

# Stomatološka skrb za onkološke pacijente

---

**Matleković, Martina**

**Professional thesis / Završni specijalistički**

**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:127:853102>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-09-20**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Martina Matleković

# **STOMATOLOŠKA SKRB ZA ONKOLOŠKE PACIJENTE**

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren u: Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju; Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Poslijediplomski specijalistički studij Dentalna medicina

Mentor rada: prof.dr.sc. Sanja Šegović, redoviti profesor, Zavod za endodonciju i restaurativnu stomatologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: mr.sc. Dubravka Volenec, prof.

Lektor engleskog jezika: mag. philol. angl. Petra Mikolić

Sastav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Sastav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 46 stranica

0 tablica

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Sanji Šegović na stručnoj pomoći i savjetima tijekom izrade poslijediplomskog specijalističkog rada.

## Sažetak

### STOMATOLOŠKA SKRB ZA ONKOLOŠKE PACIJENTE

Osnovno liječenje onkoloških pacijenata provodi se radioterapijom, kemoterapijom, kirurški i kombinacijom navedenih metoda. Svi pacijenti trebali bi proći stomatološki pregled najkasnije tri tjedna prije početka onkološke terapije. Potrebno je liječiti oralne bolesti koje bi se mogle pogoršati tijekom terapije te prevenirati oralne komplikacije i nelagodu kako ne bi došlo do prekida onkološke terapije. Loša kontrola oralnog mukozitisa jedan je od vodećih razloga neplaniranog prekida liječenja malignog procesa.

Kako bi se smanjio rizik komplikacija odstranjuju se tvrde supragingivne i subgingivne zubne naslage i zubi se zaštićuju fluoridacijom. Vađenje zuba treba po potrebi izvesti uz antibiotsku zaštitu i s minimalnom traumom. Potrebno je zagladiti kost na rubovima rane kako bi se izbjegle iritacije i osiguralo primarno cijeljenje.

U akutne komplikacije radioterapije u području glave i vrata ubrajaju se: oralni mukozitis, kserostomija, sekundarne infekcije, disgeuzija, insuficijentna prehrana.

Kronične komplikacije radioterapije javljaju se nekoliko tjedana do nekoliko godina nakon zračenja. One su: kserostomija, radijacijski karijes, teleangiektazije, mišićna fibroza s trizmusom, smanjenje vaskularizacije, nekroza mekih tkiva, osteoradionekroza, dentofacijalne malformacije, insuficijentna prehrana, preosjetljivost zuba, pulpitična bol i nekroza.

Komplikacije kemoterapije su: mukozitis, disbalans elektrolita, mučnina, povraćanje, krvarenje, oralne infekcije, fotoosjetljivost, disfunkcija središnjeg živčanog sustava, alopecija, insuficijentna prehrana.

Kserostomija je jedan od čimbenika koji uzrokuje ubrzani nastanak radijacijskog karijesa i veći rizik nastanka infekcije sluznice.

Osteonekroza je aseptična ishemična nekroza kosti koja se javlja kod pacijenata zračenih u području glave i vrata i kod pacijenata koji uzimaju bisfosfonate. Zračeni pacijenti su doživotno u opasnosti od nastanka osteoradionekroze.

**Ključne riječi:** Radioterapija; kemoterapija; oralni mukozitis; kserostomija; osteonekroza; bisfosfonati

## Summary

### DENTAL CARE FOR ONCOLOGICAL PATIENTS

The basic treatment of oncological patients is administered by using radiotherapy, chemotherapy, surgery and a combination of these methods. All patients should undergo a dental examination at least three weeks prior to oncological treatment. It is necessary to treat oral diseases that may be exacerbated during therapy and prevent oral complications and discomfort so as not to interrupt oncological treatment. Poor oral mucositis control is one of the leading causes of unplanned termination of malignant process treatment.

To reduce the risk of complications the hard supragingival and subgingival dental plaque is removed and the teeth are protected by fluoridation. If needed, tooth extractions should be performed with antibiotic protection and minimal trauma. It is necessary to smooth the bone on the edges of the wound to avoid irritation and ensure the primary healing.

Acute complications of head and neck radiotherapy include: oral mucositis, xerostomia, secondary infections, dysgeusia, insufficient nutrition.

Chronic complications of radiotherapy occur several weeks to several years after radiation. These include: xerostomia, radiation-related caries, teleangiectasia, muscle fibrosis with trismus, reduction of vascularization, soft tissue necrosis, osteoradionecrosis, dentofacial malformation, insufficient nutrition, tooth sensitivity, pulp pain and necrosis.

Chemotherapy complications include: mucositis, electrolyte imbalance, nausea, vomiting, bleeding, oral infections, photosensitivity, central nervous system dysfunction, alopecia, insufficient nutrition.

Xerostomia is one of the factors that causes accelerated development of radiation-related caries and increases the risk of mucosal infection.

Osteonecrosis is an aseptic ischemic necrosis of the bones which occurs in patients receiving head and neck radiation therapy and in patients taking bisphosphonates. Radiated patients are permanently endangered by osteoradionecrosis.

**Keywords:** radiotherapy; chemotherapy; oral mucositis; xerostomia; osteonecrosis; bisphosphonates

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	STOMATOLOŠKA SKRB UZ ONKOLOŠKU TERAPIJU .....	3
2.1.	Stomatološka skrb prije onkološke terapije .....	4
2.2.	Stomatološka skrb za vrijeme onkološke terapije .....	7
2.3.	Stomatološka skrb nakon onkološke terapije .....	8
2.4.	Nuspojave onkološke terapije u usnoj šupljini .....	9
2.5.	Oralni mukozitis .....	12
2.6.	Kserostomija .....	16
2.7.	Gubitak osjeta okusa i neurološke promijene .....	18
2.8.	Sekundarne infekcije .....	19
2.9.	Krvarenje .....	21
2.10.	Radijacijski karijes .....	22
2.11.	Osjetljivost zuba .....	24
2.12.	Trizmus .....	25
2.13.	Osteonekroza .....	26
2.13.1.	Osteoradionekroza .....	27
2.13.2.	Osteonekroza uzrokovana bisfosfonatima .....	31
3.	RASPRAVA .....	34
4.	ZAKLJUČAK .....	37
5.	LITERATURA .....	39
6.	ŽIVOTOPIS .....	45

## **Popis skraćenica**

DNK- deoksiribonukleinska kiselina



## **1. UVOD**

Napretkom dijagnostike i primjenom novih antineoplastičnih terapija produžilo se očekivano preživljavanje pacijenata koji boluju od onkoloških bolesti što znači da je veća vjerojatnost da će se liječnik dentalne medicine susresti s onkološkim pacijentom i pružati mu stomatološko liječenje u različitim fazama onkološke terapije.

Rak je veliki javnozdravstveni problem u Hrvatskoj. Zloćudni tumori su drugi po redu uzrok smrtnosti odmah iza bolesti srca i krvnih žila. Ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti u Hrvatskoj u 2015. godini bio je 22 503, a od raka je umrlo 14 012 osoba. Muškarci najčešće obolijevaju od raka traheje, bronha i pluća (18 %), prostate (18 %), kolona (9 %), rektuma, rektosigme i anusa (7 %) i mokraćnog mjehura (6 %). Žene najčešće obolijevaju od raka dojke (26 %), kolona (8 %), traheje, bronha i pluća (8 %), tijela maternice (6 %) i štitnjače (6 %) (1).

Onkološko liječenje provodi se radioterapijom, kemoterapijom, kirurški i kombinacijom navedenih metoda. Svi onkološki pacijenti trebali bi proći detaljni stomatološki pregled prije početka radioterapije i kemoterapije. Pregled bi trebalo, u najboljem slučaju, obaviti odmah nakon dijagnoze, a najkasnije tri tjedna prije početka terapije (2).

Orofacijalna regija je široko područje radijacijske onkologije kojemu pripadaju bolesnici:

- neurokirurgije
- oftalmologije
- otorinolaringologije
- maksilofacijalne kirurgije
- cervikofacijalne kirurgije
- oralne kirurgije
- oralne medicine
- dermatologije
- endokrinologije (3)

Svrha rada je prikupiti podatke dostupne u recentnoj literaturi o stomatološkom liječenju onkoloških pacijenata, indikacijama i kontraindikacijama za određene stomatološke zahvate prije, tijekom i nakon onkološkog liječenja, pripremi pacijenta za kemoterapiju i radioterapiju te kako pacijentu olakšati nuspojave onkološke terapije.

Podaci prikupljeni pisanjem ovoga rada važni su za razumijevanje specifičnosti stomatološkog liječenja onkoloških pacijenata. Takvi pacijenti ranjiva su skupina s kojom bi se liječnik dentalne medicine mogao susresti tijekom kliničkoga rada te je važno znati kada može primijeniti određene stomatološke zahvate te koje su nuspojave onkološkog liječenja koje se manifestiraju u usnoj šupljini i kako ih tretirati.

## **2. STOMATOLOŠKA SKRB UZ ONKOLOŠKU TERAPIJU**

## 2.1. Stomatološka skrb prije onkološke terapije

Liječnici dentalne medicine trebali bi prilikom redovnih pregleda obratiti pozornost ne samo na usnu šupljinu nego i na područje glave i vrata pacijenta. Na taj način moguće je uočiti sumnjive promjene već u ranom stadiju i pravovremeno uputiti pacijenta na daljnji pregled kod specijalista. Poznato je da je oralni karcinom jedan od deset najčešćih uzroka smrti u cijelom svijetu (4). Sve lezije u usnoj šupljini kod kojih se sumnja na karcinom i one koje ne zacijele unutar 14 dana unatoč liječenju moraju biti pregledane od strane specijalista i ako je potrebno, treba napraviti biopsiju tkiva (2).

Pri stomatološkoj obradi onkološkog pacijenta potrebno je prije zahvata uzeti detaljnu anamnezu i saznati od čega pacijent boluje te koji je plan onkološke terapije. Ukoliko se radi o palijativnom pacijentu plan stomatološkog liječenja prilagođava se tome. Potrebno je izliječiti sve aktivne upale koje bi mogle stvarati probleme tijekom onkološke terapije. Pacijente kojima je dijagnosticiran rak u stadiju I ili II moguće je normalo liječiti bez obzira na onkološku bolest (2). Njih je potrebno češće naručiti na kontrolu i svaki puta provjeriti postoje li znakovi metastaza, rekuretne lezije ili nova neoplastična lezija (2). To je posebno važno za pacijente koji su liječeni od oralnog karcinoma. Rizik od nastanka novog karcinoma kod pušača koji nisu promijenili navike je 30 % (4). Neke oblike raka koji ne zahvaćaju usnu šupljinu moguće je liječiti kirurški i tada neće biti značajnih promjena prilikom stomatoloških zahvata. No većina neoplastičnih bolesti ipak zahvaća usnu šupljinu ili izravno, jer je potrebna kirurška intervencija u području usne šupljine, ili neizravno zbog kemoterapije ili zbog imunosupresije (2).

Pacijent koji će se liječiti radioterapijom trebao bi u idealnom slučaju odmah nakon dijagnosticiranja karcinoma, a najmanje dvadesetak dana prije zračenja obvezno proći stomatološki klinički pregled uz rendgensko snimanje zubi i čeljusti. Na rendgenskoj snimci potrebno je provjeriti postoje li zaostali korijeni, impaktirani zubi ili koštane upale koje bi se mogle pogoršati tijekom imunosupresivne terapije. Prije onkološke terapije potrebno je liječiti oralne bolesti koje bi se mogle pogoršati tijekom terapije, dijagnosticirati metastaze u usnoj šupljini i prevenirati oralne komplikacije i nelagodu tijekom onkološke terapije (2).

Pacijentima se daju detaljne upute o održavanju oralne higijene i o prehrani, kao i informacije o mogućim nuspojavama zračenja poput kserostomije, mukozitisa, osteoradionekroze i radijacijskog karijesa (2).

