

# Oralno kirurški zahvati kod pacijenta na kemo- i radioterapiji

---

**Guštin, Katarina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:127:246859>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-05-19**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Katarina Guštin

# **ORALNO KIRURŠKI ZAHVATI KOD PACIJENTA NA KEMO- I RADIOTERAPIJI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

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

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Granić, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Ivana Lukšić Šegina, mag.educ. philol. croat.

Lektor engleskog jezika: Tomislav Mravunac, mag. educ. philol. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. doc. dr. sc. Marko Granić
2. izv. prof. dr. sc. Nikša Dulčić
3. doc. dr. sc. Božana Lončar Brzak

Datum obrane rada: 10. 07. 2019.

Rad sadrži: 27 stranica

3 tablice

CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **Zahvala**

Zahvaljujem se svom mentoru doc. dr. sc. Marku Graniću na pomoći i nesebičnom dijeljenju znanja tijekom studiranja i izrade diplomskog rada.

Nadasve, zahvaljujem se svojim dragim roditeljima koji su mi kroz cijeli život najveća podrška i potpora u svemu. Hvala mom suprugu Lovri na bezuvjetnoj ljubavi, strpljenju i podršci. Bez vas ne bih bila to što jesam!

## **Oralno kirurški zahvati kod pacijenta na kemo- i radioterapiji**

### **Sažetak**

Onkološkim pacijentima kojima je dijagnosticirana maligna bolest često se uz kiruršku terapiju određuje i kemoterapija i/ili radioterapija. Vrlo je česta pojava da se takvi pacijenti jave u ordinaciju dentalne medicine za vrijeme trajanja onkološke terapije ili nedovoljno rano da bi se mogli obaviti svi potrebni dentalni zahvati prije početka same terapije. Idealno je pacijenta u terapiju uvesti sa saniranom i pripremljenom usnom šupljinom i otkloniti sva potencijalna mjesta infekcije zbog komplikacija koje se mogu javiti radi narušenog imunološkog sustava i drugih obrambenih mehanizama koji mogu pogoršati već ionako loše pacijentovo stanje. Pacijenta treba upoznati s nuspojavama liječenja te mu objasniti kako ih prevenirati i kako se lakše nositi s njima. Naglasak je na važnosti održavanja oralne higijene, redovitim kontrolama, pridržavanju uputa i svim mogućim negativnim posljedicama koje se mogu dogoditi ako se pacijenti ne pridržavaju uputa. Cilj je educirati pacijente, ali i liječnike raznih specijalnosti o važnosti ranog javljanja pacijenta u ordinaciju dentalne medicine i motivirati ih u tom smjeru kako bi se neželjene posljedice svele na minimum.

### **Ključne riječi:**

maligna bolest, zračenje, kemoterapija, kirurška terapija, dentalni zahvati, infekcija, nuspojave, oralna higijena.

## **Oral surgical procedures in patient undergoing chemotherapy and radiotherapy**

### **Summary**

Patients diagnosed with a malignant disease often undergo radiotherapy or chemotherapy after surgery. It is very common for these patients to come to a dental clinic while undergoing oncological therapy, or come too late to carry out all the required dental procedures before starting therapy. Ideally, the patient should commence therapy with a sanitized and prepared oral cavity with all potential places of infection eliminated. This is done in order to prevent complications that might occur due to immunodeficiency and other defence mechanisms, which could exacerbate an already weakened patient's condition. The patient should be acquainted with the side effects of treatment and explained how to prevent them and how to cope with them successfully. Emphasis should be given on the importance of maintaining oral hygiene, having regular check-ups, following instructions and all possible negative consequences that may occur if these instructions are not followed. In order to minimize unwanted consequences, it is of utmost importance to properly educate and motivate both patients and different medical specialists.

### **Keywords:**

Malignant disease, radiation, chemotherapy, surgical therapy, dental procedures, infections, side effects, oral hygiene.

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ORALNO KIRURŠKI ZAHVATI KOD PACIJENTA NA KEMO- I RADIOTERAPIJI .....	4
2.1. Vrste malignih tumora .....	5
2.1.1. Maligni tumor dojke .....	5
2.1.2. Kolorektalni karcinom .....	5
2.1.3. Maligni tumor pluća .....	6
2.1.4. Maligni tumor prostate .....	6
2.1.5. Karcinom usne šupljine .....	6
2.2. Liječenje malignih tumora .....	7
2.2.1. Radioterapija .....	7
2.2.2. Brahiterapija .....	8
2.2.3. Kemoterapija .....	8
2.3. Nuspojave .....	9
2.3.1. Nuspojave radioterapije .....	9
2.3.1.1. Oralni mukozitis .....	10
2.3.1.2. Gubitak okusa .....	10
2.3.1.3. Suhoća usta .....	10
2.3.1.4. Radijacijski karijes .....	11
2.3.1.5. Trizmus .....	11
2.3.1.6. Osteoradionekroza .....	11
2.3.2. Nuspojave kemoterapije .....	12
2.4. Preporučeni protokol za zahvate u dentalnoj medicini .....	13
2.4.1. Zahvati prije početka kemo- i/ili radioterapije .....	13
2.4.2. Zahvati u tijeku kemo- i/ili radioterapije .....	14
2.4.3. Zahvati nakon kemo- i/ili radioterapije .....	15
3. RASPRAVA .....	19
4. ZAKLJUČAK .....	21
5. LITERATURA .....	23
6. ŽIVOTOPIS .....	26

## **Popis skraćenica**

BRCA 1 – BRest CAncer 1, gen

BRCA 2 – BRest CAncer 2, gen

Bcl-2 – B-cell limphoma 2, gen

CT – kompjutorizirana tomografija

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

Gy – Gray, mjerna jedinica za apsorbiranu dozu zračenja

HBO – hiperbarična oksigenacija

IMRT – intense modulated radiotherapy

MR – magnetska rezonanca

ORN – osteoradionekroza

PSA – prostata specifični anigen

Ppm – parts per milion

UZV – ultrazvuk



## 1. UVOD

Tumor je stanje karakterizirano nekontroliranom proliferacijom neoplastičnih stanica koje nastaju mutacijama gena, kromosomskim aberacijama, prekomjernim ili nedovoljnim ekspresijama određenih faktora (onkogeni, tumor supresorskih gena). Zajednički, oni dovode do nekontrolirane proliferacije neoplastične stanice, posljedičnog širenja tumora i razaranja tkiva domaćina. Imunosupresija pozitivno utječe na razvoj tumorskog tkiva zbog manjka obrambenih stanica i slabije sposobnosti organizma da se obrani od običnih infekcija pa tako i samih neoplastičnih stanica. Prema nedavnoj statistici najzastupljeniji tumori kod muškaraca su tumor prostate, pluća i kolorektalni karcinom, dok su kod žena nešto češći tumori dojke (Tablica 1.) (1). Klinički znakovi ovise o organskom sustavu koji je zahvaćen i o samom stadiju bolesti, a mogu uključivati parestezije, bolove, promjenu funkcije pa sve do onih manje specifičnih poput povećanih okolnih limfnih čvorova, postojanje izrasline ili promjenu boje zbog tumorske neovaskularizacije.

