

Antibiotska profilaksa prije stomatoloških zahvata

Križnik, Tena

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:127:353539>

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

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



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Tena Križnik

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRIJE STOMATOLOŠKIH ZAHVATA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: doc. dr. sc. Danica Vidović Juras, Zavod za oralnu medicinu Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Sonja Kuštan, prof. hrvatskoga jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Nika Hrašovec, mag. educ. philol. ang.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 37 stranica

3 tablice

0 slika

1 CD

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

Hvala mojim roditeljima na omogućenom školovanju. Ujedno se zahvaljujem cjelokupnoj obitelji i dečku na bezuvjetnoj podršci prilikom studija. Veliko hvala mentorici na motivaciji i korisnim savjetima prilikom pisanja ovog rada kao i prenesenom znanju za vrijeme studiranja.

ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRIJE STOMATOLOŠKIH ZAHVATA

Sažetak

U današnje doba postoji velik broj naizgled zdravih pacijenata od kojih anamnestički možemo saznati da su preboljeli ili imaju različite bolesti i poremećaje. Samim time moguće je da predstavljaju rizičnu skupinu kojoj kod invazivnih stomatoloških zahvata treba pristupiti ordiniranjem antibiotske profilakse kako bismo smanjili mogućnost pojave komplikacija. To se odnosi na oralnokirurške, parodontološke zahvate ili pak zahvate koji podrazumijevaju manipulaciju u periapikalnom području. Činjenica je da se u zemljama diljem svijeta vode polemike o tome koja su to točno stanja koja zahtijevaju preoperativno ordiniranje antibiotske profilakse u svrhu prevencije infekcije, odnosno koja to ne zahtijevaju. Često je neusuglašen i stav o potrebnom režimu antibiotske profilakse. Pregledom relevantne literature moguće je pronaći relativno definirane smjernice za kardiovaskularna stanja s rizikom pojave infektivnog endokarditisa, za HIV pozitivne pacijente u uznapredovaloj fazi bolesti i općenito sa znakovima neutropenije te za pacijente s nereguliranim dijabetesom i oni svakako preoperativno zahtijevaju antibiotsku profilaksu. Kod pacijenata s umjetnim zglobovima i reguliranim dijabetesom nije potrebno propisati antibiotsku profilaksu. Pacijenti na dijalizi nisu pod velikim rizikom od infekcije pa rutinsko propisivanje profilakse nije potrebno. Kod pacijenata s transplantiranim organima ne postoje striktno propisani protokoli za propisivanje antibiotske profilakse u prijeoperativnom i postoperativnom razdoblju. Propisivanje profilakse kod pacijenata s rizikom pojave osteonekroze čeljusti, odnosno pacijenata zračenih u području glave i vrata te pacijenata na antiangiogenim i antiresorptivnim lijekovima, predmet je najveće diskusije, a protokol propisivanja antibiotika razlikuje se među klinikama i terapeutima.

Ključne riječi: antibiotska profilaksa; rizik infekcije; infektivni endokarditis; transplantirani pacijenti; HIV pozitivni pacijenti; dijabetes; umjetni zglobovi; osteonekroza

ANTIBIOTIC PROPHYLAXIS BEFORE DENTAL PROCEDURES

Summary

Nowadays, there is a large number of seemingly healthy patients from whom we can anamnestically learn that they have recovered or have various diseases and disorders. Therefore, it is possible that they represent a risk group that should be approached by prescribing antibiotic prophylaxis in invasive dental procedures in order to reduce the possibility of complications. This refers to oral surgery, periodontal procedures or procedures that involve manipulation of the periapical area. Around the world, there is a lot of discussion on exact conditions that require preoperative administration of antibiotic prophylaxis in order to prevent infection and which conditions do not require it. After reviewing the literature, it is clear that there are currently defined relative guidelines for cardiovascular conditions with a risk of infective endocarditis, HIV-positive patients living with advanced disease and conditions with general signs of neutropenia, and patients with unregulated diabetes that certainly require antibiotic prophylaxis preoperatively. Antibiotic prophylaxis is not required in patients with artificial joints and regulated diabetes. Patients who undergo dialysis treatment are not at high risk of infection, so routine prophylaxis is not necessary. There are no strictly prescribed protocols for prescribing antibiotic prophylaxis in the preoperative and postoperative period in organ transplant patients. Prescribing prophylaxis in patients at risk of osteonecrosis of the jaw, i.e. patients who received radiation treatment in the head and neck area and patients on antiresorptive agents and anti-angiogenesis drugs is the main subject of discussions, and the protocol for prescribing antibiotics differs from clinics and medical professionals.

Keywords: antibiotic prophylaxis; risk of infection; infective endocarditis; transplant patients; HIV- positive patients; diabetes; artificial joints; osteonecrosis of the jaw

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Antibiotiska profilaksa u dentalnoj medicini	2
1.2. Rezistencija na antibiotike	2
1.3. Indikacije za primjenu antibiotika prije stomatoloških zahvata.....	3
1.3.1. Infektivni endokarditis	3
1.3.2. Umjetni zglobovi	5
1.3.3. Dijabetes	5
1.3.4. Transplantacija organa	6
1.3.5. Osteonekroza čeljusti	7
1.3.5.1. Pacijenti zračeni u području glave i vrata.....	7
1.3.5.2. Pacijenti na antiresorptivnoj i antiangiogenoj terapiji.....	8
1.3.6. HIV	10
1.3.7. Dijaliza.....	11
2. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRIJE STOMATOLOŠKIH ZAHVATA OVISNO O INDIKACIJI.....	13
2.1. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s rizikom pojave infektivnog endokarditisa ...	14
2.2. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s umjetnim zglobovima	17
2.3. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s dijabetesom	18
2.4. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s transplantiranim organima	19
2.5. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s rizikom pojave osteonekroze čeljusti.....	20
2.5.1. Pacijenti zračeni u području glave i vrata	20
2.5.2. Pacijenti na antiresorptivnoj i antiangiogenoj terapiji	21
2.6. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata zaraženih HIV-om	22
2.7. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata na dijalizi	22
3. RASPRAVA	24

4. ZAKLJUČAK	28
5. LITERATURA.....	30
6. ŽIVOTOPIS	36

Popis kratica i pokrata

AHA (*eng. American Heart Association*)- Američko kardiološko udruženje

AP- antibiotska profilaksa

GFR (*eng. glomerular filtration rate*)- glomerularna filtracija

HIV (*eng. human immunodeficiency virus*)- virus humane imunodeficijencije

IE- infektivni endokarditis

im- intramuskularno

iv- intravenski

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

ORN (*eng. osteoradionecrosis*)- osteoradionekroza

1. UVOD

1.1. Antibiotiska profilaksa u dentalnoj medicini

Bakterijemija označava pojavu bakterija u krvi čovjeka te se povezuje s invazivnim stomatološkim postupcima koji mogu dovesti do ozbiljnih komplikacija kod skupine pacijenata s određenim bolestima (1).

Kako bi se taj rizik smanjio, ustaljeno je propisivanje antibiotske profilakse (AP) kao postupka ordiniranja antibiotika u svrhu sprječavanja razvoja bakterijske infekcije. Obično se propisuje u jednoj dozi neposredno prije stomatološkog zahvata te je njegova učinkovitost kratkotrajna, odnosno djeluje dok traje prolazna bakterijemija zbog određenog invazivnog zahvata te je usmjerena na više uzročnika uz postizanje adekvatnog antimikrobnog učinka (2).

Preporuke za AP-u pacijenata prije stomatoloških zahvata osmišljene su još 1990. godine (1), a same smjernice mijenjale su se tijekom godina te za većinu stanja one još nisu u potpunosti usuglašene.

Najčešći lijekovi koji se propisuju u svrhu AP-e u stomatologiji antibiotici su iz skupine β -laktama (penicilin i cefalosporini), zatim makrolida te makrolidima sličnih antibiotika. Prvi izbor antibiotika koji se propisuje pacijentima koji nisu alergični na penicilin je peroralni amoksisilin, odnosno ampicilin u parenteralnoj primjeni ukoliko osoba zbog određenog stanja ne može uzeti lijek peroralno. Drugi su izbor cefalosporini, no samo ako anamnestički imamo podatak o tome da pacijent nije imao reakcije u obliku anafilaktičnog šoka, urtikarije ili angioedema nakon penicilinske terapije, zbog moguće križne reakcije budući da penicilini i cefalosporini imaju sličnu kemijsku strukturu (3). Ukoliko je osoba alergična na penicilin, propisuje se klindamicin iz skupine makrolidima sličnih antibiotika ili azitromicin i klaritromicin iz skupine makrolida.

Svrha je ovog rada pobliže objasniti principe i smjernice propisivanja AP-e u stanjima s kojima se svakodnevno susreću liječnici dentalne medicine te u tom smjeru ukazati na važnost racionalnog propisivanja antibiotika ovisno o indikaciji zbog sve većeg razvoja antibiotske rezistencije kao važnog globalnog problema.

1.2. Rezistencija na antibiotike

Antimikrobna rezistencija veliki je problem današnjice s kojim je suočen cijeli svijet. Razvoj antimikrobne rezistencije primarno je posljedica prekomjernog, nerazboritog i neopravdanog propisivanja antibiotika. Rezistencija na antibiotike može biti primarna/intrinzična koja predstavlja prirodnu obranu bakterija prema antibioticima. Bakterije istu ostvaruju na način da

u svojoj građevnoj strukturi nemaju pojedinih strukturnih jedinica na koje bi djelovao antibiotik, ukoliko nemaju metabolički proces preko kojeg bi antibiotik djelovao ili pak putem mehanizma izbacivanja antibiotika iz strukture prije nego on dođe do ciljnog mjesta djelovanja. S druge strane postoji i stečena rezistencija koja nastaje kao rezultat izmjene genetskog materijala između bakterija (4).