Oralne komplikacije kao rezultat nepoželjnog djelovanja antineoplastičnih lijekova mogu značajno utjecati na morbiditet, toleranciju pacijenta na terapiju i kvalitetu njegova života.

Prije primjene antineoplastičnih lijekova pacijentu treba objasniti upotrebu i ulogu različitih nespecifičnih sredstava poput otopine sode bikarbone, kuhinjske soli, blagih antiseptika i čajeva, čime se umanjuje mogućnost razvoja bakterijskih komplikacija. U prevenciji kandidijaze koriste se nistatin i mikonazol (5).

Prilikom pregleda prije radioterapije mjeri se dubina džepova, zahvaćenost furkacija i mobilnost zuba. Kako bi se smanjio rizik komplikacija svim pacijentima se odstranjuju tvrde supragingivne i subgingivne zubne naslage i zubi se zaštićuju fluoridacijom jer zračenje može pogoršati parodontitis. Ukoliko je utvrđena dubina džepa veća od 4 mm potrebno je čišćenje i poliranje korjenova koje se mora napraviti 10 - 14 dana prije radioterapije kako bi se omogućilo cijeljenje. Osnovni je cilj održati što je više moguće zubi u ustima, prevenirati vađenje zubi nakon radioterapije i prevenirati akutne komplikacije koje mogu nastati za vrijeme zračenja (6). Kod djece se ekstrahiraju pomični mliječni zubi i oni za koje se očekuje da će ispasti za vrijeme kemoterapije. Ortodontski aparatići također se odstranjuju prije kemoterapije (2).

Pacijenti ne bi smjeli nositi neadekvatne mobilne protetske radove tijekom onkološke terapije. Mobilne proteze treba korigirati brušenjem ili podlaganjem (2).

U literaturi postoje preporuke da simptomatske avitalne zube treba endodontski liječiti minimalno tjedan dana prije kemoterapije ili radioterapije (2). Međutim potreban je individualan pristup svakom pacijentu i ukoliko je moguće endodontsko liječenje bi trebalo napraviti što ranije kako bi se omogućilo dovoljno vremena za cijeljenje. Dva su važna kriterija koje treba uzeti u obzir prilikom donošenja odluke hoće li se zub izvaditi ili liječiti, a to su vrijeme i pacijentova motiviranost da zadrži zub. Ukoliko stomatolog procijeni da ne stigne zub adekvatno endodontski zbrinuti prije početka onkološke terapije takav zub je bolje izvaditi. Endodontsko liječenje asimptomatskih zuba može se odgoditi čak i ako postoji periapikalni proces. Yamagata i sur. temeljem svoje studije (7) smatraju da radiografski vidljive asimptomatske periapiksne lezije manje od 5mm nije nužno tretirati prije imunosupresivnog tretmana hematoloških bolesnika u pripremi za transplantaciju krvotvornih matičnih stanica, ali zbog malog broja ispitanika (n=41) preporučaju potvrđivanje rezultata u okvirima opširnijeg istraživanja. Restaurativne zahvate poput odstranjivanja karijesa i zamjene neadekvatnih ispuna također je potrebno napraviti, ali to se može odgoditi (2). U nedostatku vremena postavljaju se ispuni od glasionomernih materijala, a upotreba amalgama je kontraindicirana zbog rasapa rentgenskih zraka što može uzrokovati lokalizirani mukozitis prilikom radioterapije. Kvržice treba zagladiti kako ne bi iritirale sluznicu (8).

Zubi s lošom prognozom ekstrahiraju se kako bi se izbjegle komplikacije poput sepse i osteoradionekroze. Indikacije za ekstrakciju su:

- Dubina paradontnog džepa 6 mm ili veća, povećana mobilnost zuba, gnojenje prilikom sondiranja, zahvaćena furkacija
- Periapikalni upalni proces
- Slomljen zub koji nije moguće restaurirati ili nije funkcionalan
- Zub koji je u kontaktu s upalnim procesom (npr. perikoronitis) ili s tumorom
- Zub koji pacijent ne želi sanirati (2)
- Uznapredovale karijesne lezije s upitnim pulpnim statusom ili je pulpa već zahvaćena
- Zaostali korijen zuba
- Impaktirani, retinirani ili ne do kraja eruptirani zub, posebno treći molari, zubi koji nisu kompletno prekriveni alveolarnom kosti ili su u kontaktu s oralnim miljeom. Impaktirani zubi, potpuno prekriveni s kosti, ne predstavljaju rizik i nije ih potrebno uklanjati (9).

Potrebno je osigurati dovoljno vremena za cijeljenje rane nakon ekstrakcije prije radioterapije ili mijelosupresivne kemoterapije. Idealno bi bilo zube izvaditi tri tjedna, a najkasnije dva tjedna prije radioterapije (2). U mandibuli zube treba izvaditi 7 dana, odnosno u maksili minimalno 5 dana prije kemoterapije (3). Vađenje treba izvesti s minimalnom traumom, zagladiti kost na rubovima rane kako bi se izbjegle iritacije i zašiti ranu kako bi se osiguralo primarno cijeljenje. Svjež alveolarni ugrušak je osjetljiv na zračenje. Vađenje se odgađa ako je broj bijelih krvnih stanica manji od  $2\ 000/\text{mm}^3$  ili ako je broj neutrofila manji od  $1\ 000/\text{mm}^3$ . Alternativno se mogu primijeniti profilaktični antibiotici ukoliko se ekstrakcija nikako ne može odgoditi (2).

Nakon kompletne sanacije potrebno je izraditi udlagu koju će pacijent koristiti za aplikaciju fluoridnih gelova. Udlaga mora pokrivati cijelu krunu zuba i ne smije iritirati gingivu (2). Preporuča se 1.1 % natrij fluorid gel koji se svakodnevno koristi tako da se mala količina gela istisne u udlagu i drži u ustima 5 minuta. Fluoridi se počinju koristiti prije početka radioterapije i nastavljaju se svakodnevno koristiti dokle god su prisutni simptomi hiposalivacije (10).

## 2.2. Stomatološka skrb za vrijeme onkološke terapije

Tijekom onkološke terapije pažnja stomatologa trebala bi biti usmjerena na prevenciju i sanaciju nuspojava onkološke terapije, a posebice na kontrolu boli i sprečavanje infekcija povezanih s mukozitisom. Za vrijeme onkološke terapije mogu nastati oralne komplikacije koje je potrebno sanirati kako ne bi došlo do prekida onkološke terapije. Redovni stomatološki zahvati odgađaju se do završetka onkološke terapije ili se obavljaju između ciklusa kemoterapije (2).

Stomatolog koji liječi onkološkog pacijenta trebao bi biti upoznat s njegovom krvnom slikom prije stomatološkog zahvata. Ukoliko je broj granulocita veći od  $2000/\text{mm}^3$ , broj trombocita veći od  $50\,000/\text{mm}^3$  i ako se pacijent dobro osjeća može se normalo pristupiti stomatološkoj terapiji. Pacijenti na kemoterapiji obično se najbolje osjećaju 17 do 20 dana nakon kemoterapije ili par dana prije sljedećeg ciklusa kemoterapije. Ukoliko je krvna slika loša potrebno je kontaktirati onkologa koji liječi pacijenta. U slučaju da se mora napraviti hitni invazivni stomatološki zahvat, a broj trombocita je manji od  $50\,000/\text{mm}^3$ , potrebna je transfuzija trombocita i lokalno zbrinjavanje rane aplikacijom pritiska na ranu, trombina, mikrofibrilarnog kolagena ili splinta. Ako je broj granulocita manji od  $2000/\text{mm}^3$  potrebna je antibiotska profilaksa. Trenutačno nema specifičnog protokola za antibiotsku profilaksu za onkološke pacijente. Potreban je individualan pristup svakom pacijentu nakon konzultacija s onkologom koji treba odlučiti o vrsti antibiotika, dozi i trajanju antibiotske terapije (2).

Tijekom zračenja provodi se kontrola boli i upale u svrhu sprječavanja prekida radioterapije, kao i održavanje vlažnosti usne šupljine te sprječavanje infekcija sluznice. Kontrolni pregledi vrše se svakih 10 frakcija, tj. svakih 7 - 14 dana (11). Pacijente treba redovito podsjećati na važnost oralne higijene i ohrabrivati ih da sami pregledavaju svoju usnu šupljinu i da odmah obavijeste stomatologa ako uoče neku promjenu. S vježbama za prevenciju trizmusa potrebno je početi odmah na početku radioterapije. Pacijentu treba objasniti nuspojave do kojih bi moglo doći, kako će olakšati neugodne simptome mukozitisa i kserostomije, te koje preparate će za to koristiti (11). Nakon zračenja provode se redoviti kontrolni pregledi u svrhu prevencije (ponekad i uz izradu fluoridacijske udlage) i pravovremene dijagnoze i sanacije kasnih komplikacija zračenja, a izbjegavaju se ekstrakcije zubi i kirurški zahvati na čeljusnim kostima (11).

### **2.3. Stomatološka skrb nakon onkološke terapije**

Nakon završetka onkološke terapije akutne oralne komplikacije povezane sa štetnim djelovanjem zračenja i kemoterapije na usnu šupljinu počinju cijeliti. Na žalost i nakon završetka terapije moguć je nastanak kroničnih komplikacija koje mogu biti opasne po zdravlje pacijenta. Posebno teška komplikacija nakon zračenja u području glave i vrata je osteoradionekroza (2).

Potrebno je utvrditi je li pacijent izliječen, u remisiji ili prima palijativnu terapiju. Pacijenti koji su izliječeni ili u remisiji moraju redovito dolaziti na stomatološke kontrole iz više razloga. Naime, uvijek postoji mogućnost pojave nove neoplastične lezije ili metastaze i kroničnih komplikacija vezanih uz onkološku terapiju. Osim toga, kontrole su potrebne kako bi se motiviralo pacijenta da nastavi s održavanjem dobre oralne higijene, primjenom fluorida te kako bi se na vrijeme uočili problemi s mekim i tvrdim tkivima prije nego što nastane nekroza. Tijekom prve dvije godine nakon terapije pacijent bi trebao dolaziti na kontrolu svaka dva mjeseca, a poslije svakih tri do šest mjeseci radi pravovremene prevencije, dijagnoze i liječenja komplikacija. Poslije pet godina potrebno je da dolaze na kontrolu minimalno jednom godišnje (2). Istraživanje kvalitete života povezano sa zdravljem pokazalo je da pacijenti oboljeli od oralnog karcinoma koji su posjećivali stomatologa najmanje jednom godišnje prije dijagnoze oralnog karcinoma te nastavili s redovitim kontrolama imaju značajno bolju kvalitetu života, imali su manji tumor i manje metastaza od pacijenata koji su posjećivali stomatologa manje od jednom godišnje (12).

Pacijentima koji primaju palijativnu skrb potrebno je pružiti preventivnu terapiju i zahvate koje žele i mogu podnijeti (2).

Pacijenti bi trebali izbjegavati nošenje mobilnih proteza tijekom prvih šest mjeseci nakon radioterapije jer i minimalna trauma sluznice može dovesti do ulceracija. Dugotrajna iritacija protezama može dovesti čak i do nekroze kosti. Neodgovarajuće proteze potrebno je zamijeniti novima. Nošenje proteze može biti otežano ukoliko pacijent pati od kserostomije (2, 4).

Implantate je moguće ugraditi 12 do 18 mjeseci nakon radioterapije, ali uz veliki oprez zbog promjena u kosti uzrokovanih radioterapijom. Postoji veliki rizik od nastanka osteoradionekroze. Rizik je malo manji kod implantata ugrađenih u maksili ili anteriorno u mandibuli (2).



## 2.4. Nuspojave onkološke terapije u usnoj šupljini

U liječenju raka koristi se više metoda liječenja i najčešće se primjenjuje njihova kombinacija kako bi se postigli najbolji rezultati. To su kirurški zahvati, zračenje, kemoterapija, transplantacija matičnih stanica i koštane srži i imunoterapija (13). Koja će se od navedenih metoda odabrati ovisi o stupnju diferencijacije tumorskih stanica, lokaciji i veličini primarnoga tumora, zahvaćenosti limfnih čvorova i kosti te prisustvu metastaza (4).