Tablica 1. Prevalencija tumora prema spolu.

<b>Muškarci</b>	<b>%</b>	<b>Žene</b>	<b>%</b>
Prostata	33	Dojka	31
Pluća i bronhi	13	Pluća i bronhi	12
Kolon i rektum	10	Kolon i rektum	11
Mokraćni mjehur	6	Maternica	6
Melanom	5	Non-Hodkin limfom	4
Non-Hodkin limfom	4	Melanom	4
Bubreg	3	Štitnjača	3
Usna šupljina i ždrijelo	3	Jajnici	3
Leukemija	3	Mokraćni mjehur	2
Gušterača	2	Gušterača	2

Tumori se označavaju TNM sustavom klasifikacije prema kojem slovo T označava veličinu tumora, slovo N zahvaćenost limfnih čvorova (nodusa), a slovo M postojanje udaljenih metastaza (Tablica 2.) (2). Većina tumora dijeli se u četiri stadija. Stadij I ograničen je na primarno sjelo tumora (T, tumor). Stadij II širi se na okolno područje. Stadij III je proširen izvan regionalnog područja i često uključuje limfne čvorove (N, nodus). Stadij IV označava tumor koji je široko rasprostranjen, često s udaljenim metastazama (M) (Tablica 3.) (2).

Tablica 2. Internacionalni TNM sustav klasifikacije.

	Primarni tumor (T)	Regionalni limfni čvorovi (N)	Udaljene metastaze (M)
0	Nema	Nisu zahvaćeni	Nema
1	Promjera $\leq 2$ cm	Singularni ipsilateralni čvor $\leq 3$ cm	Postoji
2	Promjera 2 – 4 cm	Singularni homolateralni/ kontralateralni/ bilateralni čvor 3 – 6 cm ili multipli homolateralni $\leq 6$ cm	
3	Promjera $> 4$ cm	Singularni/multipli homolateralni $> 6$ cm ili bilateralni	
4	Invazija u okolne strukture		

Tablica 3. Stadiji tumora.

I	T1 N0 M0
II	T2 N0 M0
III	T3 N0 M0 / T1-T3 N1 M0
IV	T4 N0 M0 / T4 N1 M0 / T1-T4 N2-N3 M0 / T1-T4 N0-N3 M1

Liječenje tumora sastoji se od uklanjanja brzoproliferativnih tumorskih stanica sa što manjim štetnim učinkom na okolno zdravo tkivo. Na odabir zahvata utječe stadij tumora, blizina određenih anatomskih struktura, ali isto tako i stanje pacijenta. Mogućnosti terapijskog liječenja uključuju kirurško liječenje, zasebno ili u kombinaciji s kemo- ili radioterapijom, zračenje (često doze više od 50 Graya), aplikacija kemoterapeutskog sredstva i prema potrebi transplantacija koštane srži (3).

Svrha rada je opisati najčešće maligne bolesti, prikazati terapijske mogućnosti s naglaskom na kemoterapiju i radioterapiju, njihove neželjene učinke i objasniti preporučeni protokol za zahvate u dentalnoj medicini prije, za vrijeme i nakon zračenja i kemoterapije.

## **2. ORALNO KIRURŠKI ZAHVATI KOD PACIJENTA NA KEMO- I RADIOTERAPIJI**

## **2.1. Vrste malignih tumora**

### **2.1.1. Maligni tumor dojke**

Najčešći maligni tumor u žena je karcinom dojke. Incidencija tumora raste s godinama, a pridonose mu rana menarha, kasna menopauza, pozitivna obiteljska anamneza i učestaliji je kod nerotkinja. Nastaje mutacijama BRCA1 i BRCA2 gena, ali i bcl-2, p53, c-myc, c-myb koji kontroliraju stanični ciklus. Rani simptom tumora je najčešće kvržica na dojci sa ili bez iscjetka iz bradavice ili promjene na koži dojke, a moguća je i pojava povećanog limfnog čvora na aksili ako je došlo do njegove diseminacije. Dijagnostika uključuje UZV, biopsiju širokom iglom pod kontrolom UZV, mamografiju, laboratorijska testiranja, CT i MR. U kasnijim fazama bolesti, pojavnost metastaza učestala je s tendencijom širenja u regionalne limfne čvorove, kost, pluća i jetru. Liječenje tumora ovisi o stupnju bolesti i uključuje kirurški zahvat (lumpektomiju ili mastektomiju) u kombinaciji s radio- ili kemoterapijom. Radioterapija reducira i uništava tumorske stanice djelujući na tumorsku DNA, dok je kemoterapija učinkovita na brzorastuće tumore jer djeluju na sintezu DNA i tumorskih proteina. Kemoterapija se dijeli se na hormonalnu, alkilirajuću, upotrebu antimetaboličkih sredstava i inhibitora mitoze.

Preventivni pregledi su nužni te se preporučuju redoviti mjesečni samopregledi, profesionalni pregledi svake tri godine kod žena od 20 do 29 godina, dok se u dobi od 40 i više godina preporuča pregled mamografijom jednom godišnje. Postoji li pozitivna obiteljska anamneza, pregledi bi trebali biti i češći.

### **2.1.2. Kolorektalni karcinom**

Maligni tumor tankog ili debelog crijeva je drugi po učestalosti, pogađa jednako oba spola s češćim pojavama nakon 50 godine života. Najčešći kolorektalni karcinom je adenokarcinom kojem pridonose okolišni čimbenici i genetske abnormalnosti (nasljedna polipoza i druge). Od okolišnih čimbenika najvažniji su pušenje, visok unos masti i manjak unosa vlakana, nitrati u prehrani, stres i drugi. Simptomi uključuju opstipaciju, abdominalnu bol, krv u stolici i brojne druge. Dijagnostičke metode obuhvaćaju kolonoskopiju s biopsijom, CT, MR ili endoskopski UZV. Liječenje je kirurško sa ili bez kemo- ili radioterapije. Ukoliko je zahvaćeno zadnjih 5 cm kolona, preporuka je operativno formiranje stome.

Preventivni pregledi uključuju testiranje stolice na krvarenje i digitalni rektalni pregled jednom godišnje kod ljudi starijih od 50 godina te kolonoskopiju svakih 5 do 10 godina.

