M. Očuvanje oralnog zdravlja u pacijenata liječenih transplantacijom matičnih stanica [dissertation]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2015. 32p.
36. Scully C. Scully's medical problems in dentistry. 7th ed. [place unknown]: Churchill Livingstone ;2014. 832p
37. Linčir I. Nepoželjna djelovanja lijekova koji se koriste u stomatološkoj praksi (I). *Acta stomatol Croat.* 1987 ; 21(1): 65-70.
38. Gabrić D, Vučićević Boras V, Filipović Zore I, Katanec D, Šutej I. Local anesthesia in dentistry. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada ; 2015. 214p.
39. Bodnar DC et al. Dental management of patients with allergic manifestations. *Acta Medica Transilvanica.* 2013; 18(3) 379p.
40. Fonseca MA. Dental care of the pediatric patient with splenic dysfunction. *Pediatr Dent.* 2002; 24:57-63.
41. Sollecito TP et al. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints. *J Am Dent Assoc.* 2015;146(1):11-6.
42. American Academy of Orthopaedic Surgeons, American Dental Association. Prevention of orthopaedic implant infection in patients undergoing dental procedures. Evidence-based guideline and evidence report. *J Am Acad Orthop Surg.* 2013;21: 180-89.

43. 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.
44. Carstos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate Use and the Risk of Adverse Jaw Outcomes:A Medical Claims Study of 714 217 People. *JADA.*2008; 139:23-30.
45. Sanchis JM, Bagán JV, Murillo J, Díaz JM, Asensio L. Risk of developing BRONJ among patients exposed to intravenous bisphosphonates following tooth extraction. *Quintessence Int.* 2014;45(9):769-77.
46. 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.
47. Walker NP et al. Impact of radiotherapy dose on dentition breakdown in head and neck cancer patients. *Pract Radiat Oncol.* 2011;1(3):142-8.
48. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.* 2006;7 :175-83.
49. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 40(3):229-43.
50. Chambrone L et al. Dental implants installed in irradiated jaws: a systematic review. *J Dent Res.* 2013 ;92(12):119-30.
51. Lopez BC et al. Dental treatment considerations in the chemotherapy patient. *J Clin Exp Dent.* 2011;3(1): 31-42.
52. Bennett JD , Rosenberg MB. *Medical emergency in dentistry*, 1st ed.[place unknown] : Saunders; 2002. 510p.
53. Greenberg MS, Glick M. *Burketova Oralna medicina, dijagnoza i liječenje*. 10.izd. Zagreb : Medicinska naklada; 2006. 658p.

17. ŽIVOTOPIS

Dina Šimunović rođena je 22.03.1993. u Korčuli. Osnovnu školu i opću gimnaziju Marka Marulića završava u Splitu.

Studij Dentalne medicine Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2011. godine. Za vrijeme studija sudjeluje u organizaciji projekta „Dentakl“ za koji je, s kolegama, nagrađena Posebnom Rektorovom nagradom za akademsku godinu 2014./15. Volonterski je sudjelovala u Projektu za promociju oralnog zdravlja slijepih i slabovidnih osoba i pjevačkom zboru stomatološkog fakulteta Z(u)bor. Radila je kao promotorica za Curaprox.