Kemoterapija podrazumijeva primjenu lijekova (citostatici, citotoksični lijekovi, kemoterapeutici) koji nažalost ne djeluju isključivo na tumorske stanice, već djeluju i na zdrave stanice, a najviše na one koje imaju visok stupanj mitotičke aktivnosti poput stanica sluznice probavnog sustava, folikula dlake, krvne i spolne stanice. Kemoterapija najbolje djeluje na brzorastuće tumore zato što lijekovi koji se primjenjuju djeluju na sintezu deoksiribonukleinske kiseline (DNA) ili na sintezu proteina tumorskih stanica (2). Neki od lijekova koji se koriste u kemoterapiji su: 5-fluorouracil, bleomycin, cisplatin, cyclophosphamide, methotrexate i vinblastine. Oralne komplikacije kemoterapije ovise o vrsti kemoterapeutika, dozi i trajanju kemoterapije, integritetu sluznice te o oralnom i sustavnom statusu bolesnika. One uključuju: mukozitis, kserostomiju, promjenu osjeta okusa, osteonekrozu i krvarenje (kod trombocitopenije) (13). Poželjno je da stomatolog poznaje mehanizam djelovanja lijeka i njegove nuspojave. Osim oralnih komplikacija zbog toksičnih nuspojava, antineoplastični lijekovi mogu uzrokovati i mučninu i povraćanje, alergijske reakcije i imunosupresiju. Oralne manifestacije mogu biti posljedica izravnog ili neizravnog djelovanja antineoplastičnih lijekova. Izravno djelovanje na sluznicu klinički se manifestira atrofijom, deskvamcijom epitela i ulceracijama do čega dolazi zbog interferencije lijeka sa sazrijevanjem i obnavljanjem stanica oralnog epitela. Neizravno djelovanje na oralnu sluznicu nastaje zbog supresije aktivnosti koštane srži što dovodi do leukocitopenije, trombocitopenije, anemije i imunosupresije (5).

Radioterapija je metoda liječenja koja koristi snopove ionizirajućeg zračenja kako bi uništila zloćudne stanice. Zračenje oštećuje DNA i kromosome koji su nužni za staničnu diobu. Nastanak slobodnih radikala zbog ionizirajućeg zračenja je glavni uzrok staničnih oštećenja. Radioterapija potiče staničnu nekrozu, mikrovaskularna oštećenja, parenhimalna i stromalna oštećenja. Zračenje, kao niti kemoterapiju, nije moguće usmjeriti samo na tumorske stanice koje želimo uništiti. Zbog toga dolazi do komplikacija koje se manifestiraju u usnoj šupljini. Intenzitet komplikacija ovisi o lokalizaciji i volumenu ozračenog tkiva, ukupnoj dozi zračenja, veličini i broju frakcija, dobi pacijenta, njegovom općem stanju i dodatnoj primjeni

kemoterapije (2). Doza zračenja koja će se primijeniti ovisi o lokalizaciji tumora, tipu tumora, osjetljivosti zdravog tkiva u okolini tumora i hoće li se uz radioterapiju primijeniti još neki drugi oblik terapije. Uobičajena doza iznosi 2 Gy po frakciji dnevno. Terapija se primjenjuje pet puta tjedno kroz period od pet do sedam tjedana. Ukupna doza time iznosi 50 - 70 Gy (13, 14).

Radioterapija može biti kurativna ili palijativna. Prilikom kurativne radioterapije primjenjuju se visoke doze zračenja. Palijativna radioterapija primjenjuje se kako bi se olakšali simptomi neoplastične bolesti poput bolova, krvarenja, ulceracija i orofaringealnih opstrukcija (3). Hipefrakcionirano zračenje koristi se zbog toga što su kronične komplikacije poslije tog oblika zračenja rjeđe, ali su akutne komplikacije nažalost puno izraženije (4).

Komplikacije terapijskog zračenja glave i vrata dijele se na akutne i kronične.

Akutne komplikacije radioterapije u području glave i vrata javljaju se nakon početka zračenja i traju 15 do 20 dana nakon terapije. One su proporcionalne količini primljene doze radijacije. U njih ubrajamo:

- oralni mukozitis (počinje od drugog tjedna terapije)
- kserostomija (počinje od drugog tjedna terapije)
- sekundarne infekcije (gljivične, bakterijske, virusne)
- disgeuzija (počinje od drugog tjedna terapije)
- insuficijentna prehrana (2, 3)

Kronične komplikacije radioterapije u području glave i vrata javljaju se nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci (čak i više godina kod osteoradionekroze) nakon zračenja. One su:

- kserostomija
- radijacijski karijes
- teleangiektazije
- mišićna fibroza s trizmusom
- smanjenje vaskularizacije
- nekroza mekih tkiva
- osteoradionekroza
- dentofacijalne malformacije – prije adolescencije
- insuficijentna prehrana (3)
- preosjetljivost zuba
- pulpitična bol i nekroza (2)

Komplikacije kemoterapije su:

- mukozitis
- disbalans elektrolita
- akutna toksičnost lijekova (mučnina, povraćanje)
- hemoragija
- oralne infekcije
- ponekad sepsa s mogućnosti letaliteta
- fotoosjetljivost
- disfunkcija središnjeg živčanog sustava
- alopecija
- insuficijentna prehrana (3)

## 2.5. Oralni mukozitis

Oralni mukozitis je ulcerozna upala sluznice praćena bolovima, disfagijom i otežanom funkcijom usta koja može zahvatiti oralnu sluznicu i sluznicu probavnog trakta. Termin oralni mukozitis odabran je kako bi se opisala radioterapijom i kemoterapijom inducirana upala sluznice usne šupljine. Oralni mukozitis predstavlja zasebni entitet koji se razlikuje od upale druge patogene pozadine, što se oznaćava kao stomatitis (15).

Incidencija oralnog mukozitisa naroćito je visoka:

- 1) u pacijenata s primarnom neoplazmom u usnoj šupljini, orofarinksu i nazofarinksu
- 2) u onih pacijenata koji istovremeno primaju radioterapiju i kemoterapiju
- 3) u onih koji primaju ukupnu dozu zraćenja veću od 50 Gy
- 4) u onih koji su lijećeni hiperfrakcioniranim protokolom zraćenja (više od jednog terapijskog tretmana tijekom istog dana) (15, 16).

Upala oralne sluznice nastaje zbog izravnog citotoksićnog ućinka radijacije i antineoplastićnih lijekova na oralni epitel. Oralni mukozitis razvija se kod više od 90 % pacijenata koji su bili zraćeni u podrućju glave i vrata te kod 40 % pacijenata koji su primili kemoterapiju i može biti razlog za privremeni prekid radioterapije. Do upale dolazi već između prvog i drugog tjedna kemoterapije kada dolazi do pada broja bijelih krvnih stanica u krvi (2).

Mukozitis se može pojaviti u drugom tjednu nakon poćetka zraćenja klasićnim frakcioniranjem (2 Gy na dan, pet puta na tjedan). Postupno se pojaćava i traje do dva ili tri tjedna nakon završetka terapije. Do potpunog povlaćenja simptoma dolazi u 90 – 95 % slućajeva ćetiri tjedna nakon završetka lijećenja. Oštećena sluznica je edematozna kao rezultat hiperemije, zatim postaje ogoljena, ulcerirana i pokrivena fibrinskim eksudatom (13, 17).

Klinićku procjenu mukozitisa radimo prema kriterijima Svjetske zdravstvene organizacije:

0. nema promjena
1. osjetljivost, eritem
2. eritem i ulceracije, moguće je jesti krutu hranu
3. eritem i ulceracije, nije moguće jeti krutu hranu
4. oralna prehrana nije moguća (16)

Kvantifikacija eritema: 0 = nema eritema; 1 = eritem nije izrazit; 2 = eritem izrazit.

Kvantifikacija ulkusa: 0 = nema ulkusa; 1 = < 1 cm<sup>2</sup>; 2 = 1 – 3 cm<sup>2</sup>; 3 = > 3 cm<sup>2</sup>.

Patobiologija oralnog mukozitisa prolazi kroz pet faza – inicijalna (I), primarno razaranje i znakovi proširenja (II/III), ulceracije (IV) i ozdravljenje (V) (3).

Simptomi mukozitisa prisutni su čitavo vrijeme zračenja. Češće zahvaća nekeratiniziranu sluznicu (bukalna i labijalna sluznica, ventralna strana jezika) i sluznicu pored metalnih restauracija. Prvo se javi crvenilo sluznice usne šupljine i ždrijela poslije čega se počinju javljati ljuštenje i ulceracije. Takvo stanje je veoma bolno i neugodno zbog čega je hranjenje otežano. Pacijent bi trebao birati meku hranu, uzimati vitaminske nadomjestke i piti veće količine vode jer se nelagoda i osjećaj žarenja, kao i ostali simptomi pojačavaju konzumacijom krute hrane. Pacijenti moraju izbjegavati začinjenu hranu te kiselo voće. Ukoliko pacijent nije u mogućnosti samostalno konzumirati hranu i piće potrebno je uvesti parenteralnu prehranu kako se opće stanje pacijenta ne bi dodatno pogoršalo. Ponekad je potrebno i prijevremeno prekinuti terapiju kako bi se stanje pacijenta poboljšalo. Također se savjetuje prestanak pušenja, konzumacije alkohola i kave. Česte su sekundarne infekcije gljivicama iz roda kandida, herpes virusima, streptokokima i stafilokokima. Najčešća sekundarna infekcija je kandidijaza. U tom slučaju propisuje se antimikotik (2).

Loša kontrola oralnog mukozitisa jedan je od vodećih razloga neplaniranog prekida liječenja malignog procesa, prolongiranja vremena trajanja liječenja, negativnog utjecaja na liječenje tumora, povećane upotrebe analgetika, upotrebe lijekova za liječenje nastalih oportunističkih infekcija, produžene hospitalizacije, povećanja troškova liječenja, povećanja potrebe parenteralne prehrane i smanjenja stope preživljavanja onkoloških pacijenata (15).

Četkanje zuba je zbog mukozitisa vrlo bolno. Preporuča se ispiranje usta lokalnim anestetikom nekoliko minuta prije pranja zubi i upotreba meke četkice za zube. Četkice za zube potrebno je mijenjati jednom mjesečno ili češće ovisno o riziku od infekcije i nakon svake neutropenije. Ako pacijent ne uspijeva niti tako oprati zube, tada bi trebao koristiti gazu umočenu u vodenu otopinu natrij klorida i natrij bikarbonata poslije svakog obroka. Potrebno je koristiti i oralni antiseptik klorheksidin glukonat za kontrolu plaka (15).

Cilj liječenja oralnog mukozitisa je kontrola boli, oporavak epitela i sprječavanje sekundarnih infekcija. Terapija mukozitisa je simptomatska i ovisi o vrsti kliničke slike. Za kratkotrajno ublažavanje boli koriste se lokalni anestetici 2 %-tni lidokain ili ksilokain u obliku gela ili vodica za ispiranje usta (15). Prema nekim istraživanjima nesteroidni lijek benidamin hidroklorid, koji posjeduje protuupalna, analgetska i anestetička svojstva, pokazao se učinkovit u smanjenju boli i težine oralnog mukozitisa. Prema potrebi se propisuju i sustavni nesteroidni i neopioidni analgetici ili opijati (morfij) za kontrolu jakih bolova. Od lokalnih preparata za oblaganje i poticanje oporavka epitela na hrvatskom tržištu dostupni su

preparati prezasićene otopine kalcija i fosfata i preparati na bazi polivinil-prolidon natrij hijaluronata koji formira zaštitni film na sluznici usne šupljine i povećava hidratizaciju tkiva. Prezasićena otopina kalcija i fosfata također je i preparat umjetne sline, pa time ujedno olakšava i simptome kserostomije koja je česta komplikacija onkološke terapije (15).