### **2.1.3. Maligni tumor pluća**

Maligni tumor pluća danas je vodeći tumor po smrtnosti. Etiološki čimbenici koji pridonose pojavi tumora su pušenje, obiteljska anamneza, mutacije tumor supresor gena p53, prekomjerna ekspresija onkogeni (K-RAS, myc), profesionalno izlaganje azbestu, arsenu i drugima. Simptomi se pojavljuju u uznapredovaloj fazi zbog čega se otkriva kad je već u podmaklom stadiju i s brojnim metastazama (u mozgu, kosti, jetri ili nadbubrežnoj žlijezdi). Najčešći je simptom kronični kašalj, promuklost, dispneja i bol u prsima. Napredovanjem bolesti javlja se kronični umor, gubitak težine i opća slabost. Dijagnostika uključuje bronhoskopiju, biopsiju, MR, CT, a terapija je najčešće kirurška. Zračenje i kemoterapija mogu biti u kombinaciji s kirurškim zahvatom ili samostalni ako se radi o palijativnom liječenju uznapredovale bolesti.

### **2.1.4. Maligni tumor prostate**

Tumor prostate je najčešći tumor kod muškaraca. Najčešća je vrsta adenokarcinom koji uzrokuje bolno mokrenje, smanjeni mlaz mokraće i posljedično učestale infekcije donjih mokraćnih puteva. Metode koje pomažu pri dijagnosticiranju su digitalni rektalni test, ukupni (4 – 10 ng/ml) i slobodni PSA (<10% upućuje na tumor), endorektalni UZV i MR. Karcinom prostate hematogeno (širenje putem krvi) metastazira u kost (zdjelicu, podkoljenicu, kralježnicu), a limfogeno (širenje putem limfe) u zdjeličnu regiju. Terapija tumora uključuje kirurško uklanjanje prostate sa ili bez kemo- i radioterapije.

### **2.1.5. Karcinom usne šupljine**

Na karcinom usne šupljine otpada 3% svih malignih tumora. Najčešće se radi o planocelularnom karcinomu koji pokazuje veću učestalost javljanja nakon 45. godine. U rizične čimbenike ubraja se sinergija pušenja i alkohola, imunodeficijencije, manjak vitamina u prehrani, dugotrajne mehaničke iritacije i bolesti jetre. Kombinacija alkohola i pušenja svakako predstavlja veći rizik jer alkohol povećava propusnost za sastojke duhanskog dima. Tumor u početku ne daje nikakve simptome i vrlo često ostaje nezamjećen od strane pacijenta, a vrlo često i stomatologa. Najčešće počinje kao eritroplakija, odnosno crvena baršunasta, oštroograničena promjena, leukoplakija tj. bijela hiperkeratotična naslaga koja se

ne može sastrugati ili njihova kombinacija, odnosno leukoeritroplakija. Navedene promjene perzistiraju duže od dva tjedna, ulceriraju i ne reagiraju ni na kakvu terapiju. Ta tri entiteta predstavljaju morfološke pojmove i njihova dijagnoza se postavlja na temelju isključenja svih ostalih bolesti koje se mogu slično manifestirati (lihen ruber, lihenoidna reakcija, gljivična infekcija i brojne druge). Tek u uznapredovalom stadiju daje simptome otežanog govora, gutanja, neugodnog mirisa, krvarenja, resorpcije kosti ili korijenova zuba. Najčešće se javlja na području jezične potkove, nekeratiniziranog područja koje uključuje dno usne šupljine, ventralnu stranu jezika i njegove rubove, retromolarno područje i nepčane lukove. Dijagnostika se sastoji u kliničkom pregledu, patohistološkom nalazu promjene, CT ili MR, a terapija je kirurška i po potrebi u kombinaciji sa zračenjem i kemoterapijom. Moguća je zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova, no udaljene metastaze su rijetke. Osim planocelularnog karcinoma u usnoj se šupljini mogu vidjeti i drugi tumori poput limfoma, Kaposijeva sarkoma, melanoma, mukoepidermoidnih tumora, adenokarcinoma, metastatskih i drugih tumora pa je obavezan pregled cijele usne šupljine kako bi se na vrijeme otkrile navedene patološke promjene.

## **2.2. Liječenje malignih tumora**

### **2.2.1. Radioterapija**

Radioterapija je jedna od metoda u liječenju malignih bolesti. Koristi ionizirajuće zračenje tj. elektromagnetne valove ili snopove čestica (elektrona i protona) koji prenose veliku količinu energije i na taj način oštećuju genetski materijal stanice, prekida se njezino umnažanje te ona odumire. Zračenje djeluje na sve brzoproliferirajuće stanice što znači da ubija tumorske i sve ostale stanice s ubrzanim dijeljenjem. Radioterapija se može koristiti s ciljem da se postigne izlječenje te se može koristiti samostalno ili u kombinaciji s kemoterapijom. Može se koristiti i s kirurškim liječenjem najčešće u slučajevima kada postoji zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova ili postoji opasnost od metastaza. Kada se koristi u kombinaciji s kirurškim liječenjem, može se davati prije i/ili poslije operacije. Tada se najčešće daju manje doze od 1 do 2 Gy jednom ili dva puta dnevno kroz 3 do 7 tjedana. Isto tako, može se koristiti i u palijativne svrhe kod inoperabilnih tumora. Takvom vrstom terapije nastoji se produžiti životni vijek pacijenta, usporiti napredovanje tumora i ublažiti simptome. Kada se koristi u takve svrhe, daju se veće doze kako bi se postigao što veći efekt u što kraćem vremenu.

Pozicija tumora također određuje vrstu zračenja koje se koristi pa se tako za tumore koji su smješteni dublje u tkivu koristi elektromagnetno zračenje. Nalazi li se tumor površnije, koriste se snopovi protona ili elektrona koji imaju manju dozu energije kako bi se smanjili negativni učinci na zdravo tkivo. Tumor se zrači većom dozom energije (70 Gy ili više), dok se regionalni limfni čvorovi tretiraju nižom dozom u vidu prevencije metastaza. Zračenje se može dati u pojedinačnim frakcijama od 1.8 do 2 Gy dnevno kroz period od 6 tjedana, izmijenjenim frakcijama, hiperfrakcioniranom zračenju gdje se doza od 1.2 Gy daje dva puta dnevno kroz 7 tjedana ili akcelerirana frakcija gdje se zadnjih 12 dana dodaje, na uobičajenu dozu, još 1.5 Gy dnevno. Valja naglasiti kako se povećavanjem doze i skraćivanjem perioda bez zračenja onemogućuje popravak zdravih, brzodijelećih stanica domaćina, za koje se smatra da im je potrebno otprilike 6 sati da bi popravili oštećenu DNA, dok tumorske stanice takve mehanizme ne posjeduju. Zato treba koristiti onu dozu i u onim intervalima koji imaju najveći željeni učinak na tumorsko tkivo i najmanji mogući štetni učinak na zdravo tkivo, što je ponekad teško procijeniti. U novije vrijeme počela se koristiti IMRT radioterapija (Intense modulated radiotherapy) koja na temelju kompjuterski dizajnirane trodimenzionalne slike omogućuje točno prilagođavanje veće doze zračenja na primarno sjelo tumora, dok je okolno zdravo tkivo manje pogođeno.