Izmjena genetskog materijala između bakterija odvija se putem horizontalnog prijenosa gena preko triju mehanizma: konjugacije, transdukcije i prirodne transformacije izvanstaničnom deoksiribonukleinskom kiselinom (DNA, od eng. *deoxyribonucleic acid*). Konjugacija označava proces izmjene genetskog materijala sadržanog u plazmidima, kružnim molekulama DNA, između dviju međusobno povezanih bakterijskih stanica preko formiranog konjugacijskog mostića. Plazmidi mogu sadržavati gene odgovorne za nastanak antimikrobne rezistencije koja se tako prenosi s jedne bakterijske stanice na drugu. Transdukcija se odnosi na prijenos bakterijskih gena putem bakterijskih virusnih čestica, bakteriofaga. Kad dođe do infekcije jedne bakterije bakteriofagom, njezina DNA ugradi se u njegovu kapsulu te u kontaktu s drugom bakterijom prenosi u bakterijski genom. Transformacija nastaje ulaskom izvanstanične DNA u bakteriju te ugradnjom genetskog materijala u njezin genom (5).

1.3. Indikacije za primjenu antibiotika prije stomatoloških zahvata

1.3.1. Infektivni endokarditis

Infektivni endokarditis (IE) multimikrobijalna je infekcija prirodnih ili umjetnih srčanih zalistaka, srčanog endotela ili implantiranih umjetnih materijala kao predilekcijskog mjesta nastanjivanja bakterija (6).

Tablica 1. Rizični faktori za infektivni endokarditis (6)

SRČANI FAKTORI	IZVANSRČANI FAKTORI
Preboljeli infektivni endokarditis	Narkomani koji konzumiraju drogu intravenski
Umjetni srčani zalisci ili ugrađeni srčani uređaj (pacemaker, defibrilator)	Imunokompromitirani pacijenti (zaraženi HIV-om, <i>diabetes mellitus</i> , dugotrajna terapija kortikosteroidima)
Disfunkcija prirodnih srčanih zalistaka ili kronično kongestivno zatajivanje srca	Dugoročna hemodijaliza

HIV-virus humane imunodefijencije

Smrtnost je prosječno 20 %-tna u prvih 30 dana bolesti (7). Učestalost pojavnosti IE-a posebno je visoka u pacijenata s prethodno preboljelim IE-om što iznosi više od 10 na 1000 pacijenata godišnje. Godišnja učestalost pojavnosti IE-a u pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima iznosi 4 - 6 na 1000 bolesnika, odnosno nakon transkateterske zamjene aortalnih zalistaka 11 - 16 na 1000 pacijenata (8).

Često se IE naziva bakterijskim budući da su bakterije najčešći uzročnici istog, no on može biti uzrokovan i drugim mikroorganizmima (gljivama, virusima i drugim) pa je bolje koristiti termin IE (9).

Najveći broj slučajeva IE-a povezuje se s gram-pozitivnim kuglastim bakterijama i to bakterijama roda *Staphylococcus* iz kojeg se izdvaja *Staphylococcus aureus* kao uzročnik 20 – 68 % slučajeva te većim brojem komplikacija bolesti. *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lugdunensis* i *Staphylococcus capitis* komenzalni dio su flore kože, manje virulentni od *S.aureus*, ali sa sposobnošću kolonizacije na umjetne materijale, posebno katetere i srčane uređaje. Nadalje, IE mogu uzrokovati i bakterije roda *Enterococcus* te *Streptococcus* i to viridans streptokoki (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus salivarius*, *Streptococcus anginosus* te *Streptococcus sanguis*) kao normalni dio flore usne šupljine pa je posebno visoka incidencija pojavnosti IE-a u narkomana koji konzumiraju drogu intravenski ukoliko prije uboda poližu iglu te na taj način unesu bakterije direktno u krvotok. Od najčešćih gljiva koje sudjeluju u etiologiji IE-a ističu se *Aspergillus* i *Candida*, posebno u imunokompromitiranih pacijenata (6).

Razvoj IE-a nastaje kao ishod međusobne interakcije nekoliko faktora i to strukturalnih abnormalnosti u građi srčanog mišića koje kao takve pogoduju kolonizaciji mikroorganizama te sposobnosti istih da prežive formiranjem vegetacija (6).

Sama infekcija započinje mehaničkom ozljedom endotela gdje se na oštećeni dio talože fibrin i trombociti tvoreći nakupine te nastaje nebakterijski/neinfektivni trombotski endokarditis. Takve nakupine primarno su sterilne (ne sadrže mikroorganizme), ali su podložne kolonizaciji mikroorganizama kod tranzitorne bakterijemije koju može izazvati i neki invazivni zahvat u usnoj šupljini. Naknadni trombociti i fibrin koji adheriraju na površinu mase štite nataložene bakterije i omogućavaju adekvatne uvjete za njihovo brzo umnožavanje, odnosno stvaraju se vegetacije u kojima bakterije mogu preživjeti. Bakterije se kontinuirano oslobađaju iz vegetacija te ulaze u krvotok, a ujedno se mogu odvojiti fragmenti vegetacija i stvoriti emboluse koji mogu uzrokovati infarkt miokarda začepljenjem neke koronarne arterije ili pak kompromitirati pluća, jetru, slezenu ili bubrege (9).

1.3.2. Umjetni zglobovi

Diljem svijeta postoji velik broj pacijenata s umjetnim zglobovima koji se inficiraju u 0,3 – 2 % slučajeva. Infekcija može nastati za vrijeme operacije postavljanja umjetnog zgloba ili hematogenim putem nakon završetka operacije i to s kože, urinarnog trakta ili usne šupljine u oko 10 % slučajeva. Postoji malo dokaza koji govore u prilog izravnoj povezanosti tranzitorne bakterijemije za vrijeme invazivnih stomatoloških zahvata i posljedične infekcije umjetnog zgloba. Činjenica je da svakodnevno prilikom četkanja zuba ili žvakanja čovjek izazove djelomičnu bakterijemiju (10). Smatra se da AP može smanjiti bakterijemiju, ali ne i u potpunosti prevenirati infekciju zgloba (11).

Postoje preoperativni i postoperativni čimbenici koji se povezuju s infekcijom umjetnih zglobova. Klinički značajnijima pokazali su se postoperativni, pogotovo drenaža rane nakon artroplastike, ali i hematomi te infekcije mokraćnog sustava. Preoperativni faktori koji bi mogli pridonijeti infekcijama umjetnih zglobova uključuju raniju artroplastiku, dijabetes, i/ili imunokompromitiranost pacijenta (definiranu kao: reumatoidni artritis; sadašnja terapija sustavnim steroidima/imunosupresivima; dijabetes; prisutnost maligne bolesti ili kronična bubrežna bolest), no njihov je klinički značaj još uvijek upitan (12).

Općenito, infekcije umjetnih zglobova možemo podijeliti na rane, odgođene i kasne. Rane infekcije javljaju se unutar 3 mjeseca od kirurške ugradnje umjetnog zgloba, a odgođene unutar 3 - 24 mjeseca od operacije i one su obično povezane sa samim kirurškim postupkom ugradnje. Kasne infekcije povezuju se s porastom nataloženih bakterija na mjestu kirurškog zahvata uslijed nekog invazivnog postupka ili pak zbog udaljene žarišne infekcije, a koja bi mogla imati polazište u usnoj šupljini te se hematogenim putem proširiti do ugrađenog umjetnog zgloba (13).

1.3.3. Dijabetes

Diabetes mellitus grupa je metaboličkih bolesti kojima je zajednička hiperglikemija, odnosno povišena vrijednost glukoze u krvi. Najčešći simptomi koji se pojavljuju kod pacijenata su polidipsija (pojačan osjećaj žeđi), polifagija (pojačan osjećaj gladi), poliurija (konstantna potreba za mokrenjem), umor i malaksalost, nejasni gubitak tjelesne mase, smetnje vida kao i sklonost infekcijama. Kronična hiperglikemija u krvi ima utjecaj i na udaljene organe i tkiva u organizmu kao što su srce i krvne žile, živci, bubrezi i oči (14).

Preoperativna hiperglikemija sa ili bez dijagnosticiranog dijabetesa govori u prilog nereguliranosti bolesti, a samim time i riziku od postoperativnih infekcija i usporenog cijeljenja rana nakon invazivnih stomatoloških zahvata. Kronična hiperglikemija uzrokuje disfunkciju endotelnih stanica te mikrovaskularne i makrovaskularne promjene s posljedičnim narušavanjem dotoka krvi u tkiva i cijeljenja rana. Ujedno pridonosi i smanjenoj aktivnosti neutrofila iz čega proizlazi rizik od postoperativnih infekcija (15).

Vrijednosti glukoze u krvi natašte u vrijednostima između 207 i 229 mg / 100 ml (11,5 i 12,7 mmol/l) povećavaju rizik infekcije za 20 %, a ukoliko su vrijednosti veće od 230 mg / 100 ml (12,8 mmol/l) rizik je povećan za 80 % (16).