Pacijentima se savjetuje ispiranje usta antisepticima i primjena preparata za kontrolu upale i boli (topikalni anestetik poput viskoznog lidokaina 0.5 % i antihistaminik). Propisuju se protuupalni lijekovi poput topikalnih steroida (deksametazon). Usta mogu ispirati otopinom soli i sode bikarbone (jedna čajna žličica soli i jedna čajna žličica sode bikarbone otopljene u čaši vode) ili vodicom za usta sa 0.12 % klorheksidina kako bi se ulceracije održale što čistijima i spriječile sekundarne infekcije (2). Kod razvoja hemoragijskih komplikacija potrebno je kontrolirati oralna krvarenja primjenom topikalnog trombina ili mehanički primjenom parodontnih zavoja kod krvarenja iz gingive. Trombocitopenične hemoragije najbolje se kontroliraju transfuzijom svježih trombocita (5).

Za kontrolu boli i ulceracija koristi se više lijekova i postupaka:

- lokalni anestetici
- sistemni analgetici
- kortikosteroidi
- topikalni ili sistemni protuupalni lijekovi
- antiseptici
- antibiotici
- faktor rasta keratinocita
- interferon
- pastile koje sadrže lizozimklorid i piridoksinklorid (npr. Lysobact koji stišava upalu, ublažava bol, stimulira epitelizaciju, ubrzava zacjeljenje lezije)
- zavoji sluznice (orabaza)
- mješavina fiziološke otopine i sode bikarbone
- umjetna slina
- različiti čajevi (3)

Pacijentima s protezama savjetuje se da ih nose samo prilikom jela ili u slučaju opsežnih ulceracija da ih uopće ne koriste. Proteze je potrebno svakodnevno staviti u antimikrobnu otopinu kako bi se spriječile sekundarne infekcije. Pacijenti mogu olakšati simptome primjenom ovlaživača zraka i aplikacijom balzama za usne (2).

Primjena biostimulativnog lasera također može biti korisna u liječenju mukozitisa (2). Svojim djelovanjem laserska zraka smanjuje bol i upalu te biostimulativnim djelovanjem

ubrzava cijeljenje i oporavak epitela (15). Točan mehanizam djelovanja nije poznat, ali se pretpostavlja da dolazi do otpuštanja citokina nakon terapije laserom (4).

## 2.6. Kserostomija

Ionizirajuće zračenje uzrokuje ireverzibilna oštećenja žlijezda slinovnica. One postaju disfunkcionalne zbog atrofije i nekroze žljezdanih acinusa, vaskularnih promjena, kroničnih upala i gubitka žljezdanog parenhimnog tkiva. Serozni acinusi su osjetljiviji na zračenje od mukoznih acinusa. Količina i sastav sline je posljedično promijenjen, zbog čega dolazi do smanjenja pH sline, smanjene koncentracije imunoglobulina u slini, pada puferske sposobnosti sline i promjene oralne mikroflore. Slina postaje gusta, ljepljiva i viskozna. Kisela sredina, zbog pomanjkanja sline, pogoduje razvoju mikroorganizama roda *Streptococcus* (najčešće *S. mutans* i *S. sanguis*), *Lactobacillus* i *Candida*. Karijesogena flora i povećana demineralizacija dovode do nastanka radijacijskog karijesa (2, 3).

Smanjenje volumena sline javlja se u pacijenata koji prime nižu dozu zračenja i kod kojih je ozračen manji broj žlijezda slinovnica, dok se izrazita kserostomija javlja kod pacijenata koji su primili visoke doze zračenja na sve glavne žlijezde slinovnice. Kako suhoća usta može biti jatrogeno izazvana lijekovima potrebno je saznati koje lijekove bolesnik uzima i po mogućnosti prilagoditi terapiju (17).

Stupanj hiposalivacije je proporcionalan primijenjenoj dozi zračenja. Doze veće od 3 000 cGy su najštetnije za tkivo žlijezda slinovnica. Obično dolazi do smanjenja salivacije od 60% prvi tjedan nakon zračenja, a patološke promjene u žlijezdama se nastavljaju i nekoliko mjeseci nakon završetka zračenja. Dolazi do smetnji u žvakanju, gutanju, govoru i nošenju proteza. Slina je važan faktor u obrani od bakterijskih infekcija. Ona neutralizira kiseline i bakterijske toksine i enzime te remineralizira tvrda zubna tkiva pomoću kalcija i fosfata (2, 4).

Dokazano je da kserostomija može nastati već nakon samo dvije doze zračenja od po 2 Gy, dok doze veće od 30 Gy uzrokuju ireverzibilnu kserostomiju. Također je zanimljivo spomenuti da je zamijećena kompenzatorna hipertrofija neozračenih žlijezda slinovnica nekoliko mjeseci nakon zračenja (13).

Dijagnoza kserostomije postavlja se na temelju anamneze, kliničkog pregleda i pretraga (nestimulirani i stimulirani kvantum salivacijski test, vitroadhezijski test, sijalografija, scintigrafija, kompjuterizirana tomografija, ultrazvuk, biopsija). Biopsijom se potvrđuje je li gubitak parenhima trajan ili privremen (17).

Simptomi hiposalivacije su: kserostomija (manje od 0.2 mL/min nestimulirane sline), mukozitis, heilitis, glositis, fisurirani jezik, glosodinija, disgeuzija, disfagija i radijacijski karijes. Oralna sluznica postaje atrofična i fisurirana, jezik edematozan, javljaju se ulceracije, deskvamacije, oportunistične bakterijske i gljivične infekcije. Zbog toga je slinu potrebno



nadoknaditi u slučaju ireverzibilnih oštećenja pomoću mucilaginoznog sredstva i preparata umjetne sline ili potaknuti proizvodnju sline pomoću citrata i mehaničke stimulacije (žvakanje žvakaće gume na bazi sorbitola, tvrde hrane, cuclanje bombona bez šećera) ukoliko je oštećenje privremeno. Preparati umjetne sline sadrže karboksimetil celulozu ili hidrokسيمetil celulozu. Neki sadrže fluoride, kalcij i fosfate. Međutim, neke umjetne sline imaju niski pH koji može utjecati na zube i ubrzati demineralizaciju zubne cakline, stoga je potrebno koristiti proizvode s neutralnim pH ili s fluorom. Pacijenti mogu olakšati simptome suhih usta češćom konzumacijom vode i drugih napitaka bez šećera ili ispiranjem usta otopinom kuhinjske soli i sode bikarbone, premazivanjem sluznice usta mješavinom maslinovog ulja sa sokom od limuna prije jela ako bolesnik nema pirozu. Alkohol, kofein i duhan treba izbjegavati jer isušuju oralnu sluznicu (3, 4).

Pilokarpin hidroklorid je parasimpatomimetički lijek koji se koristi u terapiji kserostomije. On stimulira glatke mišiće i egzokrinu sekreciju te na taj način potiče stvaranje sline kod pacijenata koji imaju dovoljno preostalih zdravih žljezdanih acinusa. Potreban je oprez u primjeni lijeka kod pacijenata s dijagnozom kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa zbog nuspojava lijeka i interakcije s drugim lijekovima (2, 4).

Pacijente treba motivirati da optimalno održavaju oralnu higijenu, koriste paste i gelove za zube s fluoridom i održavaju dijetalni režim nekarijesogene prehrane u kojoj nema fermentabilnih ugljikohidrata te da koriste ksilitol, sorbitol, aspartam ili saharin (3, 4).

Ako uza sve preventivne mjere gubitak tjelesne mase prijeđe jedan kilogram na tjedan, preporuča se nadomjesna obogaćena prehrana. Ukoliko se uoči gubitak tjelesne mase od deset posto tijekom trećeg ili četvrtog tjedna zračenja, to postaje indikacija za postavljanje nazogastrične sonde (17).

Kserostomija se javlja u 94 - 100 % pacijenata zračenih u području glave i vrata i česta je komplikacija kemoterapije. Kserostomiju je moguće kirurški prevenirati tako da se submandibuarna žlijezda slinovnica preseli u submentalno područje prije početka radioterapije. Ova metoda se pokazala iznimno uspješnom jer se postiže očuvanje funkcije žlijezda slinovnica u 99 % slučajeva (2, 17).

## **2.7. Gubitak osjeta okusa i neurološke promijene**

Do djelomičnog ili potpunog gubitka osjeta okusa dolazi u ranoj fazi terapijskog zračenja. Simptomi su reverzibilni i nije potrebno nikakvo liječenje. Hiposalivacija pogoduje disgeuziji, a zračenje djeluje na smanjenu sekreciju Ebnerovih žlijezda koje se nalaze u papilama cirkumvalatama. Osjet okusa se djelomično popravlja dvadeset do šezdeset dana nakon završetka radioterapije, a do povratka osjeta okusa dolazi unutar tri do četiri mjeseca nakon završetka radioterapije (2, 3, 13).

Povrat osjeta okusa ovisi o dozi zračenja koje je primilo područje u kojem se nalaze receptori za okus, a zahvaćena su sva četiri osjeta okusa. Doza viša od 60 Gy može rezultirati trajnim gubitkom osjeta okusa (17). Pacijentu se mogu propisati preparati s cinkom u slučaju kroničnog gubitka osjeta okusa; 220 mg cinka uzima se dva puta dnevno (2, 3).

Prolazna promjena osjeta okusa javlja se i prilikom primjene nekih kemoterapijskih lijekova. Neki antineoplastični lijekovi poput vinkristina i vinblastina su neurotoksični. Pacijenti koji primaju ove lijekove mogu se žaliti na odontogenu bol koja nalikuje na bol koju izaziva ireverzibilni pulpitis. Bol se najčešće javlja u molarnoj regiji i može biti bilateralna. Oštećenja n. trigeminusa i n. facialis očituju se bolom u čeljusti poput zubobolje, zujanjem u ušima i slabosti facijalnog mišića. Kako bi se izbjegle pogreške u dijagnozi potrebno je znati nuspojave lijeka koji pacijent prima i napraviti rendgenske snimke zuba (2, 5).

## 2.8. Sekundarne infekcije

Slina ima zaštitnu ulogu u usnoj šupljini. Ukoliko je smanjena količina sline, npr. nakon zračenja žlijezda slinovnica, oralna sluznica postaje sklonija sekundarnim infekcijama. Oralne infekcije su neizravne posljedice toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž i imunološki sustav kao i posljedica izravnog citotoksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na stanice epitela sluznice. Oportunističke infekcije su česte kod pacijenata koji su imunosuprimirani kao posljedica kemoterapije koju primaju. Njihov organizam se teško odupire upalama kada broj bijelih krvnih stanica padne ispod 2000 stanica/mm<sup>3</sup>. Mijelosupresija, imunosupresija i lokalno oštećenje stanica oralne sluznice značajno povećavaju rizik za razvoj infekcija. Ponekad usta mogu biti ulazna točka za infekcije i njihovo daljnje širenje u organizmu. One mogu biti izazvane gljivicama, bakterijama i virusima (2, 5).