### **2.2.2. Brahiterapija**

Brahiterapija je vrsta radioterapije u kojoj se izvor zračenja postavlja u neposrednu blizinu tumora ili ako je moguće, u sam tumor. U tu svrhu koriste se različiti umetci poput žica, balona, igala i brojnih drugih koji otpuštaju radioaktivne izotope, najčešće iridij i ostaju u pacijentu neko vrijeme ili doživotno. Takva vrsta terapije omogućuje primjenu veće doze zračenja na koncentriranom području i time je negativni učinak na okolno tkivo minimalan u odnosu na vanjsko zračenje. Brahiterapija se može koristiti samostalno, ako se radi o tumoru koji je zahvatio malo područje i nije došlo do diseminacije, ili u kombinaciji s drugim metodama, vrlo često kao dodatno, pojačano zračenje nakon inicijalnog vanjskog zračenja kako bi se postigao što bolji učinak.

### **2.2.3. Kemoterapija**

Kemoterapija označava upotrebu raznih lijekova koji djeluju na način da uništavaju tumorske stanice koje imaju velik potencijal dijeljenja. Kemoterapeutici djeluju na tumorsku DNA, potičući odumiranje tumorske stanice kako bi se uništilo ili reduciralo tumorsko tkivo.



Nedostatak kemoterapije je nespecifičnost lijekova na razlikovanje tumorskih i zdravih stanica, pa su zbog toga pogođene sve brzoproliferativne stanice poput stanica koštane srži, kose, sluznice probavnog sustava i spolnih stanica. Kemoterapijska sredstva koriste se prije, za vrijeme ili nakon radioterapije. Važno je prije svake nove doze napraviti krvnu sliku o broju krvnih stanica, da se prilikom nove aplikacije ne ugrožava zdravlje pacijenta. Najčešće korišteni lijekovi jesu cisplatin, 5-fluorouracil i metotreksat. Mogu se davati intravenski ili peroralno i moguće su kombinacije više lijekova ovisno o tome kakav se učinak želi postići. Normalno se daju u kraćim ili dužim vremenskim intervalima, s kraćim ili dužim prekidima, ovisno o prirodi tumora.

### **2.3. Nuspojave**

Svako terapijsko sredstvo ili postupak ima željene i neželjene efekte. Od izuzetne je važnosti dobiti maksimalni željeni učinak, a minimalni neželjeni što je vrlo teško jer ni kemoterapijska sredstva, a ni zračenje nemaju moć razlučiti što je zdravo, a što patološko. Zbog toga se redovito prije svake sljedeće doze rade laboratorijski testovi koji nam pokazuju kakvo je stanje organizma i postoji li opasnost za pacijenta ako se primijeni nova doza. Daju se i različiti preparati koji ublažavaju neizbježne simptome zračenja kako bi se poboljšala kvaliteta pacijentova života te izbjegla potreba za prekidanjem ili odgađanjem terapije što tumorskim stanicama daje prostor i vrijeme za umnožavanje.

#### **2.3.1. Nuspojave radioterapije**

Gotovo svi pacijenti zračeni u području glave i vrata razviti će neku od komplikacija u usnoj šupljini (4). Njihov intenzitet ovisiti će o lokalizaciji i volumenu ozračenog tkiva, ukupnoj dozi zračenja, veličini i broju frakcija, dobi pacijenta, njegovom općem zdravstvenom stanju i dodatnoj primjeni kemoterapije (5). Nuspojave dijelimo na akutne i kronične. Akutne odnosno rane nuspojave počinju već za vrijeme terapije i završavaju od 4 do 6 tjedana po njezinom završetku, najčešće su reverzibilne te uključuju oralni mukozitis, gubitak okusa i suhoću usta. Kasne odnosno kronične nuspojave javljaju se nekoliko tjedana, mjeseci ili godina nakon završetka zračenja, a u njih spadaju radijacijski karijes, osteoradionekroza i trizmus.

### **2.3.1.1. Oralni mukozitis**

Oralni mukozitis ubraja se u najčešće nuspojave. Javlja se zbog toga što zračenje djeluje na sve stanice koje se brzo dijele, a uključuju i bazalne stanice epitela sluznice. Može nastati već krajem prvog tjedna terapije. Riječ je o ulceroznoj upali koja itekako utječe na kvalitetu bolesnikova života, uzrokuje bol i potencijalno je mjesto za razvoj infekcije jer je površina oštećena i nema fiziološke barijere koja bi onemogućila ulaz patogenima. Rani klinički znak mukozitisa je zamućeni, bjelkasti izgled sluznice koji se pojavljuje na kraju prvog tjedna terapije. U trećem tjednu nastaju ulceracije prekrivene fibrinskim pseudomembranama koje se mogu sekundarno inficirati. Simptomi mukozitisa prisutni su čitavo vrijeme zračenja i najizraženiji su na njegovom kraju, a uključuju jaku bol, disfagiju, otežano hranjenje te poteškoće u govoru i svakodnevnom funkcioniranju. U nekih bolesnika simptomi su toliko intenzivni da je potrebno uvesti parenteralnu prehranu dok je u drugih potrebno prekinuti terapiju (4, 5).

Prema Svjetskoj zdravstvenoj (6) organizaciji mukozitis se klasificira u 4 stupnja:

- eritem
- eritem s ulceracijama gdje je moguće jesti krutu hranu
- eritem s ulceracijama gdje nije moguće jesti krutu hranu
- potrebna je parenteralna prehrana.

Oralni mukozitis nestaje otprilike tri tjedna nakon završetka terapije. Terapija je isključivo simptomatska i u tu se svrhu koriste preparati poput Gelclaira koji djeluju kao ovlaživač i ublažavaju simptome. Neizbježna je i pravovaljana oralna higijena koja smanjuje broj patogena u usnoj šupljini.

### **2.3.1.2. Gubitak okusa**

Gubitak okusa najčešće je reverzibilna pojava i nastaje zbog osjetljivosti okusnih pupoljaka na ionizacijsko zračenje. Liječenje nije potrebno jer se okus povratu unutar godine dana.

### **2.3.1.3. Suhoća usta**

Pri zračenju glave i vrata koristi se doza od otprilike 70 Gy. Ta je doza dovoljna da uništi stanice žlijezda slinovnica. Najosjetljivije su serozne žlijezde pa osim što pacijent primijeti suhoću, žali se i na gustu mukoznu slinu koja je produkt mukoznih žlijezda na koje zračenje

djeluje tek kasnije. Najčešća je dugotrajna posljedica zračenja glave i vrata i razvija se u 94 do 100 % pacijenata (4). U kojem će se opsegu javiti, ovisi o dozi i polju zračenja. Zbog smanjene količine sline i manjka bikarbonatnih iona, smanjuje se pH pa se nastanjuju acidogene bakterije i *Candida* spp. koje mogu preživljavati u takvim uvjetima. Povećava se rizik za nastanak infekcija, karijesa i parodontne bolesti zbog nedostatka sline koja otplavljuje mikroorganizme. Smanjen je i broj protutijela i posljedično mogućnost obrane od patogena. Zbog suhoće usta lakše dolazi do karijesa koji puno brže može progredirati do pulpe. I ovdje je od izuzetne važnosti dobra oralna higijena kako bi se rizik infekcije smanjio na minimum.