Glavnim indikatorom reguliranosti dijabetesa smatra se glikolizirani hemoglobin (HbA1c) te njegove vrijednosti veće ili jednake 8 % govore u prilog lošoj reguliranosti bolesti (15).

1.3.4. Transplantacija organa

Transplantacija organa predstavlja nadomještanje organa, tkiva ili staničnog materijala primatelja donorskim tkivom najčešće ljudskog podrijetla (17).

Osnovni princip transplantacije organa temelji se na imunološkoj podudarnosti između darivatelja i primatelja te najčešće dugoročnoj imunosupresivnoj terapiji za prevenciju odbacivanja organa (18). U većini transplantacijskih centara trenutno se propisuje trojna imunosupresivna terapija koja uključuje takrolimus kao inhibitor kalcineurina, mikofenolnu kiselinu kao inhibitor proliferacije T i B limfocita te neki kortikosteroid (najčešće prednizon, prednizolon ili metilprednizolon) (19).

Imunosupresivna terapija nespecifično inhibira aktivnost T i B limfocita, važnih stanica u imunološkoj obrani domaćina, zbog čega se povećava rizik od pojave infekcije (18).

U mnogih pacijenata rizik od infekcije nije povišen samo u poslijetransplantacijskom razdoblju, već i prije transplantacije, u zadnjem stadiju odbacivanja organa. Stomatološka skrb u prijetransplantacijskom periodu zahtijeva temeljitu pripremu od strane doktora dentalne medicine i to ne samo s aspekta sklonosti infekciji već i s aspekta drugih mogućih komplikacija pri pružanju skrbi s obzirom da trenutno stanje pacijenta uslijed otkazivanja određenog organa može biti bitno narušeno.

U prijetransplantacijekom razdoblju posebno rizični pacijenti za razvoj komplikacija pri stomatološkoj skrbi su pacijenti s leukemijama i limfomima koji se spremaju na transplantaciju koštane srži. Potrebu za AP-om potrebno je individualno procijeniti (20).

Nakon transplantacije važan čimbenik za procjenu nužnosti AP-e pri pružanju stomatološke skrbi je poslijetransplantacijski period u kojem se pacijent nalazi.

Stomatološka skrb kroz posttransplantacijske periode prema Fabuel i sur. (17):

1. RANI (unutar prva 3 mjeseca) - Period u kojem je život pacijenta najugroženiji, stoga se izvode samo hitni stomatološki zahvati u bolničkim uvjetima uz konzultaciju pacijentovog nadležnog specijalista te ordiniranje AP-e.
2. STABILNI (nakon 3 mjeseca) - Period u kojem se mogu izvoditi elektivni stomatološki zahvati iako je najsigurniji period 6 mjeseci nakon operacije. Prema ovim autorima, ako je neophodno invazivno liječenje zuba, moramo dati profilaktički antibiotik i preporučuje se provjera kompletne krvne slike, jer anastomoza grafta nije u potpunosti epitelizirana, a pacijent ima visoku razinu imunosupresije.
3. ODBACIVANJE PRESADKA - Kod pacijenta se rade samo hitni stomatološki zahvati, a profilaktički tretman antibioticima može biti koristan za prevenciju sepse.

1.3.5. Osteonekroza čeljusti

1.3.5.1. Pacijenti zračeni u području glave i vrata

Radioterapija u području glave i vrata standardni je terapijski postupak liječenja pacijenata s dijagnosticiranim karcinomom glave i vrata. Više od 90 % dijagnoza odnosi se na karcinom pločastih stanica, 9 % na karcinome žlijezda slinovnica i druge tipove tumora poput sarkoma ili limfoma, a 1 % čine metastatski tumori podrijetlom najčešće iz pluća, prostate, dojke ili bubrega (21).

Radioterapija je praćena brojnim akutnim i kroničnim nuspojavama. Najozbiljnija potencijalna kronična nuspojava je osteoradionekroza (ORN) čeljusti zahvaćene zračenjem. Riječ je o eksponiranoj nekrotičnoj kosti s defektom sluznice koja ne cijeli najmanje 3 mjeseca bez objektivnog dokaza recidiva tumora (22).

Stupnjevi ORN-e (23):

1. nekroza ograničena na alveolarnu kost
2. nekroza zahvaća alveolarni nastavak i/ili mandibulu iznad razine mandibularnog kanala
3. nekroza zahvaća i dio tijela mandibule ispod razine mandibularnog kanala s prisutnom patološkom frakturom čeljusti i/ili fistulom na koži.

Češća je u mandibuli, nego u maksili (mandibula : maksila = 24 : 1). Smatra se da je učestalost pojavnosti ORN-e u mandibuli češća zbog anatomskih karakteristika čeljusti, odnosno mandibula ima slabiju vaskularizaciju smještenu u potpunosti unutar radijacijskog polja zračenja, dok maksila ima velik broj krvnih anastomoza lokaliziranih izvan polja zračenja. Osim toga, postoji razlika i u gustoći kosti. Gustoća mandibularne kosti veća je pa absorbira veću količinu zračenja (23).

ORN čeljusti javlja se obično pri dozama zračenja većim od 60 Gy, a nastaje zbog toga što zračenje mijenja sintezu kolagena i potiče upalu te obliteraciju krvnih žila koje opskrbljuju kost. Samim time smanjen je dotok kisika i hranjivih tvari u kost pa se smanjuje mogućnost cijeljenja iste (22).

Pacijenti zračeni u području glave i vrata su pod doživotnim rizikom od pojave ORN-e čeljusti. 2/3 slučajeva povezuju se s nekim oblikom traume kao što su ekstrakcije zuba, biopsije, parodontološki zahvati ili loše adaptirane proteze, a 1/3 javlja se spontano. Postradijacijska obliteracija krvnih žila i hipovaskularizacija koštanog tkiva razvijaju se u periodu od 5 do 6 mjeseci nakon završenog zračenja. Nakon toga rizik od pojave ORN-e je maksimalan. Zbog navedenog preporuča se neodgodive invazivne zahvate raditi najkasnije unutar 5 - 6 mjeseci nakon zračenja, naravno uz minimalnu traumu i primarno zatvaranje rane (22).

1.3.5.2. Pacijenti na antiresorptivnoj i antiangiogenoj terapiji

Medikamentozna osteonekroza čeljusti (MRONJ) predstavlja odumiranje koštanog tkiva uzrokovano antiresorptivnim i antiangiogenim lijekovima koji se obično primjenjuju u liječenju osteoporoze i malignih bolesti (24).

Da bi se postavila konačna dijagnoza bolesti, potrebno je imati zadovoljena 3 kriterija (24, 25):

- eksponirana kost ili prisutna fistula (intraoralna ili ekstraoralna) u trajanju najmanje 8 tjedana
- nije provedena radioterapija u području glave i vrata i nema dokazane metastaze u čeljustima

- podatak o trenutnom ili prijašnjem uzimanju antiresorptivnih ili antiangiogenih lijekova.

Stadiji MRONJ-a (26):

- 1) nema klinički vidljivog nekrotičnog dijela kosti, a pacijent navodi nespecifične simptome u anamnezi uz nespecifičan radiološki nalaz
- 2) asimptomatska eksponirana i nekrotična kost ili fistula, bez kliničkih znakova infekcije
- 3) eksponirana i nekrotična kost ili fistula s klinički vidljivim znakovima infekcije (bolovi, crvenilo) s ili bez purulentnog sadržaja
- 4) eksponirana i nekrotična kost ili fistula s kliničkim znakovima infekcije koja se širi s predjela alveolarnog nastavka čeljusti do donjeg ruba ili uzlaznog kraka mandibule ili u maksilarni sinus te dovodi do patoloških fraktura, ekstraoralnih fistula ili oroantralnih komunikacija.

Lijekovi u podlozi nastanka MRONJ-a:

1. ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

a) Bisfosfonati

Analozi su pirofosfata, prirodnog inhibitora koštanog metabolizma (25). Točan mehanizam njihova djelovanja još se ne zna, no pretpostavlja se da inhibiraju resorptivno djelovanje osteoklasta indukcijom apoptoze i neizravno djeluju na sprječavanje diferencijacije osteoblasta te tako onemogućuju normalni proces koštane pregradnje i zaraštanja kostiju (26).

Koriste se u liječenju hiperkalcijemija povezanih s malignim bolestima, koštanih metastaza kod multiplog mijeloma ili karcinoma dojke te osteoporoze (26).

Dijele se na (26):

- a) bisfosfonate koji sadrže dušik - pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat, zoledronatna kiselina
- b) bisfosfonate koji ne sadrže dušik - etidronat, klodronat, tiludronat

Mogu se primijeniti *per os* i intravenski, s time da su peroralni bisfosfonati slabije potentni za razvoj osteonekroze od intravenskih. Važna karakteristika bisfosfonata je brzo odlaganje i duga retencija u kostima, više od 10 godina (25, 26).

b) Denosumabi

Humanizirana su monoklonska antitijela usmjerena na receptore aktivatora jezgrenog čimbenika κB (RANK ligand od *eng. receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). Ometaju stvaranje, diferencijaciju i preživljavanje osteoklasta, čime smanjuju resorpciju kostiju. Koriste se u liječenju osteoporoze te koštanih lezija kod malignih bolesti. Ne akumuliraju se u kostima za razliku od bisfosfonata pa je i efekt na remodelaciju kosti reverzibilan te obično nestaje. Glavna razlika između MRONJ-a induciranog bisfosfonatima i denosumabima je u vremenskoj pojavnosti osteonekroze. Ona se kod pacijenata na terapiji denosumabima javi vrlo rano nakon primjene lijeka, a kod pacijenata na bisfosfonatima može se pojaviti između 33 mjeseca (ukoliko su na oralnoj terapiji) i 48 mjeseci (ukoliko su na intravenskoj primjeni lijeka) (26).