Najčešća oportunistička infekcija u ustima onkoloških pacijenata je infekcija izazvana *Candidom albicans*. Ove gljivice mogu se proširiti i na druga mjesta u gastrointestinalnom traktu te uzrokovati ezofagitis ili enterokoltis (5). Infekcija se klinički očituje različitim oblicima bolesti, najčešće u obliku pseudomembranozne kandidijaze. Kod tog oblika kandidijaze u ustima nalazimo bijeli plak koji se lako može sastrugati i ispod njega ostaju petehijalna krvarenja na sluznici. Rjeđi oblik kandidijaze je eritematozni, atrofični oblik. Klinički izgleda kao crvena lezija praćena senzacijom pečenja. Ostali oblici kandidijaze su rijetki. Kod pacijenata s kroničnom hiposalivacijom možemo naići na angularni heilitis i hipertrofični oblik kandidijaze. Kod hipertrofičnog oblika kandidijaze u ustima nalazimo zadebljani bijeli plak koji se ne može sastrugati (4, 18). Kod onkoloških pacijenata kod kojih se često javljaju rekurentne infekcije *Candidom* preporuča se profilaktična terapija antifungicima. Sistemna antifungalna terapija ketokonazolom, flukonazolom ili itrakonazolom se primjenjuje kod gljivične septikemije (2). Oralna kandidijaza liječi se topikalno nistatinom, klotrimazolom i mikonazolom. Kod opsežnijih infekcija kao što je ezofagitis, djelotvoran je oralno uzet ketokonazol. Ukoliko se ovaj način liječenja pokaže neuspješnim primjenjuju se niske doze amfotericina B intravenski. Antifungalnu profilaksu treba dati pacijentima koji primaju visoke doze steroida. Visokorizični pacijenti poput onih koji su podvrgnuti transplantaciji koštane srži, trebaju također primati antimikotike oralno ili intravenski (5). Oralna kandidijaza javlja se u 26 – 30 % pacijenata liječenih radioterapijom u području glave i vrata. Citotoksični lijekovi, antibiotici širokog spektra i kortikosteroidi dodatno povećavaju izgleda za nastanak gljivične infekcije. Oralne infekcije *Candidom*

albicans za vrijeme radioterapije mogu negativno utjecati na petogodišnje preživljavanje onkoloških bolesnika zbog gubitka tjelesne težine i anemije. Oralne infekcije uzrokuju pogoršanje simptoma oralnog mukozitisa, osjećaj pečenja u ustima, disgeuziju i smanjeni apetit (19).

Oralne bakterije također mogu izazvati sekundarne infekcije koje se očituju oteklinom, eritemom i vrućicom. Ovi tipični simptomi mogu biti slabo izraženi kod pacijenata sa smanjenim brojem bijelih krvnih stanica uzrokovanim kemoterapijom. Kod imunosuprimiranih pacijenata dolazi do porasta broja gramnegativnih bakterija poput Enterobactera, Escherichie coli, Pseudomonasa, Klebsielle i Proteusa. Klinički se mogu vidjeti oralne ulceracije. Ukoliko ulkus spontano ne zacijeli potrebno je napraviti bris zahvaćenog područja kako bi se odredio uzročnik i primjerena antibiotska terapija. Bakterijske infekcije se liječe sistemnom primjenom antibiotika širokog spektra djelovanja, dok se antibiogramom ne utvrdi djelotvorni antibiotik (2).

Herpes simplex je najčešći virusni uzročnik oralnih lezija u pacijenata koji primaju kemoterapiju. Superinfekcija virusnih lezija bakterijama i gljivicama vrlo je česta. U terapiji infekcija izazvanih Herpes simplex virusom topikalno se primjenjuje aciklovir i idoksuridin (5). Ako se iz anamneze zna da je pacijent koji prima kemoterapiju zaražen Herpes simplex virusom preporuča se preventivna primjena antivirusnih lijekova poput aciklovira, valaciklovira ili famciklovira. Potrebno je dati 1g aciklovira dnevno kako bi se spriječilo izbijanje rekurentnih lezija. Rekurentne herpesne lezije u onkoloških pacijenata na kemoterapiji su veće i potrebno je duže vrijeme da zacijele. Kod pacijenata koji se liječe radioterapijom nije primijećena razlika u odnosu na zdravu populaciju. Laboratorijsko testiranje primjenjuje se kako bi se postavila dijagnoza i kako bi se razlikovala upala uzrokovana Herpes simplex virusom od upala uzrokovanih drugim virusima poput Varicelle zoster ili Citomegalovirusa (2). U imunosuprimiranih pacijenata s privremenom dijagnozom oralne infekcije Herpes simplex virusom dobro je započeti terapiju aciklovirom oralno ili intravenski dok se čekaju laboratorijski nalazi dokazivanja virusa (5).

## **2.9. Krvarenje**

Pacijenti kojima neoplastična bolest zahvaća koštanu srž, te koji primaju velike doze zračenja ili kemoterapiju mogu razviti trombocitopeniju. Oralne hemoragije najčešće su uzrokovane trombocitopenijom koja je posljedica toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž. Tada se u ustima mogu javiti submukozna krvarenja, petehije na nepcu, purpura lateralnog ruba jezika, ekhimoze, hemoragične bule i krvarenje gingive izazvano minimalnom traumom poput četkanja zubi (5). Loša oralna higijena dodatno pogoršava krvarenje gingive. Kod pacijenata s trombocitopenijom kod koji se javlja krvarenje prilikom četkanja zubi savjetuje se da oralnu higijenu održavaju pomoću gaze omotane oko prsta. Gazu je potrebno namočiti u otopinu vode i klorheksidina. Upotreba zubnog konca, zubnih čačkalica i oralnog tuša se ne preporuča (2).

Za zaustavljanje krvarenja može se upotrijebiti traneksamična kiselina koja se koristi za grgljanje i ispiranje u obliku vodice za usta. Moguća je i oralna i intravenozna primjena traneksamične kiseline za zaustavljanje krvarenja (20, 21).

## 2.10. Radijacijski karijes

Nastanak radijacijskog karijesa posljedica je kserostomije i kvalitativnih promjena u sastavu sline. Demineralizacijski proces očituje se unutar 3 mjeseca od početka radioterapije, a karakterizira ga izrazito brzo napredovanje. Obično zahvaća sjekutiće i očnjake. Radijacijski karijes počinje u cerviksnoj trećini zuba i brzo napreduje prema zubnoj pulpi. Unutar 4-6 mjeseci može rezultirati frakturom krune zuba ili pariapikalnom infekcijom. S obzirom na to da je kost bila ozračena može nastati opširna infekcija ili nekroza kosti. Početne karijesne lezije moraju se na vrijeme uočiti i odmah sanirati (2, 14).

Zračenje uzrokuje smanjenje tvrdoće cakline i dentina, no radijacijski karijes je posljedica radioterapijom izazvane hiposalivacije. Slina postaje oskudna, gusta i ljepljiva. Na zubima se zbog toga pojačano nakuplja plak na cerviksnim i glatkim površinama. Sastav dentalnog plaka promijenjen je i u njemu nailazimo na povećani broj acidogenih, anaerobnih bakterija poput *Streptococcus mutans*, *Lactobacillus species*, *Actinomyces viscosus*, *Streptococcus mitis* (3). Topikalni fluoridi i klorheksidin smanjuju broj *Streptococcus mutans* bakterija (4). Dodatni faktor koji utječe na pojavu radijacijskog karijesa je i pogoršanje parodontne bolesti koje dovodi do nastanka velikih gingivnih recesija koje su predilekcijsko mjesto za nastanak karijesa (6).

Zračenje izravno utječe na mehanička svojstva, mikromorfologiju, kristalna svojstva i kemijski sastav tvrdih zubnih tkiva. Oštećenje caklinsko-dentinskog spojišta u kombinaciji sa smanjenom kristalizacijom cakline poslije zračenja ipak bi mogli biti uzrok nastanka radijacijskog karijesa (22). Prevalencija radijacijskog karijesa je veća od 25 % (23).

Radijacijski karijes javlja se u tri klinička oblika:

- 1) zahvaća labijalne plohe i cerviksna područja, u početku sjekutića i očnjaka, a kasnije zahvaća pretkutnjake i kutnjake. Destrukcija zubi ubrzano napreduje obuhvaćajući kompletan vrat zuba te može dovesti do amputacije krune zuba.
- 2) destrukcija zahvaća generalizirano prvo bukalne površine, zatim palatinalne i lingvalne plohe svih zubi. Aproksimalne površine krune zuba manje su zahvaćene destruktivnim procesom.
- 3) najrjeđi oblik manifestira se izrazitim smeđe-crnim diskoloracijama i destrukcijama incizalnih bridova i žvačnih površina (3).

Samo održavanje dobre oralne higijene nije dovoljno za prevenciju radijacijskog karijesa. Potrebno je napraviti meku individualnu udlagu za aplikaciju paste s fluoridom (5000 ppm)

koju pacijent mora svakodnevno upotrebljavati. Također se mogu ordinirati peroralni preparati natrij-fluorida. Preporuča se vršiti kontrole jednom mjesečno u prvih godinu dana nakon završetka terapije (2, 17, 24).

Radijacijski karijes je vrlo agresivan i ukoliko se ne prevenira može dovesti do destrukcije cijele denticije unutar godine dana. Učestalost parodontnih bolesti nije veća od one u općoj populaciji iako zračeni pacijenti zbog kserostomije imaju lošiju oralnu higijenu i promijenjeni sastav plaka. Radijacijski karijes naime toliko brzo napreduje da pacijenti izgube zube prije nego što se parodontna bolest stigne razviti (3, 14).

## **2.11. Osjetljivost zuba**

Preosjetljivost zuba javlja se tijekom i poslije radioterapije. Ova nuspojava povezana je s promjenama u količini i sastavu sline. Simptomi se mogu olakšati primjenom topikalnih fluoridnih gelova (2).

Trenutačno nema dovoljno podataka o utjecaju ionizirajućeg zračenja na tvrda zubna tkiva. Nailazimo na oprečne podatke vezane za količinu dekalifikacije i razliku između zračenih i nezračenih zuba. Stručnjaci se međutim slažu da zračenje u zubnoj pulpi uzrokuje smanjenu vaskularizaciju, fibrozu i atrofiju. Reakcija pulpe na traumu i bakterijske infekcije je kompromitirana (13).

Zračenje utječe i na razvoj zubnih zametaka. Zubni pupoljci mogu biti uništeni ukoliko su primijenjene velike doze zračenja prilikom rane faze razvoja zuba kada zametak još nije dovoljno kalcificiran. Zračenje u kasnijim fazama razvoja zuba može utjecati na rast zuba koji biva usporen, a može doći i do grešaka u razvoju cakline i dentina (13, 14).

Ageneza zuba, zastoj u razvoju korijena, nepravilnosti u razvoju korijena i kalcifikacije posljedica su visokih doza zračenja kod djece. Zubi će niknuti unatoč malformacijama i mogu se održati u ustima dugi niz godina. Moguć je i razvoj skeletalnih anomalija poput mikrognatije, retrognatije i asimetričnog rasta kosti lica (4).



## 2.12. Trismus

Trismus je stanje otežanog ili onemogućenog otvaranja usta. Prema istraživanjima, incidencija trizmusa nakon radioterapije kreće se između 5 % i 38 % (13). Ionizirajuće zračenje uzrokuje fibrozu žvačnih mišića (posebno m. pterygoideus medialis) i/ili ligamenata temporomandibularnog zgloba (3). Ono izazva obliterirajući endarteritis krvnih žila u mišićima. Zbog ograničenog otvaranja usta pacijentu je otežano održavanje oralne higijene, govor i hranjenje (2). To je posebno neugodno za pacijente koji nose totalne proteze jer ih ne mogu staviti u usta, a izrada novih totalnih proteza je također otežana (13). Trismus se može javiti i zbog infiltracije žvačnih mišića tumorskim stanicama (3).

Trismus se javlja 3 - 6 mjeseci nakon završetka zračenja. Smanjenje interincizalnog razmaka može se zamijetiti devet tjedana nakon završetka radioterapije, te se može pratiti daljnje smanjenje interincizalnog razmaka od 2,4 % mjesečno (13). Opseg promjena ovisi o ukupnoj dozi zračenja, opsegu zračenja (unilateralno ili bilateralno) te zahvaćenosti žvačnih mišića, pogotovo medijalnog pterigoidnog mišića (14). Potrebno ga je prevenirati jer je često ireverzibilan kada jednom nastane. Ugroženim pacijentima savjetuje se svakodnevno izvođenje vježbi maksimalnog asistiranog otvaranja usta. Vježbe treba izvoditi tri puta dnevno i kod svake vježbe maksimalno otvoriti usta najmanje dvadeset puta. U nekim slučajevima potrebno je upotrijebiti otvarač usta. S vježbama treba početi od početka radioterapije i nastaviti minimalno 6 mjeseci nakon završetka radioterapije. Također se preporuča primjena toplih obloga i vježbi opuštanja mišića (2, 3).