#### **2.3.1.4. Radijacijski karijes**

Radijacijski karijes javlja se kao posljedica suhoće usta i pojave acidogenih bakterija, ali i loše oralne higijene. Zbog toga se pacijentima koji se pripremaju za takvu vrstu terapije uvodi obavezna fluoridacija gelom u različitim udlagama na dnevnoj bazi preparatima koji posjeduju iznimno veliku koncentraciju fluora (12 500 ppm). Fluor se ugrađuje u kristalnu rešetku hidroksiapatita umjesto hidroksilnih iona te nastaje fluorapatit koji je otporniji na demineralizacijske procese. Radijacijski karijes najčešće prvo zahvati cervikalne dijelove frontalnih zubi te brzo dovede do njihovog popadanja bez da pacijent osjeti ikakvu bol.

#### **2.3.1.5. Trismus**

Trismus se razvija zbog fibroze žvačnih mišića uzrokovane zračenjem. I u ovom su slučaju od posebnog značaja doza i polje zračenja. Javlja se tri do šest mjeseci nakon prestanka terapije. Simptomi su otežano otvaranje usta, govor, hranjenje i drugi. Preporuka je pacijentu ordinirati vježbe od samog početka terapije te nakon završetka još barem šest mjeseci kako bi se spriječila ili barem ublažila njegova pojava.

#### **2.3.1.6. Osteoradionekroza**

Osteoradionekroza (ORN) je ishemična nekroza kosti uzrokovana zračenjem i najozbiljnija je komplikacija radioterapije (5). Javlja se u 8.2 % pacijenata zračenih u području glave i vrata (7). Nastaje oštećenje endotela krvnih žila slobodnim radikalima zračenja i začepljenje žila što dalje uzrokuje hipoksiju i ishemiju tkiva koje opskrbljuju te žile. Osteoblasti su osjetljiviji na djelovanje zračenja od osteoklasta zbog čega je narušena i poremećena remodelacija s pomakom na stranu osteolize. Najčešće nastaje nakon kirurških intervencija, neadekvatnim protetskim radovima, ali može se razviti i spontano (8). Rizik je nedvojbeno veći ako su doza

i polje zračenja bili veći, ali i nepodesne pacijentove navike poput pušenja, alkohola, nekontroliranog dijabetesa i brojnih drugih bitno utječu na pojavnost. Potrebno je objasniti pacijentu važnost dobre oralne higijene koja će smanjiti pojavu upale. Češće zahvaća donju čeljust zbog slabije vaskularizacije za razliku od dobro prokrvljene spongioze u gornjoj čeljusti. Klinički se očituje kao bolno područje eksponirane, nekrotične kosti unutar ozračenog područja. U uznapredovalom stadiju može doći do stvaranja kožne fistule i/ili patološke frakture čeljusti (8).

### **2.3.2. Nuspojave kemoterapije**

Kemoterapijska sredstva kao ni zračenje nemaju mogućnost razlikovanja patološkog od zdravog što dovodi do niza posljedica. Najosjetljivije su stanice s ubrzanim dijeljenjem što dovodi do gubitka kose, suhoće usta zbog utjecaja na žlijezde slinovnice te rana u području usne šupljine i cijelog probavnog sustava zbog djelovanja na mukozne stanice. Pacijenti često izgube na masi i osjete gubitak apetita. Osim toga, dolazi do pogoršanja krvne slike zbog utjecaja na koštanu srž što dovodi do anemije, trombocitopenije i sklonosti krvarenju koje se očituje epistaksama, petehijama i ekhimoza po koži i sluznicama te sporog zacjeljivanja rana. Nije rijetkost da pacijenti završe i na transfuziji. Također postoji sklonost različitim infekcijama zbog imunodeficijencije. Vrlo se često radi o oportunističkim infekcijama tj. organizmima koji su i inače prisutni u našem organizmu, ali promjenom uvjeta i padom imunološkog sustava postaju patogeni i uzrokuju infekcije. Vrlo je česta pojava umora i depresije koju nikako ne treba zanemariti. Bitno je naglasiti kako su te nuspojave prolaznog karaktera te prestankom kemoterapije počinje i oporavak organizma.

## **2.4. Preporučeni protokol za zahvate u dentalnoj medicini**

Pacijenti s nekom vrstom patološkog procesa kojima je predodređena kemo- ili radioterapija spadaju u veoma ugroženu skupinu ljudi. Osim što se bore sa saznanjem da imaju tumor, često padaju u depresiju pa je svaka pomoć stručnjaka od velike koristi. Isto tako potrebno je ublažiti nuspojave koje sa sobom nosi terapija karcinoma. Doktor dentalne medicine ima također veliku zadaću jer se eliminiranjem svih potencijalnih žarišta smanjuje vjerojatnost za infekciju i njezine komplikacije. Zahvate u dentalnoj medicini dijelimo na one provedene prije početka terapije, na one za vrijeme trajanja terapije i zahvate koji se obavljaju nakon kemo- i/ili radioterapije.

### **2.4.1. Zahvati prije početka kemo- i/ili radioterapije**

Ova je faza takozvana "radna" faza u kojoj je poželjno napraviti sve potrebne zahvate kako bi pacijent u terapiju krenuo sa saniranom usnom šupljinom bez potencijalnih žarišta infekcije i to dovoljno rano kako bi eventualne rane ili postojeći procesi mogli zacijeliti. Preporuča se ekstrakcije svih zuba s lošom prognozom napraviti barem 3 tjedna prije početka terapije. U suprotnom, postoji opasnost od pojave osteoradionekroze uzrokovane zračenjem ako pacijent krene u terapiju s nezacijeljenom i ekspaniranom kosti. Loša endodonska punjenja treba revidirati, karijese koji bi mogli uzrokovati upalu pulpe treba sanirati, akutnu upalu zbrinuti i ukloniti uzrok kao i parodontopatične zube. Pri tome se uvijek kreće od zahvata koji su hitni i kod kojih je veća vjerojatnost da bi mogli narušiti pacijentovo "načeto" zdravlje, a kozmetičke zahvate i zube sa stabilnom prognozom ostaviti i odgoditi njihovo liječenje ako za to nedostaje vremena.