2. ANTIANGIOGENI LIJEKOVI

Antiangiogeni lijekovi su monoklonska protutijela koja se vežu za receptore vaskularnog endotelnog faktora rasta (VEGF od *eng. vascular endothelial growth factor*) i na taj način sprječavaju angiogenezu/stvaranje novih krvnih žila. Preventivno se propisuju pacijentima s karcinomima kako bi se spriječila invazija krvnih žila tumorom i njegovo daljnje hematogeno i limfogeno širenje (26).

Točan mehanizam nastanka MRONJ-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjen, no smatra se da nastaje kao posljedica uzajamnog djelovanja unaprijed spomenutih lijekova koji dovode do poremećaja u koštanom i angiogenetskom metabolizmu uz prisutnost kontaminacije područja mikroorganizmima iz usne šupljine i lokalnu traumu (25).

1.3.6. HIV

Virus humane imunodeficijencije RNA (ribonukleinska kiselina od *eng. ribonucleic acid*) virus je koji pripada porodici humanih retrovirusa i potporodici lentivirina te je uzročnik spektra različitih kliničkih stanja, od akutne infekcije HIV-om (akutni retrovirusni sindrom, primarna infekcija HIV-om), asimptomatske infekcije do uznapredovale faze infekcije koju nazivamo

sindromom stečene imunodeficijencije (AIDS, od eng. *acquired immunodeficiency syndrome*). Postoje 2 tipa virusa HIV-a, HIV-1 kao dominantniji tip odgovoran za pandemiju i HIV-2 koji dominira uglavnom u zapadnim i istočnim dijelovima Afrike te je slabijeg virulentnog potencijala od HIV-1 tipa (27).

Diljem svijeta više je od 75 milijuna osoba zaraženo HIV-om. Bolest je obilježena progresivnim padom razine CD4⁺ T limfocita, a onda i većoj podložnosti infekcijama te malignim bolestima (28).

Nakon primarnog kontakta organizma s virusom, on primarno ostaje lokaliziran u sluznicama te se unutar nekoliko dana počinje širiti u limfoidne organe. Otprilike 10 - og dana od kontakta moguće je detektirati virus u krvi nakon čega eksponencijalno raste količina njegovih čestica u tijelu s vrhuncem rasta oko 30 - og dana od zaraze kada se ujedno mogu otkriti i stvorena protutijela na HIV. Smatra se da su osobe tada najzaraznije za svoju okolinu. Nakon toga replikacija virusa u organizmu ostaje stabilna često tijekom dužeg niza godina (28).

Virus HIV-a primarno napada stanice imunološkog sustava i to CD4⁺ T limfocite. Normalne vrijednosti CD4⁺ T limfocita u odraslog čovjeka iznose između 500 i 1200 stanica/ μ l u krvi. Kako se broj stanica progresivno smanjuje, raste i rizik pojavnosti infekcija, primarno virusom *varicella zoster*, rekurentnih bakterijskih infekcija te tuberkuloze, kad broj CD4⁺ T limfocita padne ispod 350/ μ l krvi. Pri vrijednostima CD4⁺ T limfocita manjim od 200/ μ l u krvi raste rizik za pojavu oportunističkih infekcija, upale pluća te kandidijaze. Kad osoba razvije ozbiljnu oportunističku infekciju pri vrijednostima CD4⁺ T limfocita manjih od 200/ μ l ili neku malignu bolest (Kaposijev sarkom, Non Hodgkinov limfom ili karcinom grlića maternice) govorimo o AIDS-u koji se razvija godinama (28).

1.3.7. Dijaliza

Bolest bubrega može biti uzrokovana akutnim ili kroničnim čimbenicima pri čemu se akutni odnose primjerice na bakterijske infekcije, opstrukcije urinarnog trakta ili pak ozljede bubrežnog parenhima (29).

Kronična bolest bubrega (CKD, od eng. *chronic kidney disease*) nastaje kao posljedica bolesti koje tijekom određenog vremenskog perioda postepeno dovode do ireverzibilnih strukturalnih i funkcionalnih promjena bubrega. Najčešće se to odnosi na dijabetes, hipertenziju i glomerulonefritis. Glavni laboratorijski parametar kojim se iskazuje sveukupna bubrežna

funkcija je glomerularna filtracija (GFR) koja predstavlja ukupnu količinu tekućine koja se filtrira putem funkcionalnih nefrona u jedinici vremena (30).

Razlikujemo 5 stadija CKD-a klasificiranih na osnovu brzine glomerularne filtracije (31):

- STADIJ 1 - brzina glomerularne filtracije normalna je ili neznatno smanjena s bubrežnim oštećenjem i malo smanjenom funkcijom $GFR \geq 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$
- STADIJ 2 - oštećenje bubrega s blago smanjenom GFR-om (60 - 89 ml/min/1.73 m²)
- STADIJ 3 - brzina GFR-e umjereno je smanjena (30 - 59 ml/min/1.73 m²)
- STADIJ 4 - brzina GFR-e ozbiljno je smanjena (15 - 29 ml/min/1.73 m²)
- STADIJ 5 - izraženo zatajenje bubrega gdje je brzina GFR-e manja od 15 ml/min/1.73 m².

Liječenju bubrežnih bolesnika pristupa se konzervativnim načinom i dijalizom (29). Dijaliza predstavlja klinički postupak kojim se uklanja višak dušikovih spojeva i tekućine iz organizma pacijenta s kroničnim bubrežnim zatajivanjem (32) te je indicirana u situacijama u kojima je brzina GFR-e manja od 30 ml/min/1.73 m² (29). Postoje dvije vrste dijalize, peritonealna i hemodijaliza koja je puno češća. Kako bi pacijent mogao biti podvrgnut postupku hemodijalize, potrebno je kirurški pristupiti njegovom krvotoku, putem arterio-venske fistule, sintetskih graftova ili centralnog venskog katetera (32).

U 65 % pacijenata postavlja se arterio-venska fistula kao prvi izbor, a vaskularni graftovi i centralni venski kateteri su drugi i treći izbor radi većeg rizika od infekcija, tromboza, hospitalizacije pa i smrti. Kad govorimo o infekcijama kod pacijenata s centralnim venskim kateterom, najčešće dolazi do IE-a, sepse, septičkog artritisa, osteomijelitisa te epiduralnog apscesa. Infekcije se smatraju vodećim uzrokom smrti kod pacijenata na hemodijalizi. Bakterijemiju kod pacijenata na hemodijalizi uzrokuju uglavnom gram pozitivne kuglaste bakterije, najčešće stafilocoki i to *Staphylococcus aureus* kod pacijenata s arteriovenskom fistulom te koagulaza, negativni stafilocoki i gram negativne bakterije u pacijenata s centralnim venskim kateterom. Navedene bakterije sastavni su dio normalne flore usne šupljine (33).

2. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA PRIJE STOMATOLOŠKIH ZAHVATA OVISNO O INDIKACIJI

2.1. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s rizikom pojave infektivnog endokarditisa

Temeljem opsežnog pregleda radova publiciranih u relevantnoj literaturi Američko kardiološko udruženje (AHA) je u svibnju 2021. godine donijelo nove smjernice za prevenciju IE-a prije stomatoloških zahvata. Unatoč tome što je bolest rijetka, a i činjenici da ne postoje uvjerljivi dokazi da stomatološki zahvati induciraju IE, AHA i dalje preporuča AP-u prije stomatoloških zahvata u nekim situacijama (34).

AHA također smatra da se profilaksom prije stomatoloških zahvata može spriječiti samo mali postotak IE-a, čak i ako bi profilaksa bila potpuno učinkovita (34, 35).

Prema smjernicama AHA-e iz 2007. AP bila je indicirana prije određenih stomatoloških zahvata u skupinama kardiovaskularnih bolesnika koje imaju najviši rizik lošeg ishoda od IE-a (35, 36). Skupine bolesnika za koje se preporučala AP su sljedeće:

- pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima i oni u kojih je korišten umjetni materijal pri korekciji
- pacijenti koji su preboljeli IE
- pacijenti s transplantiranim srcem u kojih se razvila bolest srčanih zalistaka
- kongenitalna srčana bolest, ali samo u određenim kategorijama:
 - nekorigirana srčana bolest s cijanozom uključujući bolesnike s palijativnim „shuntom“
 - unutar 6 mjeseci od potpune korekcije kongenitalnog srčanog defekta (kirurški ili kateterizacijom) koji je u potpunosti korigiran umjetnim materijalom ili napravom (profilaksa je opravdana jer je potrebno 6 mjeseci da bi se završila endotelizacija umjetnog materijala)
 - korigirana kongenitalna srčana bolest, ali sa zaostalim defektom na mjestu korekcije ili strani koja priliježe umjetnom materijalu ili napravi (što ometa epitelizaciju).

Pacijentima nakon operacija aortokoronarnog premoštenja (9), ugradnje stentova u koronarnim arterijama, elektroničkih uređaja poput pacemakera ili defibrilatora te ventrikuloatrijalnih shuntova u središnjem živčanom sustavu, ordiniranje AP-e nije potrebno (34).