Za prevenciju trizmusa kod pedijatrijskih pacijenata koriste se dinamični otvarači koji se sastoje od opruga dizajniranih da razvlače mišiće (17).

### 2.13. Osteonekroza

Osteonekroza je aseptična ishemična nekroza kosti koja se javlja kod pacijenata zračenih u području glave i vrata i kod pacijenata koji uzimaju bisfosfonate kao dio kemoterapije. Ona može nastati spontano (oko 30 % slučajeva) ili kao posljedica traume kosti (25). Do traume dolazi najčešće prilikom kirurških zahvata ili nošenjem neadekvatnog protetskog nadomjestka. Osteonekroza češće zahvaća mandibulu zato što je kost u mandibuli slabije vaskularizirana i kompaktnija. Čimbenici koji dodatno povećavaju rizik od nastanka osteonekroze su: nekontrolirani dijabetes, pušenje, alkoholizam i neadekvatna oralna higijena (2).

Klinički izgled osteonekroze ovisi o stadiju bolesti. Prvo se može uočiti manje, bolno područje eksponirane, nekrotične kosti unutar ozračenog područja. U uznapredovalom stadiju počinju se javljati kožne fistule, a može doći čak i do patološke frakture čeljusti (2). Najčešće se javlja u periodu od 4 mjeseca do 2 godine nakon završetka radioterapije (26).

Osteonekroza se javlja kod 8,2 % pacijenata. Zračeni pacijenti su doživotno u opasnosti od nastanka osteoradionekroze. Kirurške zahvate potrebno je izbjegavati, a ukoliko su nužni moraju biti izvedeni na atraumatski način i pod antibiotskom zaštitom (13).

Liječenje ovisi o uznapredovalosti bolesti. Manje lezije liječe se konzervativno ispiranjem antiseptičkim otopinama i antibioticima širokog spektra. Veće defekte potrebno je kirurški liječiti u kombinaciji s hiperbaričkom oksigenacijom.

S izradom novih protetskih radova može se započeti tri do šest mjeseci nakon završetka radioterapije (2).

### 2.13.1. Osteoradionekroza

Osteoradionekroza je sporozacjeljujuća, zračenjem inducirana ishemična nekroza kosti s nekrozom okolnog mekog tkiva različitog intenziteta koja se pojavljuje u odsustvu primarnog tumora, recidiva ili metastaza (27).

Simptomi osteonekroze su: nelagoda i osjetljivost na zahvaćenom mjestu, loš okus u ustima, parestezija, anestezija, ekstraoralne i oroantralne fistule, sekundarne infekcije koje uzrokuju osteomijelitis, patološke frakture (4).

Osteoradionekroza se javlja nakon velikih doza zračenja u području čeljusti (više od 6500 cGy). Rizik za pojavu osteoradionekroze raste s ukupnom dozom zračenja dostavljenom u tkivo. Vrlo je vjerojatno da se osteoradionekroza neće javiti ako je doza dostavljenog zračenja manja od 60 Gy (2). U ustima se javljaju lezije ogoljele kosti koje ne cijele. Ona nastaje zbog promjena u kosti uzrokovanih zračenjem, a to su: hipovaskularizacija, hipocelularnost i ishemija. Nekroza mekih tkiva koja pokrivaju kost obično prethodi nekrozi kosti (2, 4). Histološkim istraživanjima kosti zahvaćene osteoradionekrozom utvrđeno je propadanje endotela, hijalinizacija i tromboza krvnih žila s fibrozom periosta kao i smanjeni broj osteoblasta i osteocita s fibrozom koštane srži (13, 28).

Zbog oslabljenog imunološkog odgovora zračenjem oštećena nekrotična kost je podložna sekundarnim infekcijama uzrokovanim mikroorganizmima koji se mogu naći u usnoj šupljini. Pojava osteonekroze moguća je 1 mjesec do 14 godina nakon završetka radioterapije. Ekstrakcija zuba neposredno prije i neposredno poslije radioterapije je kontraindicirana. Prosječna dob pacijenata s osteonekrozom je 55 godina (29).

Faktori koji povećavaju rizik za pojavu osteoradionekroze su: trauma (uključujući ekstrakciju zuba), lokalizacija tumora, ukupna doza zračenja, površina ozračene kosti, loše parodontno zdravlje i oralna higijena, konzumacija alkohola i duhanskih proizvoda i nekontrolirani dijabetes (30). Zračenje izaziva fibrozu parodontnog ligamenta, hipocelularnost i smanjenje broja i promjera krvnih žila što dovodi do propadanja kosti i potencira djelovanje bakterija i njihovih toksina (6, 31). Prisutnost zuba u polju radijacije predstavlja rizik za razvoj osteoradionekroze vjerojatno zbog parodontne bolesti ili periapikalnih upalnih procesa (4). Pretpostavlja se da alkohol i duhan potenciraju druge faktore rizika za nastanak osteoradionekroze kao što su loša oralna higijena i parodontni status pa time dovode do povećanog rizika od ekstrakcije zuba što znači da je povećan rizik od osteoradionekroze. Vazokonstriktivni učinci duhanskog dima vjerojatno pridonose hipovaskularizaciji ozračene kosti (32). Točan mehanizam utjecaja dijabetesa melitusa na osteoradionekrozu nije utvrđen

niti dokazan, ali se pretpostavlja da promjene na malim krvnim žilama koje se javljaju u dijabetesu kompromitiraju već oštećenu vaskularnu opskrbu kosti i dodatno otežavaju cijeljenje (33 - 35).

Rizik za nastanak osteoradionekroze je veći u distalnom području mandibule nego u maksili. To je povezano s većim promjenama u vaskularizaciji donje čeljusti nakon radioterapije i manjim kolateralnim krvotokom. Zbog toga je otežana primjena antibiotika u liječenju infekcija. Svi kirurški postupci moraju se izvesti na atraumatski način. Rizični su i nekirurški zahvati poput kiretaže koji uzrokuju traumu kosti. Rizik za pacijenta je doživotan (2).

Primjena anestetika s vazokonstriktorom kontraindicirana je kod pacijenata koji su rizična skupina za razvoj osteoradionekroze. Do osteoradionekroze može doći i spontano (2). Dijagnoza se najjednostavnije postavlja klasičnim radiološkim pretragama. U velikom broju slučajeva je asimptomatska pa prilikom kliničkog pregleda treba obratiti pažnju na degenerativne promjene sluznice kako bi se što ranije dijagnosticirala i liječila (17).

Kako bi se spriječio nastanak osteoradionekroze potrebno je postupati po sljedećim smjernicama:

- Prednost dati endodontskoj terapiji umjesto ekstrakciji zuba
- Zube s lošom prognozom izvaditi minimalno dva tjedna prije radioterapije
- Izbjegavati ekstrakcije tijekom radioterapije
- Atraumatski kirurški zahvati ako su neizbježni
- Ekstrakcije ograničiti na dva zuba po kvadrantu po posjeti
- Nakon ekstrakcije odstraniti oštre rubove kosti i ranu zašiti
- Primjena lokalnog anestetika bez vazokonstriktora (ili upotrijebiti anestetik s malom dozom epinefrina - epinefrin 1: 200 000 ili manje)
- Primjena nelidokainskog lokalnog anestetika (npr. Prilocain)
- Profilaktična primjena antibiotika (2 g penicilina oralno 1h prije kirurških zahvata) i 500 mg penicilina četiri puta dnevno kroz sedam dana nakon ekstrakcije
- Boravak u hiperbaričnoj komori prije invazivnih zahvata
- Održavati dobru oralnu higijenu
- Usta ispirati klorheksidinom
- Svakodnevna primjena fluoridnih gelova
- Prestanak pušenja

- Česti kontrolni pregledi (2)

I drugi autori (36, 37) smatraju da je prije ekstrakcije zuba potrebno dati antibiotsku profilaksu. U literaturi ne nailazimo na jedinstven stav i jasne smjernice za primjenu antibiotske profilakse, ali je generalni stav da ju treba primijeniti. Najčešće korištena kombinacija antibiotika je amoksicilin 500 mg i metronidazol 400 mg svakih 8 sati ili klindamicin 300 mg svakih 6 sati. Schwartz i Kagan preporučuju primjenu antibiotika 24 sata prije i 5 dana nakon ekstrakcije (36). Al-Bazie i sur. predlažu drugačiji protokol antibiotske profilakse:

- Amoksicilin 500 mg svakih 8 sati. Lijek se počinje uzimati 10 dana prije ekstrakcije i nastavlja se uzimati 7 dana nakon ekstrakcije.
- Pacijenti alergični na penicilin: klindamicin 300 mg svakih 8 sati. Lijek se počinje uzimati 10 dana prije ekstrakcije i nastavlja se uzimati 7 dana nakon ekstrakcije.
- Ispiranje usta sa 10 ml antibakterijske vodice za usta (isprati usta s nerazrijeđenim 0.2 % klorheksidin glukonatom kroz 1 min svakih 12 sati, počevši 10 dana prije ekstrakcije i nastavlja se s ispiranjem 7 dana nakon ekstrakcije).

U toj prospektivnoj desetogodišnjoj studiji zubi su bili vađeni u prosjeku 15 mjeseci nakon radioterapije. Nakon 5 godina nije zabilježen niti jedan slučaj osteoradionekroze (37).

U literaturi postoje podaci da je hiperbarična oksigenacija postigla višestruko bolje rezultate u prevenciji osteoradionekroze od antibiotika (5.4 % naprama 29.9 %). U prevenciji osteoradionekroze ključan je odabir vremena kada će se izvesti kirurški zahvati. Najbolje je zube izvaditi barem tri tjedna prije radioterapije kada se pacijent priprema za radioterapiju. Ukoliko se zub mora izvaditi nakon radioterapije to je najbolje izvesti unutar 4 mjeseca nakon završetka radioterapije (26). Najmanja incidencija osteoradionekroze utvrđena je nakon ekstrakcije zuba unutar prve godine nakon zračenja (7.5 %) u odnosu na ekstrakcije koje su izvršene dvije do pet godina nakon zračenja (22.6 %) (38).

Ukoliko ipak dođe do nastanka osteoradionekroze potrebno je primijeniti konzervativne metode liječenja. Ogojčela kost ispire se s fiziološkom otopinom i antibioticima. Odstranjuju se koštani sekvistri kako bi se omogućila epitelizacija. Pacijentu se daju upute za ispiranje rane. U slučaju oticanja i gnojenja primjenjuju se antibiotici širokog spektra. Za teže slučajeve od koristi je terapija oksigenacije u hiperbaričnoj komori (tretmani 5 puta tjedno po 60 - 90 min, ukupno 20 - 30 tretmana). Ukoliko ne dođe do cijeljenja nakon konzervativne terapije mora se primijeniti kirurška resekcija zahvaćene kosti (2).