Pod upitnom prognozom smatraju se opsežni periapikalni procesi i akutne upale, parodontna bolest s džepom dubljim od 5 mm, gubitkom kosti, mobilni zubi i oni s ekspaniranom furkacijom, zatim zaostali i impaktirani zubi nepotpuno prekriveni alveolarnom kosti (9). Prije početka liječenja svakako treba analizirati rendgensku snimku koja nam pokazuje stanje zubi i potpornih struktura, postojanje parodontne bolesti, upale, karijesa, impaktiranih zuba i zaostalih korjenova koje kliničkim pregledom teško možemo utvrditi. Najčešće je dovoljno koristiti ortopantomogram. Na temelju njega i kliničkog pregleda izrađuje se plan terapije i prezentira pacijentu. Ništa manje važne nisu ni upute o oralnoj higijeni koja gotovo da mora biti savršena želi li pacijent zadržati svoje zube. Bitno je pristupiti pacijentu na lijep način i s razumijevanjem te mu objasniti važnost dobrih i detaljnih oralnih navika. Potrebno je pratiti

poboljšanje ili pogoršanje njegove oralne higijene iz posjeta u posjet, motivirati ga i, prema potrebi, rekapitulirati znanje o dobroj oralnoj higijeni na svakom posjetu. Naglasiti važnost izbjegavanja rafiniranih šećera i preporučati korištenje vodica za ispiranje na bazi klorheksidina. Informirati pacijenta o svim mogućim nuspojavama terapije, o načinu sprečavanja ili ublažavanja njihovih simptoma i najvažnije, naglasiti da je većina njih prolaznog karaktera i pridržavanjem uputa oni se uvelike smanjuju.

#### **2.4.2. Zahvati u tijeku kemo- i/ili radioterapije**

Preporuka je sve zahvate napraviti prije početka terapije, a u tijeku zračenja ili kemoterapije samo obavljati redovite kontrole i, po potrebi, liječiti nuspojave koje se javljaju ili hitne zahvate. Obavljanjem zahvata prije terapije omogućuje se ranama da zacijele i smanjuje se mogućnost nastanka osteoradionekroze kao najgore komplikacije. Najčešća nuspojava kemo- i radioterapije je mukozitis. Terapija mukozitisa sastoji se u uklanjanju simptoma. Mogu se koristiti gelovi ili tekućine koje u sebi sadržavaju lokalni anestetik kako bi se ublažila bol barem prilikom uzimanja hrane ili pranja zubi. Najčešće se koriste otopina benzidamin hidroklorida (Tantum verde), a za zaštitu ogoljelih živčanih završetaka gel polivinil pirolidon. Također česti su i preparati na bazi hijaluronata (poput Gelclaira). Dođe li do sekundarne infekcije, potrebno ju je evidentirati i etiološki tretirati. Pacijent treba održavati usnu šupljinu čistom koristeći preparate na bazi klorheksidina dva puta dnevno. Klorheksidin djeluje baktericidno i na taj način smanjuje broj bakterija u usnoj šupljini koje bi potencijalno mogle inficirati ogoljenu sluznicu. Treba naglasiti pacijentu izbjegavanje alkohola i prejako začinjene hrane. Osim mukozitisa, infekciji pridonose i imunodeficijencije zbog djelovanja kemoterapije na stanice koštane srži. Padnu li leukociti ispod  $2\ 000$  stanica/mm<sup>3</sup>, velika je vjerojatnost za razvoj oportunističkih infekcija, najčešće gljivičnih infekcija koje se trebaju liječiti antimikoticima. Najčešća se javlja pseudomembranozna kandidijaza koja se očituje bijelim pseudomembranama na eritematoznoj podlozi koje se mogu sastrugati i uzrokuje simptome pečenja i boli, a moguće su i promjene okusa. Osim gljivične infekcije, infekcije mogu uzrokovati i različiti virusi i bakterije koji se isto tako tretiraju etiološki. Vrlo su česte rekurentne infekcije virusom herpesa simpleksa čije eflorescencije traju duže i sporije cijele. Da bi se spriječilo njegovo javljanje kod pacijenata koji imaju dokazana protutijela, daju se preventivno antivirusni lijekovi poput aciklovira, famciklovira, valanciklovira i drugih u dozi od jednog grama dnevno. Bakterijske infekcije su opasne zbog mogućnosti razvoja sepse zbog čega ih obavezno treba tretirati antibioticima. U slučaju potrebe obavljanja nekog zahvata u

ovoj fazi obavezno je najprije napraviti krvnu sliku pacijenta. Ako su leukociti ispod 2000 st/mm<sup>3</sup>, a zahvat se mora obaviti, obaveza je zaštititi pacijenta antibiotikom. Trombociti ispod 50 000st/mm<sup>3</sup> također su znak da se zahvat treba odgoditi jer postoji prevelika opasnost od krvarenja, no ako se ne može odgoditi, potrebno je nadoknaditi trombocite transfuzijom i onda provesti zahvat. Manja krvarenja potrebno je zaustaviti lokalnim mjerama hemostaze koristeći različite fibrinske mrežice, šavove ili po potrebi koristiti traneksamičnu kiselinu. Pacijenta je potrebno duže kontrolirati i tek kad smo sigurni da je krvarenje stalo, može se otpustiti. Hemoglobin iznad 11 g/dl ne predstavlja opasnost za pacijenta, no ako je niži od navedene vrijednosti, a prisutni su i simptomi poput kompenzacijske tahikardije, tahipneje i povećanog srčanog minutnog volumena, zahvat se odgađa i pacijent se šalje u bolnicu na transfuziju eritrocita. Svi se zahvati mogu obaviti ambulantno ili u bolničkim uvjetima ako za to postoji potreba ili pacijentovo stanje zahtijeva veću razinu kontrole nego što to dopuštaju ambulantni uvjeti. Gubitak okusa je reverzibilan i po potrebi mogu se davati suplementi cinka koji poboljšavaju osjet okusa. Silverman (10) preporuča 220 mg cinka dva puta dnevno kod pacijenata koji se žale na gubitak okusa, iako ne postoji sredstvo koje u potpunosti može vratiti narušeni osjet okusa. Kod pacijenata na kemoterapiji, posebno u onih tretiranih vinkrestinom ili vinblastinom česte su neurotoksičnosti u perifernim živcima koje se mogu manifestirati i u odontogenoj regiji, a koje vrlo često oponašaju znakove ireverzibilnog pulpitisa, najčešće molarne regije. Iz anamneze i na temelju rendgenske slike postavlja se ispravna dijagnoza i pacijentu se preporuči ublažavanje simptoma analgeticima u slučaju nesnošljivih bolova. U ovoj fazi izrađuju se različite naprave za sprečavanje trizmusa i preporučuju mu se vježbe otvaranja kako bi se mišićna vlakna istegnula. Naprave isto mogu služiti kako bi se zaštitilo neko područje koje nije u interesu zračenja odmicanjem obraza, usnica, jezika i zaštitom mandibule od prekomjernog zračenja. Takvi se nosači izrađuju kod karcinoma jezika, tonzila, dna usne šupljine ili usana, a mogu se koristiti i kao nosači za fluoridni gel.