U međuvremenu je bilo više promjena smjernica relevantnih udruga za AP-u IE-a, no aktualne smjernice Američkog udruženja stomatologa (ADA) dostupne na mrežnim stranicama u vrijeme pisanja ovog rada (lipanj 2021.) pozivaju doktore dentalne medicine da slijede

smjernice AHA-e iz 2021. to jest 2007. Uz to naglašavaju da su za prevenciju IE-a ključni dobra oralna higijena i redoviti stomatološki pregledi, svakih 6 mjeseci. AP se preporuča za sve stomatološke zahvate koji uključuju manipulaciju gingivalnim tkivom ili periapikalnim dijelom zuba ili perforaciju usne sluznice (34).

AP nije opravdana prilikom (34, 35):

- rutinske aplikacije anestetika u neupaljeno tkivo
- dentalne radiografije
- postavljanja mobilnih protetskih i ortodontskih naprava
- podešavanja ortodontskih naprava
- postavljanja ortodontskih bravica
- ispadanja mliječnih zuba i krvarenja na usnicama ili sluznici usne šupljine zbog traume.

Tablica 2. Antibiotici i njihove doze za profilaksu (36)

Uzimanje	Lijek	Odrasli	Djeca
Per os	amoksisicilin	2 g	50 mg/kg
Ne može per os	ampicilin ili cefazolin ili ceftriakson	2 g im ili iv 1 g im ili iv	50 mg/kg im ili iv 50 mg/kg im ili iv
	cefaleksin* ili klindamicin ili azitromicin ili klaritromicin	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alergija na peniciline ili ampicilin – 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

per os- peroralno, im-intramuskularno, iv-intravenski, g-gram, mg-miligram, kg-kilogram, min-minuta

** ili drugi oralni cefalosporin prve ili druge generacije u ekvivalentnoj dozi za odrasle ili za djecu*

*** cefalosporini se ne smiju primjenjivati kod osoba koje su u anamnezi imale anafilaksiju, angioedem ili urtikariju s penicilinima ili ampicilinom*

Profilaksu je potrebno primijeniti u jednoj dozi, 30 - 60 min prije zahvata. Ukoliko profilaksa nije dana prije zahvata, može se dati naknadno unutar 2 sata. Pacijentima koji već uzimaju neki od kratkoročnih antibiotika (7 - 10 dana) preporučenih za AP-u (zbog druge indikacije), potrebno je dati neki drugi od preporučenih antibiotika, poput azitromicina, klaritromicina ili klindamicina. Alternativno, zahvat može biti odgođen 10 dana nakon zadnje doze antibiotika kako bi došlo do oporavka oralne flore (34, 36). Pacijenti koji su na intravenskoj antimikrobnoj terapiji zbog IE-a ili neke druge infekcije, a zahtijevaju određeni invazivni stomatološki zahvat, primijenjeni antibiotik i dalje primaju parenteralno za vrijeme zahvata (34).

Prilikom stomatoloških zahvata koji traju duže od 6 h potrebno je ponoviti profilaksu u istoj dozi (9).

2.2. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s umjetnim zglobovima

Vijeće za znanstvena pitanja ADA-e 2015. godine zaključilo je na osnovu pregleda literature, ujedno uzevši u obzir kliničke preporuke iz 2012. i 2013. godine, da ne postoji objektivno dokazana povezanost između invazivnih stomatoloških zahvata te infekcije umjetnih zglobova. U skladu s time preporučili su da rutinsko ordiniranje AP-e pacijentima s umjetnim zglobovima nije potrebno (12, 37).

Doktor dentalne medicine trebao bi prema općem stanju pacijenta pretpostaviti kliničke situacije kod kojih postoji rizik prilikom izvođenja stomatoloških zahvata bez ordinirane AP-e, a uz to uzeti u obzir također i rizik sve veće rezistencije na antibiotike. Ukoliko doktor u određenoj situaciji smatra propisivanje AP-e opravdanom, primjerice u slučaju pozitivne anamneze na prethodnu infekciju umjetnog zgloba, najbolje bi bilo savjetovati se s nadležnim pacijentovim ortopedom koji će preporučiti najprikladniji antibiotik i njegovu dozu ukoliko ga smatra potrebnim. Ujedno smatraju da infekcije u ovom kontekstu nisu nužno povezane sa samim ugrađenim umjetnim zglobovima, već da one mogu zahvatiti bilo koji zglob u tijelu zbog sličnih morfoloških i fizioloških karakteristika (12).

Gore navedene preporuke temeljene su na određenim dokazima koji govore da stomatološki zahvati nisu povezani s infekcijama umjetnih zglobova te da antibiotici ne preveniraju infekciju umjetnog zgloba prije invazivnog zahvata. Nadalje, antibiotici mogu uzrokovati neželjene reakcije u smislu anafilaksije, rezistencije bakterija te oportunističkih infekcija, primjerice bakterijom *Clostridium difficile*. Uz to propisani antibiotici kod pacijenata neće imati veću korist od moguće štete. Svaki liječnik odluku o potrebi ordiniranja AP-e mora donijeti u skladu s pacijentovim individualnim kliničkim stanjem (12, 36).

U veljači 2017. godine ista skupina znanstvenika izdaje smjernice o protokolu postupanja s pacijentima s umjetnim zglobovima prema kriterijima Američke akademije ortopedskih kirurga (AAOS). Iznimno važnom smatraju suradnju između pacijenta, doktora dentalne medicine i ortopeda na osnovu koje se procjenjuju rizici i benefiti AP-e. Uz to preporučuju klinički rad prema smjernicama iz 2015. godine (37).

Postoje i europske smjernice za propisivanje AP-e kod pacijenata s umjetnim zglobovima donesene na osnovu opsežnog pregleda literature. Radenmacher i sur. 2017. godine objavili su da prije invazivnih stomatoloških zahvata nije potrebno propisivati AP-u, čak niti u imunokompromitiranih pacijenata. U prevenciji infekcije umjetnih zglobova ključnim smatraju: savjetovanje pacijenta o važnosti adekvatnog provođenja oralne higijene te redovite odlaske na kontrolne preglede kod stomatologa. Tako se može spriječiti potreba za eventualnim invazivnim zahvatom, a posljedično minimizirati rizik za nastanak infekcije umjetnog zgloba pri stomatološkom zahvatu (10).

2.3. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s dijabetesom

Zbog povećanog rizika pojavnosti infekcija, povećanog upalnog odgovora, mikrovaskularnih promjena kao i odgođenog i produženog cijeljenja rana, postavlja se pitanje je li pacijentima s dijabetesom indicirano ordiniranje AP-e. Napravljeno je nekoliko studija o utjecaju dijabetesa na T-limfocite, komponente komplementa i razinu imunoglobulina G (IgG) te je većina studija pokazala da dijabetes dovodi do smanjenja neutrofila u krvi koji fiziološki imaju važnu ulogu u obrani organizma od bakterijskih infekcija pa se ta činjenica može povezati s povećanim rizikom pojavnosti infekcija kod pacijenata s dijabetesom. Unatoč tome, pregledom literature o propisivanju AP-e kod ove skupine pacijenata prije invazivnih zahvata, zaključeno je da ne postoje znanstveno utemeljene činjenice koje bi govorile u prilog povećanog rizika postoperativnih infekcija, ako još uz to imaju normalnu glikemijsku kontrolu, stoga nije potrebno rutinski propisivati AP-u (38). Ona nije potrebna ni ukoliko pacijent ima inzulinsku pumpu (16).

Ukoliko se radi o bolesniku s narušenim oralnim zdravljem i nekontroliranim dijabetesom, a potrebno je provesti invazivan zahvat, pacijent također ne treba primiti AP-u, već umjesto toga punu terapijsku dozu antibiotika. Potrebu za antibioticima u tim situacijama indicira i nalaz glukoze u plazmi natašte koji prelazi 200 mg/dl odnosno 11.1 mmol/l. Infekcije je nužno agresivno zbrinjavati terapijskim postupcima kao što su incizija, drenaža, ekstrakcija, pulpotomija i puna terapijska doza antibiotika. Osim u slučaju kontraindikacija započinje se terapija penicilinom. Ako je klinički odgovor loš, najbolje je ordinirati učinkovitiji antibiotik na temelju rezultata osjetljivosti na antibiotike (trebao bi se napraviti kod refraktornog dijabetesa i bolesnika na visokim dozama inzulina) (16).

2.4. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s transplantiranim organima

Pristup stomatološkom liječenju pacijenata s transplantiranim organima možemo podijeliti u 2 perioda, prijetransplantacijski i poslijetransplantacijski te je u svakom bitna konzultacija stomatologa s nadležnim pacijentovim liječnikom. U prijetransplantacijskom periodu potrebno je u usnoj šupljini ukloniti sve potencijalne čimbenike koji bi mogli dovesti do infekcije u poslijetransplantacijskom razdoblju jer nedavne studije govore u prilog utjecaja lokalne intraoralne infekcije na prognozu transplantiranog organa (39).

Ne postoji općeprihvaćeni striktno propisani protokol o potrebi propisivanja AP-e (ili antibiotske terapije) u prijetransplantacijskom razdoblju, no može biti opravdan budući da pacijenti mogu imati nekontroliranu sistemsku bolest poput nekontroliranog dijabetesa, kardiovaskularne bolesti visokog rizika, krvne diskrazije i druge (20).

Pacijenti koji boluju od leukemije ili limfoma te se spremaju na transplantaciju koštane srži mogu biti skloni infekciji uslijed neutropenije te prije invazivnog zahvata doktor dentalne medicine treba imati uvid u njihove laboratorijske nalaze. U tim slučajevima, prema najnovijim smjernicama iz onkološke literature, preporuča se AP-a fluorokinolonima ukoliko je ukupan broj neutrofila manji od 1000/ μ l krvi dulje od 7 dana. U tim smjernicama nije eksplicitno navedeno da je to prikladno za stomatološke zahvate (40).

AP se obično propisuje prema smjernicama AHA-e za prevenciju IE-a i to 2 g amoksicilina peroralno 1 h prije zahvata, odnosno 600 mg klindamicina peroralno 1 h prije zahvata ukoliko je pacijent alergičan na penicilin (18) te fluorokinoloni kod pacijenata s izraženom neutropenijom (40).

U poslijetransplantacijskom periodu pacijenti su pod visokim rizikom od infekcije zbog visokih doza imunosupresiva koje primaju pa je svakako opravdano propisati AP-u iz tog razloga. Međutim, treba uzeti u obzir činjenicu da imunosupresivni lijekovi mijenjaju oralnu mikrofloru pa je u skladu s time otežano odrediti najpovoljniji antibiotik za profilaksu. Svakom pacijentu pristupa se individualno u konzultaciji s nadležnim liječnikom jer ukoliko je oralna higijena zadovoljavajuća, a presađak stabilan, profilaksa čak nije ni potrebna. S druge strane, kod pacijenata na visokim dozama imunosupresiva i aktivnim parodontitisom, rizik infekcije je visok pa je samim time potrebna i AP. U poslijetransplantacijskom razdoblju AP propisuje se po drugačijim smjernicama od smjernica za prevenciju IE-a. Daje se uglavnom zbog opasnosti od pojave subakutnog bakterijskog peritonitisa (20).

Tablica 3. Antibiotiska profilaksa u poslijetransplantacijskom razdoblju (20)

ANTIBIOTIK	DOZA I UZIMANJE LIJEKA
amoksisilin + metronidazol	2 g + 500 mg per os (1 h prije zahvata)
imipenem ili vankomicin*	1 g iv (1 h prije zahvata)
ampicilin + metronidazol	2 g + 500 mg iv (1 h prije zahvata)

g - gram, mg - miligram, per os - peroralno, h - sat, iv - intravenski

**u slučaju alergije na penicilin*

Klindamicin se ne preporuča kod većine transplantiranih pacijenata jer može biti toksičan za jetru i bubrege (20).

2.5. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata s rizikom pojave osteonekroze čeljusti

2.5.1. Pacijenti zračeni u području glave i vrata

Literatura govori u prilog slabog benefita u propisivanju AP-e pacijentima zračenim u području glave i vrata. Protok krvi kroz kost je smanjen pa i učinkovitost lijeka postaje upitna. Upitno je može li antibiotik doprijeti do zahvaćenog dijela kosti (21). Unatoč tome, preporuka je pacijentima zračenima u području glave i vrata, kako bi se prevenirala ORN čeljusti, propisati AP-u. Uz to, većina autora smatra kako ozljeda sluznice usne šupljine predstavlja ulazno mjesto oralnim mikroorganizmima u područje ozračenog dijela čeljusti (41).

Režimi propisivanja antibiotika ovim pacijentima pri invazivnim stomatološkim zahvatima jako se razlikuju među klinikama i kliničarima. Tako na primjer Al-Bazie i sur. pacijentima ordiniraju amoksisilin u dozi od 500 mg, odnosno klindamicin u dozi od 300 mg u slučaju preosjetljivosti na penicilin, svakih 8 h deset dana prije zahvata te nastavljaju s istom terapijom još sedam dana nakon do uspostavljanja integriteta sluznice. Uz to pacijent svakodnevno u istom vremenskom periodu ispiru usnu šupljinu s 10 ml 0.12%-tne otopine klorheksidina svakih 12 h kroz jednu minutu (41).

S druge strane, Maxymiw i sur. preporučuju preoperativnu primjenu penicilina V (fenoksimetilpenicilin) u dozi od 2 g 1 h prije zahvata koji ujedno u dozi od 600 mg 4x dnevno uzima još tjedan dana nakon zahvata, a Little sa svojim suradnicima preporuča isti režim terapije, samo se antibiotik postoperativno uzima u dozi od 500 mg (21, 41). Lye i sur. propisuju

2 g penicilina V 1 h prije zahvata koji pacijent uzima u kombinaciji s metronidazolom i klorheksidinom još tjedan dana nakon zahvata (41).

Vlastita je opservacija da se na Klinici za stomatologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Zagreb prije invazivnih zahvata pacijentima s rizikom od ORN-e preporuča uzimanje 500 mg amoksicilina i 400 mg metronidazola svakih 8 h ili 300 mg klindamicina svakih 6 h ukoliko se radi o osobama alergičnim na penicilin (ili pak ukoliko je klindamicin prvi izbor terapeuta). Obično prvu dozu antibiotika pacijenti uzimaju 24 h prije zahvata te nastavljaju s terapijom tijekom 7 dana nakon zahvata.

2.5.2. Pacijenti na anti-resorptivnoj i antiangiogenoj terapiji

Akashi i sur. objavili su 2018. godine analizu dostupnih radova (pregledni rad na temu režima i perioda perioperativne primjene antibiotika u svrhu prevencije MRONJ-a). Zaključuju da oralni i maksilofacijalni kirurzi vezano uz MRONJ kirurgiju uglavnom preferiraju antibiotike na bazi penicilina uz dodatak inhibitora β -laktamaze ili metronidazola. Period terapije ovim lijekovima temelji se na praktičnom iskustvu (42).

Heufelder i sur. kao antibiotski protokol za minimaliziranje rizika nastanka MRONJ-a preporučaju antibiotike, amoksicilin 875 mg sa 125 mg klavulanske kiseline dva puta dnevno, odnosno 600 mg klindamicina kod alergije na penicilin tri puta dnevno 48 h prije zahvata te ukupno trajanje terapije 7 dana. Uz to preporuča, kao i mnogi drugi autori, perioperativno korištenje topikalnog antimikrobnog sredstva klorheksidina za ispiranje usta dva do tri puta dnevno do uspostavljanja mukoznog integriteta. Vescovi i sur. propisuju 2 g amoksicilina 3 dana prije zahvata uz uzimanje istog još 2 tjedna nakon zahvata, a Mozzati sa svojim suradnicima pridaje veliku pažnju oralnoj higijeni kao prevenciji MRONJ-a te u skladu s time svi pacijenti moraju doći na profesionalno čišćenje zuba tjedan dana prije zahvata pri čemu ih se ujedno motivira i educira o provođenju oralne higijene na adekvatan način. Sama AP prema njima traje ukupno 6 dana, a počinje dan prije zahvata amoksicilinom u kombinaciji s klavulanskom kiselinom svakih 12 h, a kod alergičnih na penicilin propisuje se eritromicin (43).

Vlastita je opservacija da se pacijentima u ovoj situaciji u Klinici za stomatologiju KBC-a Zagreb preporučuje peroralna kombinacija 500 mg amoksicilina i 400 mg metronidazola svakih 8 h ili 300 mg klindamicina svakih 6 h ukoliko se radi o osobama alergičnim na penicilin (ili pak ukoliko je klindamicin prvi izbor terapeuta). Pacijent počinje uzimati terapiju 24 ili čak 48 h prije zahvata te nastavljaju s terapijom tijekom 14 dana nakon zahvata, do uspostavljanja integriteta sluznice.

2.6. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata zaraženih HIV-om

Ne postoji značajna razlika u broju postoperativnih infekcija kod pacijenata zaraženih HIV-om i neinficiranih. Osim toga postoji vrlo malo znanstveno utemeljenih činjenica koje bi govorele u prilog rutinskog propisivanja AP-e prije invazivnih stomatoloških zahvata kod svih pacijenata zaraženih HIV-om te bi se svakom pacijentu trebalo pristupiti individualno u skladu s vrijednostima krvnih parametara (broja neutrofila i CD4+ T limfocita). Ukoliko pacijent ima neutropeniju i broj polimorfonuklearnih neutrofila manji od 500/ μ l te broj CD4+ T limfocita manji od 100/ μ l, on treba primiti AP-u. AP propisuje se prema AHA smjernicama za prevenciju IE-a (44).

S antibioticima u HIV zaraženih pacijenata, posebno u uznapredovaloj fazi bolesti, treba biti oprezan zbog veće sklonosti razvoja nepoželjnih reakcija, primjerice oportunističkih infekcija, te rezistencije mikroorganizama na lijek (45).

2.7. Antibiotiska profilaksa kod pacijenata na dijalizi

Postoji nizak rizik moguće infekcije arterio-venske fistule kod pacijenata na hemodijalizi do koje može doći prilikom invazivnih stomatoloških zahvata, a može rezultirati sepsom, septičkim embolusima, infektivnim endoarteritisima te IE-om (29). AP smatra se opravdanom kod pacijenata na hemodijalizi (posebno onih s ugrađenim centralnim venskim kateterom zbog većeg rizika infekcije) unutar 6 mjeseci od kirurški formiranog pristupa krvotoku (31). Prema zasad jedinim smjernicama AHA-e iz 2003. godine AP rutinski nije potrebna prije invazivnih stomatoloških zahvata kako kod pacijenata na hemodijalizi tako ni kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi (46). Ona je potrebna kod pacijenata na hemodijalizi prije incizija i drenaža apscesa te zamjene inficirane arterio-venske fistule, grafta ili centralnog venskog katetera (47). Obično se propisuje prema AHA smjernicama, a glavni cilj je spriječiti stafilokoknu infekciju na pristupnom mjestu u krvotok (29, 46).

Umjesto penicilina, pri riziku od stafilokokne infekcije, bilo bi racionalno koristiti antistafilokokne lijekove kao što su cefaleksin, klindamicin, azitromicin ili klaritromicin.

Postoji još prikladniji pristup ovoj skupini pacijenata što se tiče AP-e, a odnosi se na iv primjenu vankomicina za vrijeme dijalize koji onda ostaje u krvotoku kroz 5 - 7 dana nakon te prevenira eventualnu infekciju prije multiplih invazivnih zahvata indiciranih kod pacijenta (32).

Ujedno treba paziti i na skupine antibiotika koji se propisuju pacijentima na dijalizi. Najsigurniji su penicilin, klindamicin te cefalosporini dok je tetracikline i aminoglikozide potrebno izbjegavati zbog njihove nefrotoksičnosti (31).

3. RASPRAVA

Prema aktualnim smjernicama AP prije stomatoloških zahvata preporuča se rjeđe nego u prošlosti. Navedeno je posljedica širenja svijesti o rastućem globalnom problemu antimikrobne rezistencije i boljeg razumijevanja svakodnevne incidencije bakterijemije koju izazivaju rutinske aktivnosti (žvakanje, provođenje oralne higijene). Osim toga, antimikrobni učinak antibiotika koji se ordiniraju profilaktički je kontroveržno i diskutabilno pitanje s obzirom na to da neka istraživanja govore u prilog njihovom pozitivnom učinku, a druga su pak suprotnih stajališta. Većina trenutnih istraživanja govori da amoksisilin može smanjiti učestalost bakterijemije, ali da nema 100 % - tni učinak u tome kao niti klindamicin koji se propisuje u slučaju preosjetljivosti na penicilin (48). Prema najnovijim smjernicama AHA-e iz 2021. godine klindamicin se više uopće ne propisuje kao antibiotik za profilaksu u slučaju preosjetljivosti na penicilin. U tim situacijama daju se cefaleksin, doksiciklin ili azitromicin ili klaritromicin (34).

Što se tiče IE-a, trenutno propisane smjernice od strane AHA-e i Europskog kardiološkog društva uzimaju u obzir uski spektar kliničkih stanja s visokim rizikom pojavnosti IE-a kod kojih je nužno propisati AP-u prije zahvata koji uključuju manipulaciju u području gingive, periapikalnom području te perforaciju oralne sluznice. Rutinski se propisuje 2 g amoksicilina per os ili 2 g ampicilina im ili iv 30 - 60 minuta prije zahvata, odnosno 2 g cefaleksina per os ili 600 mg klindamicina im ili iv kod osoba intolerantnih na penicilin. Međutim, ne postoje propisane smjernice o potrebi propisivanja AP-e spomenutoj skupini pacijenata prije incizija i drenaža apscesa. Postoje dokazi koji govore u prilog niske mogućnosti bakterijemije nakon incizija i drenaža apscesa s dobrom općom kliničkom slikom pacijenta. S druge strane treba uzeti u obzir da su apscesi često povezani sa *Staphylococcus aureusom* koji je jedan od najznačajnijih mikroorganizama u etiologiji IE-a pa je preporuka propisati AP-u i to 600 mg klindamicina im ili iv ili 20 mg/kg vankomicina 30 - 60 minuta prije zahvata (6).

Smjernice za propisivanje AP-e u pacijenata s ugrađenim umjetnim zglobovima mijenjale su se iz godine u godinu, a zapravo su uključivale potrebu za propisivanjem unutar prva 3 mjeseca do 2 godine od kirurškog zahvata ugradnje. Još 2005. godine u Australiji je postojao protokol propisivanja AP-e svim pacijentima prije vađenja zuba unutar prva 3 mjeseca od ugradnje umjetnog zgloba, a 5 godina nakon toga smjernice se mijenjaju zbog većeg rizika nuspojava lijeka od samog benefita AP-e. Danas, u većini zemalja diljem svijeta, uključujući Sjedinjene Američke Države, Kanadu, Ujedinjeno Kraljevstvo, Australiju i Novi Zeland, propisivanje AP-e nije indicirano u pacijenata s umjetnim zglobovima (48), čak ni ukoliko su imunokompromitirani (10,12).

Pacijentima koji boluju od dijabetesa koji je kontroliran, AP prije invazivnih stomatoloških zahvata nije potrebna. Dakle, njima se pristupa kao preostaloj zdravoj populaciji pacijenata koji nemaju dijabetes. S druge strane, u slučaju nereguliranosti bolesti (gdje je HbA1c veći od 8 %) te ukoliko je nužan invazivan zahvat, antibiotici su potrebni zbog povećanog rizika pojavnosti infekcija, krvožilnih promjena te produženog cijeljenja rana. Tada se AP ne propisuje prema AHA smjernicama za infektivni endokarditis, već se ordinira puna terapijska doza antibiotika, najčešće penicilina (16).

Kod pacijenata s transplantiranim organima ne postoje točno propisane smjernice za ordiniranje AP-e u prijetransplantacijskom i poslijetransplantacijskom razdoblju, no često se čine opravdanim primarno zbog nekontroliranih sistemskih bolesti u prijetransplantacijskom razdoblju, odnosno povećanog rizika za infekcije u poslijetransplantacijskom razdoblju zbog visokih doza imunosupresivnih lijekova koje primaju. Najčešće, ukoliko se propisuju u prijetransplantacijskom razdoblju, propisuju se prema AHA smjernicama, odnosno potrebno ih je modificirati u poslijetransplantacijskom razdoblju zbog rizika pojavnosti subakutnog bakterijskog peritonitisa (20).

Propisivanje AP-e pacijentima s rizikom pojave osteonekroze čeljusti predmet je najveće diskusije te u skladu s time postoje različiti protokoli propisivanja ovisno o terapeutu i klinici. Ono što je karakteristično za propisivanje antibiotika kod spomenute skupine pacijenata je da terapija antibiotikom mora početi dan ili nekoliko dana prije invazivnog zahvata te trajati još određeni period nakon njega, obično do uspostavljanja integriteta sluznice. Prvi izbor antibiotika svakako je penicilin, odnosno klindamicin pri preosjetljivosti na penicilin ili alternativno kombinacija metronidazola i kinolona ili metronidazola i eritromicina. Određeni autori navode klindamicin kao prvi izbor antibiotika primarno zbog njegovog širokog spektra djelovanja, no kako je poznat po nuspojavama, nakon 6 dana uvodi se lakše podnošljiv doksiciklin do skidanja šavova (49).

Postoji vrlo malo znanstveno utemeljenih činjenica koje govore u prilog rutinskom propisivanju AP-e svim pacijentima zaraženih HIV-om. Saznavši iz anamneze da je pacijent inficiran HIV-om, potrebno je tražiti na uvid u laboratorijske parametre (razinu neutrofila i CD4 + T limfocita) te u slučaju značajne deficijencije propisati AP-u (44, 45).

Kod pacijenata na dijalizi vodeći uzrok smrti je pojava stafilokokne infekcije kirurški uspostavljenog pristupa krvotoku kod pacijenata na hemodijalizi, s posljedičnom bakterijemijom koja onda može dovesti do infektivnog endokarditisa (47). Istraživanja otkivaju

da pacijentima na dijalizi nije potrebno propisivati AP-u u svrhu prevencije IE-a uvijek. AP se preporučuje, prema zadnjim smjernicama ADA-e, ukoliko pacijent pripada grupi visokorizičnih pacijenata za IE zbog određene srčane bolesti u podlozi (31). Rutinsko propisivanje profilakse nije potrebno niti kod pacijenata na hemodijalizi niti na peritonealnoj dijalizi (46) te se eventualno smatra opravdanom u prvih 6 mjeseci od formiranog pristupa krvotoku kod pacijenata na hemodijalizi (31).

4. ZAKLJUČAK

Na osnovi pregleda dostupne literature može se zaključiti da se smjernice i protokoli propisivanja antibiotske profilakse kontinuirano mijenjaju iz godine u godinu na temelju saznanja koja donose nova istraživanja. Stoga je potrebna neprestana angažiranost doktora dentalne medicine u proučavanju najnovijih smjernica te planiranju kliničkog rada i pristupa pacijentima u skladu s njima. Potrebno je podizati svijest o nerazboritom i neopravdanom propisivanju antibiotika koje je dovelo do rezistencije velikog broja mikroorganizama jer samo praćenje novoizdanih protokola i cjeloživotna edukacija može pomoći u borbi protiv ovog velikog globalnog problema. Svakako, ukoliko nismo sigurni trebamo li pacijentu s određenom bolešću propisati antibiotsku profilaksu, najbolje bi bilo konzultirati se s njegovim nadležnim liječnikom, no pritom je potrebno opisati planirani postupak i obrazložiti vlastitu dilemu.

5. LITERATURA

1. AAPD | Antibiotic Prophylaxis for Dental Patients at Risk for Infection [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: <https://www.aapd.org/research/oral-health-policies--recommendations/antibiotic-prophylaxis-for-dental-patients-at-risk-for-infection/>
2. Đanić P, Macan D. Antimikrobna terapija u stomatologiji: Antimikrobna profilaksa za stomatološke zahvate. In: Peršec J, editor. Anesteziologija u dentalnoj medicini. 1.izd. Zagreb; Medicinska naklada, 2019. p. 210-31.
3. Đanić P, Macan D. Antimikrobna terapija u stomatologiji: Principi antimikrobne terapije u stomatologiji. In: Peršec J, editor. Anesteziologija u dentalnoj medicini. 1.izd. Zagreb; Medicinska naklada, 2019. p. 210-31.
4. Đanić P, Macan D. Antimikrobna terapija u stomatologiji: Rezistencija bakterija na antibiotike. In: Peršec J, editor. Anesteziologija u dentalnoj medicini. 1. izd. Zagreb; Medicinska naklada, 2019. p. 210-31.
5. Lerminiaux NA, Cameron ADS. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. Can J Microbiol. 2019 Jan;65(1):34–44.
6. Yang E, Frazee BW. Infective Endocarditis. Emerg Med Clin North Am. 2018 Nov;36(4):645–63.
7. Vincent LL, Otto CM. Infective Endocarditis: Update on Epidemiology, Outcomes, and Management. Curr Cardiol Rep. 2018 Aug 16;20(10):86.
8. Iung B, Duval X. Infective endocarditis: innovations in the management of an old disease. Nat Rev Cardiol. 2019 Oct;16(10):623–35.
9. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patient: Cardiovascular Disease. 9th ed. St Louis: Mosby; 2017. 2, Infective Endocarditis; p. 19-37.
10. Rademacher WMH, Walenkamp GHIM, Moojen DJF, Hendriks JGE, Goedendorp TA, Rozema FR. Antibiotic prophylaxis is not indicated prior to dental procedures for prevention of periprosthetic joint infections. Acta Orthop. 2017 Oct;88(5):568–74.
11. Goff DA, Mangino JE, Glassman AH, Goff D, Larsen P, Scheetz R. Review of Guidelines for Dental Antibiotic Prophylaxis for Prevention of Endocarditis and Prosthetic Joint Infections and Need for Dental Stewardship. Clin Infect Dis. 2020 Jul 11;71(2):455–62.

12. Sollecito TP, Abt E, Lockhart PB, Truelove E, Paumier TM, Tracy SL, et al. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints: Evidence-based clinical practice guideline for dental practitioners--a report of the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2015 Jan;146(1):11-16.e8.
13. Moreira AI, Mendes L, Pereira JA. Is there scientific evidence to support antibiotic prophylaxis in patients with periodontal disease as a means to decrease the risk of prosthetic joint infections? A systematic review. *Int Orthop.* 2020 Feb;44(2):231–6.
14. Harreiter J, Roden M. [Diabetes mellitus-Definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2019)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2019 May;131(Suppl 1):6–15.
15. Palermo NE, Garg R. Perioperative Management of Diabetes Mellitus: Novel Approaches. *Curr Diab Rep.* 2019 Feb 26;19(4):14.
16. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient: Endocrine and Metabolic Disease.* 9th ed. St Louis: Mosby; 2017. 14, Diabetes Mellitus; p. 230-54.
17. Fabuel LC, Esteve CG, Perez MGS. Dental management in transplant patients. *J Clin Exp Dent.* 2011;3(1):e43–e52.
18. Georgakopoulou EA, Achtari MD, Afentoulide N. Dental management of patients before and after renal transplantation. *Stomatologija.* 2011;13(4):107–12.
19. Holt CD. Overview of Immunosuppressive Therapy in Solid Organ Transplantation. *Anesthesiol Clin.* 2017 Sep;35(3):365–80.
20. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient.* 8th ed. St Louis: Mosby; 2012. 21, Organ and Bone Marrow Transplantation; p. 347-69.
21. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient: Hematologic and Oncologic Disease.* 9th ed. St Louis: Mosby; 2017. 26, Cancer and Oral Care of Patients With Cancer; p. 480-514.
22. Rogulj AA, Brzak BL, Boras VV, Brailo V, Milenović M. Oral Complications of Head and Neck Irradiation: a review of literature. *Libri Oncol.* 2017; 45(2-3): 89-93.

23. Chronopoulos A, Zarra T, Ehrenfeld M, Otto S. Osteoradionecrosis of the jaws: definition, epidemiology, staging and clinical and radiological findings. A concise review. *Int Dent J*. 2018 Feb;68(1):22–30.
24. Lukšić I, Upale maksilofacijalne regije: Medikamentna osteonekroza čeljusti. In. Lukšić I, editor. *Maksilofacijalna kirurgija*. Zagreb: Naklada Ljevak; 2019. p. 37-62.
25. Granić M., *Medikamentozna osteonekroza čeljusti Zagreb (brošura za liječnike): Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu*; 2017. p. 1-17.
26. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus*. 2020 Feb 10;12(2):e6944.
27. Begovac J, Rode OĐ, Zaraza virusom humane imunodeficijencije: Uzročnik, imunopatogeneza, dijagnostika i rasprostranjenost infekcije HIV-om. In. Begovac J, editor. *Klinička infektologija*. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 352-33.
28. HIV infection | Nature Reviews Disease Primers [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrdp201535>
29. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. Dental Management of the Medically Compromised Patient: Genitourinary Disease. 9th ed. St Louis: Mosby; 2017. 12, Chronic Kidney Disease and Dialysis; 193-09.
30. Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. 2017 Mar 25;389(10075):1238–52.
31. Costantinides F, Castronovo G, Vettori E, Frattini C, Artero ML, Bevilacqua L, et al. Dental Care for Patients with End-Stage Renal Disease and Undergoing Hemodialysis. *Int J Dent* [Internet]. 2018 Nov 13 [cited 2021 Jun 5];2018. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6258100/>
32. Sonis ST, Fazio RC, Fang LS. Oral Medicine Secrets: Genitourinary disease. Philadelphia: Hanley & Belfus INC; 2003. 27, Chronic Renal Failure and Dialysis; 143-48.
33. Böhlke M, Uliano G, Barcellos FC. Hemodialysis catheter-related infection: prophylaxis, diagnosis and treatment. *J Vasc Access*. 2015 Oct;16(5):347–55.
34. Wilson WR, Gewitz M, Lockhart PB, Bolger AF, DeSimone DC, Kazi DS, et al. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis: A Scientific

- Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021 May 18;143(20):e963–78.
35. Infective (Bacterial) Endocarditis Wallet Card | American Heart Association [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/consumer-healthcare/order-american-heart-association-educational-brochures/infective-bacterial-endocarditis-wallet-card>
36. AAE Quick Reference Guide on Antibiotic Prophylaxis 2017 Update [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/aae_antibiotic-prophylaxis.pdf
37. 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* [Internet]. 2017 Jun 20 [cited 2021 Jun 29];135(25). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000503>
38. Fernandes KS, Glick M, de Souza MS, Kokron CM, Gallottini M. Association between immunologic parameters, glycemic control, and postextraction complications in patients with type 2 diabetes. *J Am Dent Assoc*. 2015 Aug;146(8):592–9.
39. Kwak E-J, Kim D-J, Choi Y, Joo DJ, Park W. Importance of oral health and dental treatment in organ transplant recipients. *Int Dent J*. 2020 Dec;70(6):477–81.
40. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient: Immunologic Disease*. 9th ed. St Louis: Mosby; 2017. 21, Organ Transplantation; p. 370-88.
41. Al-Bazie SA, Bahatheq M, Al-Ghazi M, Al-Rajhi N, Ramalingam S. Antibiotic protocol for the prevention of osteoradionecrosis following dental extractions in irradiated head and neck cancer patients: A 10 years prospective study. *J Cancer Res Ther*. 2016 Jun;12(2):565–70.
42. Akashi M, Kusumoto J, Takeda D, Shigeta T, Hasegawa T, Komori T. A literature review of perioperative antibiotic administration in surgery for medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg*. 2018 Dec;22(4):369–78.

43. Goodday RH. Preventive Strategies for Patients at Risk of Medication-related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015 Nov;27(4):527–36.
44. Shirlaw PJ, Chikte U, MacPhail L, Schmidt-Westhausen A, Croser D, Reichart P. Oral and dental care and treatment protocols for the management of HIV-infected patients. *Oral Dis.* 2002;8 Suppl 2:136–43.
45. Human Immunodeficiency Virus (HIV) [Internet]. [cited 2021 May 8]. Available from: <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/hiv>
46. Perry MM, Howell S, Patel N. Protocols for treating patients with end-stage renal disease: a survey of nephrology fellowships. *Spec Care Dentist.* 2017 Mar;37(2):57–61.
47. Little JW, Falace DA, Miller CS, Rhodus NL. *Dental Management of the Medically Compromised Patient.* 8th ed. St Louis: Mosby; 2012. 12, Chronic Renal Failure and Dialysis; 186-17.
48. Daly CG. Antibiotic prophylaxis for dental procedures. [cited 2021 Jun 6]; Available from: <https://www.nps.org.au/australian-prescriber/articles/antibiotic-prophylaxis-for-dental-procedures>
49. Jakiel J, Jenda D, Rahnema M. Prophylaxis of medication-related necrosis of the jaws in dental patients – study of 49 cases. *J Pre Clin Clin Res.* 2018 Sep 26;12(3):77–81.

6. ŽIVOTOPIS

Tena Križnik rođena je 2. listopada 1996. godine u Zagrebu. Odrasla je u Krapinskim Toplicama gdje završava osnovnu školu. Nakon toga pohađa Gimnaziju Antuna Gustava Matoša u Zaboku - smjer opća gimnazija, koju završava 2015. godine te potom upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu i završava ga 2021. godine.