Kagan i Schwartz su 2002. godine podijelili osteoradionekrozu u tri stadija:

- Stadij I - male ulceracije s eksponiranom kortikalnom kosti
- Stadij II - eksponirana kortikalna i manjim dijelom medularna kost
  - grupa IIa - male ulceracije mekog tkiva
  - grupa IIb - oro-kutana fistula i blaga nekroza tkiva.
- Stadij III - zahvaćena je cijela debljina kosti, mogući su prijelomi, nastanak fistule i nekroza okolne kože (36)

Cilj terapije je postići potpuno prekrivanje defekta sluznicom (39). Liječenje osteoradionekroze ovisi o stadiju bolesti:

Stadij I: konzervativno liječenje ispiranjem antiseptičkim otopinama klorheksidina i vodikovim peroksidom, hiperbarična oksigenacija

Stadij II: antibiotska terapija, čišćenje rane i sekvestrektomija, hiperbarična oksigenacija

Stadij III: resekcija zahvaćenog segmenta i rekonstrukcija sa slobodnim koštanomišićnim režnjem (40)

Hiperbarična oksigenacija je tretman u kojem pacijent udiše 100% kisik u komori gdje je pritisak viši od 1,5 atmosfera što dovodi do povećanja koncentracije kisika u krvi. Marxov protokol uključuje terapiju u hiperbaričnoj komori od 30 tretmana prije i 10 tretmana nakon kirurgije. Svaki tretman traje 90 min pri tlaku od 2.4 atmosfere. Kratkoročni učinci takvog liječenja su vazokonstrikcija, smanjenje edema, aktivacija fagocita i protuupalni učinak. Dugoročni učinak hiperbarične oksigenacije je poticanje osteoneogeneze, neovaskularizacije i poticanje fibroblasta u proizvodnji kolagena (26). Radijacijom oštećena tkiva su hipocelularna, hipovaskularna i hipoksična zbog okluzivnog endarteritisa uzrokovanog zračenjem. Terapija hiperbarične oksigenacije potiče angiogenezu, neovaskularizaciju i proliferaciju fibroblasta. Cilj takvog tretmana je povećati potencijal cijeljenja u ozračenoj kosti (38, 41). Terapija hiperbaričnim kisikom može se primijeniti i kao profilaktički postupak prije ekstrakcije (17).

### **2.13.2. Osteonekroza uzrokovana bisfosfonatima**

Bisfosfonati su sintetički analozi anorganskog pirofosfata koji imaju veliki afinitet prema kalciju. Jaki su inhibitori osteoklastične aktivnosti i imaju sklonost akumulaciji u mineraliziranom koštanom matriksu gdje mogu ostati godinama (2).

Bisfosfonati se koriste za liječenje osteoporoze, Pagetove bolesti kostiju i hiperkalcijemije kod malignih bolesti. Oni se primjenjuju u terapiji onkoloških pacijenata kako bi se kontrolirao gubitak koštane mase uzrokovan koštanim metastazama. Njihovom primjenom smanjila se učestalost fraktura (2, 42).

Molekularna struktura bisfosfonata sastoji se od dvije fosfatne grupe povezane s jednim ugljikovim atomom. Postoje dvije vrste bisfosfonata: bisfosfonati s dušikom i bisfosfonati bez dušika. Bisfosfonati s dušikom su puno potentniji i nakupljaju se u koštanom matriksu i osteoklastima. Za liječenje osteoporoze i osteogenesis imperfecta koriste se oralni bisfosfonatni lijekovi, a u onkološkoj terapiji koriste se intravenozni bisfosfonati (pamidronat i zoledronična kiselina) za liječenje primarnih lezija kostiju ili koštanih metastaza. Intravenozni bisfosfonati puno su potentniji jer nakon primjene dolazi do apsorpcije i bioraspoloživosti lijeka od 50 %, dok samo 1 % oralno primijenjenog bisfosfonata bude apsorbirano u gastrointestinalnom traktu (43).

Osteonekroza se češće javlja nakon primjene intravenoznih bisfosfonata. Rizik od pojave osteonekroze nakon kirurgije povećava se sedam puta nakon primjene intravenoznih bisfosfonata u usporedbi s oralnim bisfosfonatima. Duža terapija i veće doze također povećavaju rizik od nastanka osteonekroze (2, 44, 45).

Bisfosfonati postižu visoku koncentraciju u čeljusti pošto je čeljusna kost više vaskularizirana i podložnija bržoj koštanoj pregradnji od drugih kosti zbog dnevne aktivnosti i prisustva zubi. Oni imaju visoki afinitet prema koštanim mineralima i snažno se vežu na kristale hidroksiapatita pogotovo na mjestima aktivne koštane pregradnje. Tamo inhibiraju diferencijaciju osteoklasta i potiču apoptozu osteoklasta. Osteoklasti ne mogu resorbirati nekrotičnu kost tijekom procesa cijeljenja kosti što utječe i na krvnu opskrbu zahvaćenog područja. Na taj način bisfosfonati utječu na cijeljenje kosti i potiču razvoj osteonekroze nakon kirurških zahvata poput ekstrakcija zuba i ugradnje implantata (43).

Osteonekroza uzrokovana bisfosfonatima nastaje zbog promjena u metabolizmu kosti, lokalnih trauma, povećane potrebe za reparacijom kosti, infekcija i hipovaskularizacije kosti. Koštana remodelacija je fiziološki proces tijekom kojeg dolazi do odlaganja bisfosfonata u

citoplazmi osteoklasta. Bisfosfonati posjeduju i antiangiogena svojstva. Svakodnevno prilikom žvakanja dolazi do nastanka fizioloških mikrofraktura kosti koje kost više nije u mogućnosti reparirati. Zbog svega navedenog koštana pregradnja je suprimirana i kost s vremenom postaje lomljiva (2).

U početnom stadiju osteonekroze na rendgenskim snimkama ne mogu se uočiti promjene. Upala je obično asimptomatska ili se može javiti bol zbog sekundarne infekcije nekrotične kosti. Ako se bolest ne liječi nastaju velika područja izložene kosti i dehiscijencije koje mogu biti sekundarno inficirane što uzrokuje intenzivnu bol, a mogu se javiti i parestezije (2).

Liječenje osteonekroze komplicirano je i često postiže loše rezultate (29). To može dovesti do komplikacija u planiranoj onkološkoj terapiji i ugroziti opće zdravlje pacijenta. Zbog toga je od velike važnosti prevencija osteonekroze kako ne bi došlo do prekida onkološke terapije. Liječenje osteonekroze uključuje lokalnu kiruršku obradu, koštanu kiretažu, ispiranje antibioticima i liječenje u hiperbaričnoj komori (2).

Pacijenti liječeni bisfosfonatima ugroženi su od nastanka osteonekroze i nakon završetka kemoterapije. Bisfosfonati imaju dugi vijek eliminacije iz organizma koji se kreće između jedne i deset godina (45).

Stomatolog bi trebao znati koju vrstu bisfosfonata pacijent uzima. Potrebno je primijeniti preventivne mjere kod takvih pacijenata. Pacijentu treba dati upute kako održavati savršenu oralnu higijenu, sanirati sve zube, očistiti tvrde zubne naslage te odstraniti zube s lošom prognozom kako bi se izbjegle ekstrakcije dok je pacijent pod terapijom bisfosfonatima. Studijama je dokazana veća incidencija osteonekroze u pacijenata koji su imali lošu oralnu higijenu, više karijesnih lezija i uznapredovalu parodontnu bolest (42). Ukoliko je ipak nužno izvaditi zub, to je potrebno izvesti s minimalnom traumom. U slučaju da dođe do osteonekroze potrebno je odstraniti samo oštre rubove izložene kosti i primijeniti antibiotik u slučaju infekcije (2).

Ako se planira kirurški zahvat kod pacijenta za kojeg se zna da je pod terapijom bisfosfonatima, sugerira se antibiotska profilaksa. Za profilaksu se koriste penicilin, amoksisilin, amoksisilin/klavulonska kiselina, metronidazol i njihova kombinacija. Za pacijente alergične na penicilin propisuje se eritromicin ili klindamicin. Trenutačno nisu donesene jasne smjernice koliko dana prije ekstrakcije bi pacijent trebao početi s profilaksom pa tako nailazimo na sugestije od jednog pa do čak sedam dana prije zahvata. Isto vrijedi i za antibiotsku terapiju poslije ekstrakcije gdje nailazimo na prijedloge od pet, a neki autori predlažu sedamnaest dana antibiotske terapije poslije ekstrakcije, no većina se slaže da treba nastaviti s antibiotskom terapijom dok rana ne zacijeli (45).



Period uzimanja i način uzimanja lijeka, oralna higijena i uzimanje steroida, endokrini poremećaji, dodatna kemoterapija, ženski spol, starija dob, komorbiditet, pušenje i alkoholizam identificirani su kao faktor rizika za razvoj osteonekroze (43 - 47).

Ugradnja implantata kod pacijenata na bisfosfonatnoj terapiji nije kontraindicirana, ali je povećan rizik od osteonekroze. Važno je prije ugradnje saznati podatke o dužini trajanja terapije i vrsti bisfosfonata koje pacijent uzima. Ukoliko je pacijent uzimao oralne bisfosfonate manje od tri godine implantati se mogu ugraditi pod uvjetom da pacijent ne uzima steroide i ne spada u stariju dobnu skupinu. U slučaju da pacijent uzima bisfosfonate duže od tri godine potrebno je na tri mjeseca prije kirurškog zahvata prekinuti terapiju bisfosfonatima te ju nastaviti nakon cijeljenja (43).

### **3. RASPRAVA**

Stomatolozi bi trebali sudjelovati u pripremi pacijenta za onkološku terapiju odmah nakon postavljanja dijagnoze. Pravovremenim stomatološkim preventivnim postupcima i terapijom kroz cijeli proces onkološke terapije moguće je znatno poboljšati kvalitetu života pacijenta i smanjiti intenzitet akutnih i kroničnih komplikacija onkološke terapije. Naglasak je na što ranijem otkrivanju i radikalnom saniranju oralnih bolesti i infekcija prije nego se počne s onkološkom terapijom (11). Zadaća stomatologa je da prije početka onkološke terapije preventivno otkloni sve faktore iritacije i potencijalne izvore infekcije (2). Glavni cilj preventivnih postupaka je da se pod svaku cijenu spriječi prekidanje onkološke terapije jer bi to moglo dovesti do ozbiljnih zdravstvenih posljedica za pacijenta. Dovoljan dokaz za to je podatak da svaki dan prekida onkološke terapije umanjuje izgleda za izlječenje za 1 – 2 % (11). Oralne komplikacije tijekom onkološke terapije javljaju se u visokom postotku: kserostomija u 90 % slučajeva, oralni mukozitis više od 60 %, kandidijaza više od 40 %, radijacijski karijes više od 50 %, a osteoradionekroza čak do 15 % slučajeva (8). Mukozitis je jedan od najneugodnijih oralnih nuspojava zračenja i mijelosupresivne kemoterapije i česti uzrok bolova tijekom onkološke terapije zbog čega se često propisuju opioidni analgetici za kontrolu bolova (4). To dovodi do povećanja troškova liječenja i nerijetko dovodi do prekida onkološke terapije i produženog boravka u bolnici. U porastu je primjena agresivnih oblika onkološke terapije koje su povećale postotak izlječenja neoplastičnih bolesti, ali nažalost i povećale učestalost i intenzitet oralnih komplikacija povezanih s onkološkom terapijom (4). Savjeti i preparati koji se daju pacijentima uglavnom samo maskiraju simptome nuspojava radioterapije, a ne djeluju na sami uzrok bolesti. Zbog toga se istražuju nove vrste lijekova koje bi se koristilo prije nego nastane problem. Primjer takvog lijeka je amifostin koji čisti slobodne radikale nakupljene u tkivima izloženim zračenju te tako pomaže u popravku oštećene DNA. Amifostin dokazano štiti mukozu, koštanu moždinu, bubrežno tkivo itd. Njegova apsorpcija u tumorsko tkivo je ograničena pa zbog toga ne smanjuje učinkovitost onkološke terapije. Već se primjenjuje za zaštitu žlijezda slinovnica od štetnih učinaka radioterapije, a njegova primjena u zaštiti od oralnog mukozitisa se još istražuje (4). Od velike važnosti je i uloga onkološkog radiologa koji ciljanim planiranjem polja radijacije i korištenjem štitova može zaštititi zdrave oralne strukture koje ne bi smjele biti ozračene (4, 16, 48). Stomatolog mora znati postaviti ispravnu dijagnozu i plan terapije, a pacijentu dati upute kako da olakša simptome. To je posebno važno za ekstrakcije zuba koje su glavni faktor rizika za razvoj osteonekroze. Novija istraživanja pokazuju u smjeru da možda nije ekstrakcija sama po sebi uzrok osteonekroze, nego infekcija koja je bila razlog za ekstrakciju (49). Pacijent mora biti upućen u važnost oralne higijene jer je ona osnova za smanjenje rizika

od kroničnih komplikacija radioterapije. Ukoliko pacijent nije dovoljno svjestan utjecaja oralnog zdravlja na moguće komplikacije, onkolog bi trebao uputiti pacijenta stomatologu (11). O važnosti interdisciplinarnog pristupa i dobre komunikacije govori i činjenica da je uspješno smanjena incidencija osteonekroze nakon što je uveden protokol u kojem su onkolozi, stomatolozi i medicinske sestre educirali pacijenta o prevenciji i dobroj oralnoj higijeni (50).

#### **4. ZAKLJUČAK**

Liječnici dentalne medicine moraju biti dio onkološkog tima koji će od trenutka postavljanja dijagnoze neoplastične bolesti sudjelovati u liječenju pacijenata koji će biti upućeni na radioterapiju ili kemoterapiju. Potrebno je da i stomatolozi budu dobro upoznati s problematikom onkološke terapije i da posjeduju znanja vezana uz stomatološko zbrinjavanje onkoloških pacijenata kojima treba pristupiti na specifičan način. Pacijenti tijekom onkološke terapije pate od niza komplikacija koje otežavaju žvakanje, gutanje i komunikaciju. Izloženi su bolovima, infekcijama, gubitku tjelesne mase, psihičkim tegobama i trajnim opasnostima nakon završetka terapije poput osteonekroze, kserostomije i trizmusa. Zato je bitno da pacijent bude čim prije upućen u stomatološku ordinaciju kako bi ga se pripremio za onkološku terapiju na siguran način. Stomatolog pacijentu može olakšati neugodne simptome oralnih komplikacija onkološke terapije i na taj način poboljšati pacijentovu kvalitetu života.

Zadaci stomatologa u onkološkom timu su:

- Preventivno otkloniti sve moguće faktore iritacije i potencijalne izvore infekcije
- Liječiti već postojeće oralne bolesti
- Uputiti pacijenta u pravilo održavanje oralne higijene
- Izraditi udlagu za aplikaciju fluorida
- Prevenirati oralne komplikacije onkološke terapije
- Olakšati simptome oralnih komplikacija i propisati preparate za njihovo liječenje
- Obrazovati pacijenta o važnost kontrolnih pregleda nakon završetka onkološke terapije

## **5. LITERATURA**

1. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak Republike Hrvatske: Incidencija raka u Hrvatskoj 2015.: bilten 40. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2018. 39 p.
2. Little JW, Falace DT, Miller SC, Rhodus NL. Dental management of the medically compromised patient. 7th ed. St.Louis, Missouri: Mosby Elsevier; 2007. 628 p.
3. Topić B. Prevencija i liječenje oralnih komplikacija radio(kemo)terapije u području glave i vrata. In: Topić B. Interdisciplinarnost u dijagnozi i terapiji premalignih i malignih lezija oralnih sluznica: knjiga 47. Sarajevo: ANUBiH CLXV; 2016. p. 133-50.
4. Greenberg MS, Glick M. Burketova oralna medicina: dijagnoza i liječenje. 1. Hrvatsko izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2006. 658 p.
5. Rošin-Grget K, Linčir I. Pacijenti pod antineoplastičnom terapijom. Acta Stomatol Croat. 1990;24(2):133-8.
6. Irie MS, Mendes EM, Borges JS, Osuna LG, Rabelo GD, Soares PB. Periodontal therapy for patients before and after radiotherapy: a review of the literature and topics of interest for clinicians. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2018;23(5):e524-30.
7. Yamagata K, Onizawa K, Yanagawa T, Hasegawa Y, Kojima H, Nagasawa T, et al. A prospective study to evaluate a new dental management protocol before hematopoietic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant. 2006;38(3):237-42.
8. Beech N, Robinson S, Porceddu S, Batstone M. Dental management of patients irradiated for head and neck cancer. Aust Dent J. 2014;59(1):20-8.
9. Schiødt M, Hermund NU. Management of oral disease prior to radiation therapy. Support Care Cancer. 2002;10:40-3.
10. Lanzós I, Herrera D, Lanzós E, Sanz M. A critical assessment of oral care protocols for patients under radiation therapy in the regional University Hospital Network of Madrid (Spain). J Clin Exp Dent. 2015;7(5):e613-21.
11. Alajbeg I. Stomatolog u onkološkom timu za glavu i vrat. In: Topić B. Interdisciplinarnost u dijagnozi i terapiji premalignih i malignih lezija oralnih sluznica: knjiga 47. Sarajevo: ANUBiH CLXV; 2016. p. 151-61.
12. Spalthoff S, Holtmann H, Krüskemper G, Zimmerer R, Handschel J, Gellrich NC, et al. Regular dental visits: influence on health-related quality of Life in 1,607 patients with oral squamous cell carcinoma. Int J Dent. 2017;2017:9638345.
13. Wong HM. Oral complications and management strategies for patients undergoing cancer therapy. ScientificWorldJournal. 2014;2014:581795.



14. Vissink A, Jansma J, Spijkvert FKI, Burlage FR, Coppes RP. Oral sequelae of head and neck radiotherapy. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(3):199-212.
15. Muhvić Urekl M, Glažar I, Braut A, Pezelj-Ribarić S. Oralni mukozitis uzrokovan zračenjem: prikaz slučaja i postupka liječenja. *Medicina fluminensis.* 2015;51(2):310-7.
16. Ps SK, Balan A, Sankar A, Bose T. Radiation induced oral mucositis. *Indian J Palliat Care.* 2009;15(2):95-102.
17. Badžek S, Tomaš I, Krajina I, Pučo K, Lesko Kelović V, Krajina Z, et al. Nuspojave radioterapije u usnoj šupljini: dijagnostika, prevencija i terapijske smjernice. *Lijec Vjesn.* 2009;131:324-7.
18. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, D'Amato-Palumbo S, Fischer DJ, et al. A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. *Support Care Cancer.* 2010;18(8):985-92.
19. Qiu WZ, Ke LR, Xia WX, Yang J, Yu YH, Liang H, et al. A retrospective study of 606 cases of nasopharyngeal carcinoma with or without oropharyngeal candidiasis during radiotherapy. *PLoS One.* 2017;12(8):e0182963.
20. Pereira J, Phan T. Management of bleeding in patients with advanced cancer. *Oncologist.* 2004;9(5):561-70.
21. Carter G, Goss A. Tranexamic acid mouthwash: a prospective randomized study of a 2-day regimen vs 5-day regimen to prevent postoperative bleeding in anticoagulated patients requiring dental extractions. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2003;32(5):504-7.
22. Lu H, Zhao Q, Guo J, Zeng B, Yu X, Yu D, et al. Direct radiation-induced effects on dental hard tissue. *Radiat Oncol.* 2019;14(1):5.
23. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun RJ, Saunders DP, Lalla RV, Migliorati CA, et al. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918-31.
24. Lopes CCA, Soares CJ, Lara VC, Arana-Chavez VE, Soares PB, Novais VR. Effect of fluoride application during radiotherapy on enamel demineralization. *J Appl Oral Sci.* 2018;27:e20180044.
25. Gallegos-Hernández JF, Reyes-Vivanco A, Arias-Ceballos H, Minauro-Muñoz GG, Ortiz-Maldonado AL, García-Ruiz DI, et al. Mandibular osteoradionecrosis (ORN) as a side effect of head and neck cancer treatment: factors that induce it. *Gac Med Mex.* 2016;152(6):730-3.

26. Chouinard AF, Giasson L, Fortin M. Hyperbaric oxygen therapy for head and neck irradiated patients with special attention to oral and maxillofacial treatments. *J Can Dent Assoc.* 2016;82:24.
27. Wong JK, Wood RE, McLean M. Conservative management of osteoradionecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:16-21.
28. Marx RE. Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology. *J Oral Maxillofac Surg.* 1983;41:283-8.
29. Bast F, Groß A, Hecht L, Schrom T. Etiology and treatment of osteonecrosis of the mandible. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013;17(3):281-5.
30. Nabil S, Samman N. Risk factors for osteoradionecrosis after head and neck radiation: a sistematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;113(1):54-69.
31. Galler C, Epstein JB, Guze KA, Buckles D, Stevenson-Moore P. The development of osteoradionecrosis from sites of periodontal disease activity: report of 3 cases. *J Periodontol.* 1992;63:310-6.
32. Katsura K, Sasai K, Sato K, Saito M, Hoshina H, Hayashi T. Relationship between oral health status and development of osteoradionecrosis of the mandible: a retrospective longitudinal study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105:731-8.
33. Paek SJ, Park WJ, Shin HS, Choi MG, Kwon KH, Choi EJ. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2016;42(5):271-7.
34. Rahimi-Nedjat RK, Sagheb K, Pabst A, Olk L, Walter C. Diabetes mellitus and its association to the occurrence of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dent J (Basel).* 2016;4(2):17.
35. Peer A, Khamaisi M. Diabetes as a risk factor for medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res.* 2015;94(2):252-60.
36. Schwartz HC, Kagan AR. Osteoradionecrosis of the mandible: scientific basis for clinical staging. *Am J Clin Oncol.* 2002;25:168-71.
37. 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;12(2):565-70.

38. Nabil S, Samman N. Incidence and prevention of osteoradionecrosis after dental extraction in irradiated patients: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(3):229-43.
39. Chrcanovic BR, Reher P, Sousa AA, Harris M. Osteoradionecrosis of the jaws - a current overview - part 2: dental management and therapeutic options for treatment. *Oral Maxillofac Surg.* 2010;14(2):81-95.
40. Jacobson AS, Buchbinder D, Hu K, Urken ML. Paradigm shifts in the management of osteoradionecrosis of the mandible. *Oral Oncol.* 2010;46(11):795-801.
41. Bhutani S, Vishwanath G. Hyperbaric oxygen and wound healing. *Indian J Plast Surg.* 2012;45(2):316-24.
42. Kos M. Association of dental and periodontal status with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective case controlled study. *Arch Med Sci.* 2014;10(1):117-23.
43. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: a review article. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2012;3(1):25-30.
44. Polymeri AA, Kodovazenitis GJ, Polymeris AD, Komboli M. Bisphosphonates: clinical applications and adverse events in dentistry. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(4):289-99.
45. Bermúdez-Bejarano EB, Serrera-Figallo MÁ, Gutiérrez-Corrales A, Romero-Ruiz MM, Castillo-de-Oyagüe R, Gutiérrez-Pérez JL, et al. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent.* 2017;9(1):141-9.
46. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, et al. Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: a trigger for BRONJ development?. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):847-54.
47. King AE, Umland EM. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous or oral bisphosphonates. *Pharmacotherapy.* 2008;28(5):667-77.
48. Kaanders JH, Fleming TJ, Ang KK, Maor MH, Peters LJ. Devices valuable in head and neck radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23(3):639-45.
49. Soutome S, Hayashida S, Funahara M, Sakamoto Y, Kojima Y, Yanamoto S, et al. Factors affecting development of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving high-dose bisphosphonate or denosumab therapy: is tooth extraction a risk factor?. *PLoS One.* 2018;13(7):e0201343.

50. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, Niepel D, Schiødt M. Medication-related osteonecrosis of the jaw: prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. *Cancer Treat Rev.* 2018;69:177-87.

## **6. ŽIVOTOPIS**

Martina Matleković, dr.med.dent. rođena je 8. rujna 1986. godine u Brežicama, Republika Slovenija. Pohađala je Gimnaziju Lucijana Vranjanina u Zagrebu. Maturirala je 2005. godine i iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Diplomirala je 2011. godine nakon čega se zapošljava u privatnoj ordinaciji dentalne medicine. Poslijediplomski specijalistički studij Dentalna medicina upisuje 2014. godine.