#### **2.4.3. Zahvati nakon kemo- i/ili radioterapije**

Nakon završetka zračenja mogu se javiti kronične komplikacije radioterapije u koje spadaju trizmus, radijacijski karijes i osteoradionekroza. Bitno je motivirati pacijente na učestale kontrole u ordinaciju dentalne medicine kako bi se pravodobno uočile i spriječile moguće komplikacije. U prve dvije godine pacijenta je poželjno naručivati svakih dva do tri mjeseca, nakon druge godine dovoljne su kontrole svakih šest mjeseci ili manje ako za to postoji

potreba, a nakon pete godine prakticiraju se godišnje kontrole. Terapija trizmusa sastoji se u izvođenju vježbi i njihovim postupnim povećavanjem već za vrijeme zračenja i nastavljanjem što duže u postradijacijskom razdoblju te grijanjem. Radijacijski karijes sprečava se kao i u periodu zračenja: pravovaljanom oralnom higijenom, korištenjem klorheksidinskih vodica za ispiranje, fluoridacijom na dnevoj bazi u posebno izrađenim udlagama i preparatima visokih koncentracija fluora, prehranom bez rafiniranih ugljikohidrata te redovitim kontrolama. Kserostomija se javlja kao rana komplikacija zračenja, no čak nekoliko mjeseci nakon terapije često se pogoršaju njezini simptomi i nerijetko je ireverzibilna pojava. Znatno utječe na kvalitetu života, pa se preporuča simptomatska terapija kao i za vrijeme radioterapije koja uključuje redovitu konzumaciju vode, nezaslađenih bombona i žvakaćih guma, izbjegavanje alkohola i kiselih napitka jer oni pospješuju gubitak tvrdih zubnih tkiva. Može se propisati i umjetna slina na bazi karboksimetilceluloze ili parasimpatomimetici poput pilokarpin hidroklorida koji pospješuju lučenje sline i ublažavaju suhoću. Vrlo često se radi o teškoj kserostomiji s kvantomom salivacije manjim od 0.2 ml/min u nestimuliranim uvjetima pa su kombinacije terapijskih sredstava neizbježne. Treba naglašavati važnost oralne higijene i fluoridacije radi prevencije karijesa i parodontne bolesti te liječiti infekcije kandidom.

Rizik za osteoradionekrozu je doživotan i pospješuje ju pušenje, loša oralna higijena i drugi faktori. Da bi se spriječila pojava osteonekroze potrebno je sve ekstrakcije obaviti tri tjedna prije početka terapije. Prednost treba dati endodontskom zahvatu nad ekstrakcijom, no ako se ekstrakcija ipak treba napraviti, treba se obaviti atraumatski. Najbolje je kirurški sanirati i primarno zatvoriti ranu. Anestetici bez vazokonstriktora (ili niske koncentracije) vrsta su izbora jer vazokonstriktori dodatno smanjuju protok što još više pridonosi ishemiji i osteonekrozi. Pozitivnom se pokazala hiperbarična oksigenacija (HBO) prije ekstrakcije gdje se povećava zasićenost krvi kisikom udisanjem čistog kisika u komori u kojoj je tlak od 1,5 atmosfera ili više. Time se smanjuje rizik nekroze kosti. Da bi se prevenirala ORN, upotrebljavaju se i antibiotici. Najčešće korištena kombinacija antibiotika je amoksisilin 500 mg i metronidazol 400 mg (svakih 8 sati) ili klindamicin 300 mg (svakih 6 sati). S antibiotikom se započinje 24 sata prije i nastavlja 5 dana nakon ekstrakcije (11). Što se tiče vremena ekstrakcije, nakon zračenja postoji period od godine dana, prije nego efekti zračenja induciraju fibrozu i gubitak vaskularizacije, te se taj period uzima kao relativno siguran za poduzimanje potrebnih ekstrakcija (12, 13). Ukoliko ipak dođe do nekroze čeljusti, protokol ovisi o stadiju ORN:



- Stadij I liječi se konzervativno, uporabom lokalnih antiseptičkih otopina poput klorheksidina ili vodikova peroksida. Postoji li mogućnost uvodi se 20 tretmana HBO koji se mogu povećati za 10 u slučaju poboljšanja (14).
- Stadij II zahtijeva uporabu antibiotika, ambulantno čišćenje rane, sekvestrektomiju i uklanjanje nekrotične kosti do u zdravo. Rana se mora primarno zatvoriti ili ako to nije moguće uz pomoć mekotkivnog reznja. Postoji li mogućnost, dodaje se i 20 tretmana HBO preoperativno i 10 postoperativno (14).
- Stadij III liječi se resekcijom zahvaćenog segmenta i rekonstrukcijom sa slobodnim koštanomišićnim reznjem. Pacijenti u III stadiju bolesti nemaju koristi od terapije HBO (14).

Pacijenti s karcinomom dojke, prostate, pluća, multiplim mijelomima, ali i oni koji boluju od osteoporoze i Pagetove bolesti vrlo su često na antiresorptivnoj terapiji. Pacijentima s navedenim tumorima daju se radi sprečavanja koštanih metastaza i zbog hiperkalcijemije uzrokovane tumorom. Ti se lijekovi akumuliraju na mjestima aktivne remodelacije i mogu se u tijelu zadržati godinama otkako su primijenjeni (poluvrijeme eliminacije može iznositi i preko 11 godina) zato je period u kojem se može dogoditi antiresorptivna osteonekroza jako dug. Rizikni faktori za osteonekrozu uključuju intravenski primjenjivane bisfosfonate (etidronate – Didronel, pamidronate – Aredia, zoledronatna kiselina – Zometa), diabetes mellitus, tumori, imunosupresivna terapija, imunološke bolesti i prethodna zračenja čeljusti (15, 16, 17). Bisfosfonati su inhibitori osteoklasta i uzrokuju njihovu apoptozu, na taj je način remodelacija kosti pomaknuta u korist stvaranja kosti i rezultat je krta i lomljiva kost. Najčešći okidač za osteonekrozu je ekstrakcija zuba. Rizik za razvoj bolesti udvostručava se nakon svake godine terapije proporcionalno s dozom lijeka (18). Ako su bisfosfonati korišteni peroralno i kraće od 4 godine te nisu kombinirani s kortikosteroidima nema opasnosti od osteonekroze i terapija se ne prekida, no ako je pacijent na paralelnoj terapiji s kortikosteroidima ili se bisfosfonati uzimaju duže od 4 godine sa ili bez kortikosteroida ili je intravenozna primjena, potrebno je konzultirati se s nadležnim liječnikom o prekidu terapije barem 2 mjeseca prije kirurškog zahvata i još 3 mjeseca poslije dok rana ne zacijeli. Razlikujemo nekoliko stadija antiresorptivne osteonekroze:

- Nulti stadij opisuje se kao prisutnost nekrotične kosti ispod zdrave i nepromijenjene sluznice koji se radiološki očituje gubitkom alveolarne kosti ili resorpcijom koja nije povezana s kroničnim parodontitisom, promjenama u sastavu trabekula, otežanim

cijeljenjem ekstrakcijske rane te sklerozacijom alveolarne regije ili okolne kosti (19, 20, 21). Terapija je konzervativna i sastoji se od uklanjanja svih patoloških stanja koja bi mogla dovesti do osteonekroze.

- U prvom stadiju postoji eksponirana nekrotična kost ili fistula, nema znakova upale, niti simptoma. U terapiji se ordiniraju klorheksidinski preparati i uklanjaju sekvestri, ako postoje.
- Karakteristika drugog stadija bolesti je klinički eksponirana kost ili pojava fistule uz znakove akutne infekcije koja je praćena simptomima (22). Terapija se sastoji u primjeni antibiotika, klorheksidina i uklanjanju sekvestara i nekrotične kosti.
- Treći stadij bolesti opisuje eksponiranu kost sa znakovima infekcije uz još neke od znakova: patološka fraktura, širenje infekcije u maksilarni sinus, jagodičnu kost ili na uzlazni krak donje čeljusti, pojava ekstraoralne fistule ili oroantralne komunikacije (22). Terapija se sastoji od kirurške resekcije, primjene antibiotika i antimikrobnih sredstava i rekonstrukcije.

Ako se ekstrakcija ipak mora obaviti, preventivno se daje kombinacija penicilina (500 mg, 3 puta dnevno) i metronidazola (400 mg, 3 puta dnevno) jedan do tri dana prije zahvata i nastavlja se još 3 do 14 dana nakon zahvata uz obaveznu primjenu klorheksidinskih preparata za ispiranje.

### **3. RASPRAVA**

Onkološki pacijenti koji su na radio- ili/i kemoterapiji trebaju biti upućeni prije početka liječenja u ordinaciju dentalne medicine na kompletnu sanaciju usne šupljine kako bi se smanjio rizik od komplikacija za vrijeme terapije. Potrebno je sve kirurške zahvate poput ekstrakcija i zahvata na kosti obaviti barem tri tjedna prije kako bi rane mogle adekvatno zacijeliti. Na taj način sprečava se rizik od osteoradionekroze kao najteže komplikacije. Za vrijeme terapije pacijenta se naručuje na redovite kontrole kako bi se na vrijeme uočile, prevenirale i ublažile nuspojave poput oralnog mukozitisa koji se najčešće javlja, suhih usta koja za sobom povlače brojna druga patološka stanja poput infekcija i karijesa, trizmusa ili osteoradionekroze. Najbolje je za vrijeme liječenja pacijenta naručivati na kontrole svakih jedan do dva tjedna. Obaveza je dati i upute o oralnoj higijeni i neprekidno motivirati pacijenta. Nakon terapije slijedi period kontrola u razmaku od jednog do tri mjeseca u prve 2 godine, a nakon toga, barem svakih šest mjeseci. U tom periodu najveći je rizik od pojave osteoradionekroze, a vrlo često pogoršava se i kserostomija. Smatra se da nakon zračenja postoji relativno sigurni period od šest mjeseci za ekstrakciju dok se još njegovi učinci nisu manifestirali. Svakako je najbolje ranije provesti sve ekstrakcije, u predterapijskom periodu, no ako je ona neizbježna, preporuka je obaviti zahvat uz profilaktičku primjenu antibiotika, što više atraumatski i kirurški zatvoriti ranu. Dođe li ipak do osteoradionekroze, ona se liječi ovisno o stadiju i uključuje antimikrobne otopine, hiperbaričnu oksigenaciju te primjenu antibiotika ili kiruršku obradu.

#### **4. ZAKLJUČAK**

Sve je više pacijenata na kemoterapiji ili zračenju koji se u stomatološku ordinaciju javljaju za vrijeme trajanja terapije kada se jave bolovi zbog nuspojava liječenja. Takvi pacijenti osim što se bore s malignom bolešću, pate i zbog posljedica i komplikacija terapije što još više pridonosi njihovom lošem općem stanju. Imperativ je educirati svo medicinsko osoblje i širu populaciju o važnosti ranog dolaska onkoloških bolesnika doktorima dentalne medicine kako bi se otklonili svi mogući potencijalni izvori infekcije u usnoj šupljini i na taj način spriječile njihove komplikacije te na vrijeme prevenirale, uočile ili ublažile negativne strane kemo- i radioterapije.

## **5. LITERATURA**

1. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental management of medically compromised patient. 8th edition, Elsevier, Mosby 2008.
2. Rhodus NL. Oral cancer: Leukoplakia and squamous cell carcinoma. *Dent Clin North Am* 2005;49:143-165, ix.
3. Hortobagyi GN. Treatment of breast cancer. *N Engl J Med* 1998;399:974-84.
4. Sciubba JJ, Goldenberg D. Oral complications of radiotherapy. *Lancet Oncol.*2006;7:175-83.
5. Jham BC, da Siva Freire AR. Oral complications of radiotherapy in the head and neck. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2006;72(5):704-8.
6. Brajlo V. Oralne komplikacije zračenja glave i vrata. *Hrvatski Stomatološki Vjesnik.* 2006;(2):12-7.
7. Bensadoun RI, Riesenbeck DI, Lockhart PB, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT. A systematic review of trismus induced by cancer therapies in head and neck cancer patients. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):1033-8.
8. Sonis ST, Pathobiology of mucositis. *Semin Oncol Nurs.* 2004;20(1):11-5.
9. Scully C, Sonis S, Diz PD, Mucosal disease series: Oral mucositis. *Oral Dis.* 2006;12:229-41.
10. Silverman S Jr. *Oral Cancer*, 4th ed. Hamilton, Ontario, Bc Decker Inc.,1998.
11. Little J, Falace D, Miller C, Rhodus N. Dental management of the medically compromised patient. Mosby; 2012.
12. Beumer J, Curtis T, Harrison R. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, Part 1. *Head Neck Surg.* 1979; 1:301-12.
13. Beumer J, Curtis T, Harrison R. Radiation therapy of the oral cavity: sequelae and management, Part 2. *Head Neck Surg.* 1979; 1:392-408.
14. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigma shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010; 46(11):795-801.



15. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patient with a history of receiving bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2005;136:1675-81.
16. Migliorati CA. Bisphosphonate-associated osteoradionecrosis: Position statement. *J Am Dent Assoc* 2005;136:12.
17. Markiewicz MR, Margarone JE 3rd, Campbell JH, Aguirre A. Bisphosphonate-associated osteonecrosis (BON) of the jaws: A review. *J. Am Dent Assoc* 2005;136:1669-76.
18. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidorante-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2015-9.
19. Hutchinson M, O’Ryan F, Chavez V, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of the bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010 Sep; 68(9):2232-40.
20. Aghaloo TL, Dry SM, Mallya S, et al. Stage 0 osteonecrosis of the jaw in a patient on denosumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(4):702-16.
21. Farias DS, ZenFilho EV, de Oliveira TF, et al. Clinical and image findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Craniofac Surg.* 2012; 24(4):1248-50.
22. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, 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.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Katarina Guštin rođena je 24.11.1994. godine u Karlovcu. Završila je Osnovnu školu u Kamanju 2009. godine, a srednju školu u Gimnaziji Karlovac 2013. godine kada i upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu.