



**УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ” –
СКОПЈЕ**

**СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ОРАЛНА ХИРУРГИЈА**

Кандидат: Мирјана Марковска Арсовска

**ТЕРАПИСКИ ЕФЕКТИ НА ОЗОН ГАС ВО
ТРЕТМАНОТ И ПРЕВЕНЦИЈАТА НА
БИСФОСФОНАТНАТА ОСТЕОНЕКРОЗА НА
ВИЛИЦИТЕ**

ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА

Ментор: Проф. д-р Даница Поповиќ Монеvsка

Скопје, 2019

Благодарност

СОДРЖИНА

1. КРАТЕНКИ
2. СИМБОЛИ
3. АБСТРАКТ
4. ABSTRACT
5. ВОВЕД
6. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА
 - 6.1. Физиологија на коските.
 - 6.2. Бисфосфонати и механизам на дејство.
 - 6.3. Употрба на бисфосфонатите како медикамент.
 - 6.4. Бисфосфонатна остонекроза на вилиците BRONJ.
 - 6.4.1. Дефиниција и фактори на ризик.
 - 6.4.2. Номенклатура на остонекроза на вилиците.
 - 6.4.3. Класификација (клинички стадиуми) на BRONJ.
 - 6.4.4. Хипотези за настанување на BRONJ.
 - 6.5. Орален биофилм (microbiota)
 - 6.6. Третман на BRONJ.
 - 6.7. Озон и механизам на дејство.
 - 6.8. Озон генератори.
7. ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО
8. ХИПОТЕЗИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО
9. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ
10. РЕЗУЛТАТИ
11. ДИСКУСИЈА
12. ЗАКЛУЧОК
13. ЛИТЕРАТУРА

КРАТЕНКИ

BP`s- бисфосфонати

BPT- Bisphosphonate therapy (бисфосфонатна терапија)

BRONJ- Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (бисфосфонатна остонекроза на вилиците)

VAS- визуелна аналогна скала

Fetor- непријатен мирис во уста (лош здив)

O₃- озон

TGB- тиогликолен бујон

MSIA- мозочно срцев инфузиски агар

Spp.- species (вид)

СИМБОЛИ

Mean- средна вредност

p- веројатност

Difference test- тест за различност

Std. Dev- стандардна девијација

F- Analysis of variance- ANOVA- анализа на варијанса

Post hoc Tukey HSD test- разлика помеѓу два статистички сигнификантни тестови

Min- минимум

Max- максимум

Pearson Chi square- Хи квадрат (статистички тест)

Shapiro-Wilk`s тест за нормалната расподелба на варијаблите

CI (confindence интервал) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).

**ТЕРАПИСКИ ЕФЕКТИ НА ОЗОН ГАС ВО
ТРЕТМАНОТ И ПРЕВЕНЦИЈАТА НА
БИСФОСФОНАТНАТА ОСТЕОНЕКРОЗА НА
ВИЛИЦИТЕ**

АБСТРАКТ

Вовед

Остеонекрозата на вилиците, односно BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) се дефинира како експонирана вилична коска (дел од вилична коска) во оралната празнина и перзистира повеќе од осум недели и покрај дадената терапија, а пациентот не примал или прима радиотерапија, како и не постојат коскени метастази. Тоа е сериозна компликација кај пациентите кои примаат бисфосфонатна терапија, особено кај оние кои терапијата ја примаат по интравенски пат. Бисфосфонатите како тераписка постапка се користат во улога на потентни инхибитори на коскената ресорпција кај различни заболувања и состојби на коските; како малигноми, остеопороза и коскени метастази.

Постојат бројни хипотези за причините за настанување на BRONJ, но најчеста причина, односно тригер е екстракција на заби. Најчесто прифатени хипотези за појава на остеонекроза се инхибирачкиот ефект на бисфосфонатите на остеокластичната активност на клетките од коскениот ткиво, како и нивниот токсичен ефект на меките ткива и нивниот антиангиоген ефект. Влијанието на бисфосфонатите на оралната микрофлора, како и создавањето на биофилм (microbiota) на местото на остеонекрозата е една од можните причини за настанување на истата. Биофилмот всушност претставува множество од бактериски колонии кои се поврзани меѓусебно со фибронектински влакна. Тие го обложуваат некротичното ткиво и се најчеста причина за чести и рецидивирачки инфекции кај овие пациенти.

Според Америчката асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи (AAOMS, 2009) постојат неколку клинички стадиуми (Staging) на BRONJ:

- пациенти со ризик,
- клинички стадиум 0,
- клинички стадиум I,
- клинички стадиум II и
- клинички стадиум III.

Постојат бројни истражувања кои се поврзани со влијанието на медицинскиот озон врз зараснувањето на раната кај бисфосфонатната

остеонекроза. Повеќе автори се занимавале со докажување на влијанието на озонската терапија врз зараснувањето на раната во предел на остеонекрозата кај пациентите кои примале или примаат бисфосфонатна терапија. Влијанието на озонот се должи на неговото антибактериско, антивирусно и антифунгално дејство, подобрување на оксигенацијата на ткивата, како и неговото влијание во епителизацијата на раната, како и стимулирањето на локалниот имунитет. Основни форми на апликација на озон во оралната празнина се: озон гас, озонирано масло и озонирана вода.

Главна цел

Ова истражување се спроведе со цел да се утврди каков е ефектот на озонот во третманот на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците, во различен стадиум на болеста, после негова апликација во вид на озон гас во регијата на остеонекротичната површина. Исто така утврдување и на неговото влијание во превентивата, односно неговата примена во тек на изведување на екстракција на заб, за да не дојде до појава на бисфосфонатна остеонекроза.

Материјали и методи

Во оваа студија беа вклучени пациенти од двата пола, кои примале или примаат бисфосфонатна терапија. Пациентите беа поделени во три групи:

- Во првата група беа опфатени пациенти кои се на бисфосфонатна терапија и поради тоа се ризични за развој на бисфосфонатна остеонекроза. Само кај пациенти во оваа група беа изведувани екстракции на заби.
- Во втората група беа вклучени пациенти кои се со бисфосфонатна остеонекроза во 0 и I клинички стадиум на болеста. - Во третата група беа опфатени пациенти кои се со бисфосфонатна остеонекроза во II и III клинички стадиум на болеста.

Кај сите испитувани пациенти покрај стандардната антибиотска терапија одредена со антибиограм, беше вклучена и терапија со медицински озон за дентална употреба во облик на гас (апарат за озонска терапија, Ozone DTA-Dental ozone generator на Apoza Enterprise. Co). Пациентите беа опсервирани

и третирани со озон гас зависно од клиничкиот стадиум на остеонекрозата според еден од трите предходно изработени протоколи.

Пациентите зависно од клиничкиот стадиум беа третирани:

- Конзервативно
- Хируршки (секвестротомија)

Кај пациентите правени се редовни контролни прегледи кои се вршеа на 2-3 недели од првичниот третман; се следеше потребата од можен ретретман со озон гас или повторно вклучување на антибиотска терапија по однапред одреден антибиограм. Пациентите се следеа во период од шест месеци или до комплетно зараснување на раната, при што се следеше подобрувањето или влошувањето, односно прогресијата на клиничкиот стадиум на болеста кон понизок или повисок стадиум.

Ефикасноста од терапијата беше следена преку однапред одредени клинички параметри, како секреција, локална хиперемија, болка и непријатен мирис од устата (fedor) зависно од тоа во која група, односно стадиум на болест се пациентите.

Кај пациентите се следеше влијанието на озон терапијата врз локалната бактериска флора на местото на раната. За таа цел се користеа стандарден брис како и brush брис. Стандардниот брис се земаше во три наврати: првиот брис се земаше пред примање на антибиотската терапија, вториот брис пред почнување со озонската терапија, а после завршената антибиотска терапија, додека третиот брис се земаше после завршениот третман со озон гас. Ова испитување се врши во сите клинички стадиуми на BRONJ. Идентификацијата на бактериските колонии се испитуваше со класична микробиолошка процедура на крвен агар, а од пораснатите колонии конфирмацијата се правеше со помош на полуаутоматизирана метода со Vitek 2 апарат. Исто така микробиолошката обработка се состоеше во култивација во анаеробни и микроаерофилни услови на неколку течни и полуцврсти хранителни подлоги како: крвен агар, тиогликолаген бујон (TGB) и мозочно срцев инфузиски агар (MSIA). Подлогите се проверуваа по 48 часовна инкубација со лупа за детекција на рана појава на колонии на Actinomyces, т.н. ``спајдер колонии``, а

по 10- 14 дена инкубација се проверуваа за присуство на колонии во форма на моларен заб. Од суспектните колонии се правеа препарати боени по Gram.

Резултати

Резултатите покажаа дека разликата која се регистрира помеѓу просечната возраст на пациентите во трите групи е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Analysis of Variance, $F=1.632288$, $p=0.204333$), станува збор за хомогени групи во однос на возраста.

Во целата група на пациенти во најголем процент бисфосфонатната терапија беше индицирана во 34.4% за остеопороза, потоа со 21.3% застапеност за карцином на простата, 18.0% за мултипен миелом, 16.4% за карцином на дојка и т.н.

Во првата група во најголем процент од 47.4 % пациентите користеа Alendronate и Bonviva-36.8%. Во втората група во најголем процент од 50.0 % пациентите користеа Zolendronate и Bonviva-25.0%. Во третата група во најголем процент од 80.8% пациентите беа со третман на Zolendronate и Bonviva-11.5%.

Разликата која се регистрира помеѓу просечното време на примање на бисфосфонатната терапија (години) во трите групи е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Analysis of Variance, $F=2.249671$, $p=0.114558$).

Процентуалната разлика во однос на застапеноста на per os (преку уста) примена на бисфосфонати верзус интравенската (i.v.) примена на истиот е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0000$).

Процентуалната разлика во однос на прекилот или доколку нема прекин на бисфосфонатната терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0009$).

Во првите две групи тригер за BRONJ е екстракција на заб, а додека во третата група сигнификантно во најголем процент од случаите (88.5%) се екстракции на заби, потоа во 3.8% е носењето на протези и 7.7% е спонтанa појава на BRONJ.

Според Analysis of Variance U тестот, разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата, помеѓу трите групи пред терапија статистички не е сигнификантна за $p > 0.05$ ($p=0.281254$), односно кај

пациентите во сите групи има болка. Исто така според Analysis of Variance U тестот, разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата помеѓу трите групи по терапијата со антибиотици статистички е не сигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.227042$), но според истиот тест, разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата помеѓу трите групи по терапијата со озон е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.010131$).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата помеѓу повеќето варијабли се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус втора и третата група ($p = 0.020268$, $p = 0.023362$).

Според Analysis of Variance U тестот, разликата помеѓу просечните вредности на феторот според Хамилтоновата скала помеѓу трите групи пред терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.007991$).

Според Analysis of Variance U тестот, разликата помеѓу просечните вредности на феторот според хамилтоновата скала помеѓу трите групи по терапијата со антибиотици е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.004800$).

Според Analysis of Variance U тестот, разликата помеѓу просечните вредности на феторот според хамилтоновата скала помеѓу трите групи по терапијата со озон е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.015333$).

Според Post hoc Tukey HSD тестот, разликата пред терапијата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус третата група ($p = 0.005620$).

Според Post hoc Tukey HSD тестот, разликата по терапијата со антибиотици се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус третата група ($p = 0.003310$).

Според Post hoc Tukey HSD тестот разликата по терапијата со озон се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус третата група ($p = 0.017382$).

Процентуалната разлика која се регистрира помеѓу првата и втората група за клиничкиот параметар хиперемия по антибиотска верзус озонска терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0018$, $p = 0.0023$).

Отсуство на ексудат во првата група на испитаници се регистрираше пред терапија кај 47.4%, кај 63.2% по антибиотска терапија и 100.0% после озонска терапија. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Diffrence test, $p = 0.0108$, $p = 0.0007$). Отсуство на ексудат во третата група се регистрира само после примена на озон кај 65.4% од испитаниците.

Според индексот на динамика темпото на пораст, регистрира немање на ексудат после антибиотската терапија во првата група за 33.3%, а после озонската терапија немање на ексудат за 71.1%.

Пурулентен ексудат во првата група се регистрира пред терапија кај 31.6% од испитаниците и кај 10.5% по примена на антибиотици . Пурулентен ексудат во третата група се регистрира пред терапија кај 96.2%, а кај 23.1% по антибиотска терапија и по озонска терапија кај 7.7% од испитаниците

Серозен ексудат во првата група беше регистриран пред терапија кај 21.5%, а кај 26.3% од испитаниците по давање на антибиотици . Серозен ексудат во третата група се регистрира пред терапија кај 3.8% од испитаниците, кај 76.91% по антибиотици и по озонска терапија кај 26.9%.

Според индексот на динамика темпото на опаѓање реигистрираше подобрување во зараснувањето на раната во предел на остеонекрозата кај пациентите од третата група пред терапијата во споредба после примената на озонска терапија за 50.0%.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на комплетно зараснување на рана во втората група помеѓу пациентите пред терапија и по озонска терапија за 23.3%.

Според индексот на динамика темпото на опаѓање на прогресија на стадиум на болеста на рана регистрираше подобрување на клиничкиот стадиум на болеста во третата група пред почеток на терапија во споредба со после примена на озонска терапија за 84.6%.

По озонската терапија наодот од брис на грам+ бактерии во сите три групи е негативен.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на грам+ бактерии во сите три испитувани групи помеѓу пациентите пред терапија и по озонска терапија за 26.3%, за 33.3% и за 30.8%.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на грам- бактерии во сите три групи помеѓу пациентите пред терапија и по озонска терапија за 11.8%, за 15.4% и за 21.1%.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на Candida бактерии во сите три групи помеѓу пред терапија и по озонска терапија за првата група 5.6%, во втора група за 14.3% и во трета група за 18.2%.

Пред терапија со антибиотици, како и после примена на антибиотици и терапија со озон наодот од брис на анаероби кај пациентите од третата група е позитивен само кај еден пациент-3.8%, а е негативен кај 25 пациенти-96.2%.

Заклучок

Користењето на озон гас во третманот на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците има позитивен ефект во намалување на локалната хиперемија, секрецијата во предел на остеонекротата, како и во намалувањето на болката и непријатниот мирис (fedor) во устата. Исто така има позитивно влијание во зараснувањето на раната во предел на остеонекротичното ткиво, како и во зараснувањето на раната после екстракцијата на заб кај пациентите кои примале или примаат бисфосфонатна терапија.

Клучни зборови

Бисфосфонатна терапија, бисфосфонатна остеонекроза на вилиците (BRONJ), озон, зараснување на рана, озонска терапија.

ABSTRACT

Introduction

The osteonecrosis of the jaws, or BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws), is defined as the exposed jawbone (part of the jawbone) in the oral cavity that persists for more than eight weeks despite a given therapy, and the patient hasn't received or has been still receiving radiotherapy, and there is no evidence for bone metastases. This is a serious complication in patients receiving bisphosphonate therapy, especially in those who receive the therapy intravenously. Bisphosphonates as a therapeutic procedure are used as potent inhibitors of bone resorption in various diseases and conditions of the bones; such as malignancies, osteoporosis, and bone metastases.

There are numerous hypotheses about the causes of BRONJ occurrence, but the most common cause "trigger" is tooth extraction. The most commonly accepted hypotheses of osteonecrosis are the inhibitory effect of bisphosphonates on the osteoclastic activity of bone tissue cells, as well as their toxic effects on soft tissue and their anti-angiogenic effect. The influence of bisphosphonates on the oral microflora, as well as the creation of biofilm (microbiota) at the site of osteonecrosis, is one of the possible reasons for its occurrence. Biofilm is actually a set of bacterial colonies that are interconnected with fibronectin. They cover the necrotic tissue and this is the commonest cause of frequent and recurrent infections in these patients.

According to the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS, 2009) there are several clinical stages (Staging) of BRONJ: patients at risk, clinical stage 0, clinical stage I, clinical stage II, clinical stage III. There are numerous studies related to the impact of medical ozone on wound healing in bisphosphonate osteonecrosis. Several authors have showed the effect of ozone therapy on the wound healing in the osteonecrosis area in patients who have been receiving or have received bisphosphonate therapy. The influence of ozone is due to its antibacterial, antiviral and antifungal effect, improving the oxygenation of tissues, as well as its impact in wound epithelialization, and the stimulation of local immunity. Basic forms of ozone application in the oral cavity are: ozone gas, ozonated oil and ozonated water.

The main aim

The main aim of this study was to determine the effect of ozone in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws at a different stage of the disease after its application in the form of gas in the osteonecrotic area. Also, the aim was to determine its influence in the prevention, by its application during the procedure of extraction of the tooth, in order to avoid occurrence of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws.

Materials and methods

This study included patients, male and female who have received or have been still receiving bisphosphonate therapy. Patients are divided into three groups:

- The first group included patients who have received or have been still receiving a bisphosphonate therapy and therefore they are at risk for developing bisphosphonate osteonecrosis of the jaws, where tooth extraction is needed to be performed.
- The second group included patients with 0 and I clinical stage of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws.
- The third group included patients with II and III clinical stages of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws.

In this patients, in addition to the standard antibiotic therapy determined with an antibiogram, medical ozone therapy for dental use was included in the form of gas (ozone therapy device, Ozone DTA-Dental ozone generator of Apoza Enterprise). Patients were observed and treated with ozone gas with one of the three protocols depending on the clinical stage of osteonecrosis.

Patients depending on the clinical stage were treated:

- Conservative
- Surgical (sequestrothomy)

The regular check up was performed at 2-3 weeks of initial treatment. The retreatment with ozone gas or re-inclusion of antibiotic therapy following a predetermined antibiogram was included, if it needed. Patients were monitored for a period of six months or until the wound healing was completed, by following the clinical stages of the disease.

The efficacy of the therapy was followed by predetermined clinical parameters such as secretion, local hyperemia, pain and unpleasant smell of the mouth (fedor) depending on which group the patient belong.

Also, the effects of ozone therapy on the local bacterial flora at the site of the wound were monitored. For this purpose, standard swabs and brush swabs were used. The standard swab was taken on three occasions: the first swab was taken before receiving antibiotic therapy, the second swab before starting with ozone therapy, and after antibiotic therapy, while the third swab was taken when the treatment with ozone gas was completed. This testing was performed in all clinical stages of BRONJ. The identification of bacterial colonies was examined with a classical microbiological procedure of blood agar, and the confirmation of colonies was made by using a semi-oiled method with the Vitek 2 device. Also, microbiological procedures included the cultivation in anaerobic and microaerophilic conditions of several liquid and semi-solid foods such as: blood agar, thioglycollagen bug (TGB) and brain heart infusion agar (MSIA). The substrates were checked after a 48-hour incubation with a magnifier for detecting early onset of colonies on Actinomyces, called "spider colonies", and after 10-14 days of incubation were checked for the presence of colonies in the form of a molar tooth. From the suspected colonies, Gram coloured preparations were made.

Results

The results showed that the difference recorded between the average age of patients in the three groups is statistically non-significant for $p > 0.05$ (Analysis of Variance, $F = 1.632288$, $p = 0.204333$), This is homogeneous groups according to age.

In the whole group of patients, bisphosphonate therapy was received in 34.4% for osteoporosis, followed by 21.3% for prostate cancer, 18.0% for multiple myeloma, 16.4% for breast cancer.

In the first group, the alendronate (47.4%) and bonviva-(36.8%) were used in the most of the cases. In the second group, the largest percentage belongs to zolendronate (50.0%), and bonviva was used in 25.0% of the cases. In the third group, zolendronate (80.8%) and bonviva (11.5%) were used in the highest percentage.

The difference recorded between the mean time of receiving bisphosphonate therapy (years) in the three groups is statistically non significant for $p > 0.05$ (Analyses of Variance, $F = 2.249671$, $p = 0.114558$).

The percentage difference between per os and intravenous use of bisphosphonates is statistically significant for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$).

The percentage difference in discontinuation of the therapy is statistically significant for $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0009$).

The trigger for BRONJ in the first two groups was tooth extraction, and in the third group the trigger for osteonecrosis in the largest proportion (88.5%) was tooth extraction, wearing prosthesis was cause for 3.8% of BRONJ and 7.7% of osteonecrosis of the jaws appeared spontaneously.

According to Analysis of Variance, the difference between the median scores according to the VAS scale of pain, in the three groups before treatment was statistically not significant for $p > 0.05$ ($p = 0.281254$).

According to Analysis of Variance, the difference of the median values according to the VAS scale of pain between the three groups after antibiotic therapy was statistically not significant for $p > 0.05$ ($p = 0.227042$).

According to Analysis of Variance, the difference of the median values according to the VAS scale of pain between the three groups after ozone therapy was statistically significant for $p < 0.05$ ($p = 0.010131$).

According to the Post hoc Tukey HSD test difference, among most variables the statistically significant was due to the difference between the first, second and the third group ($p = 0.020268$, $p = 0.023362$).

According to Analysis of Variance, the difference between the average Hamiltonian scale values of the fetor between the three pre-treatment groups was statistically significant for $p < 0.05$ ($p = 0.007991$).

According to Analysis of Variance, the test difference between the average values of the fetor according to the Hamilton scale between the three groups after antibiotic therapy was statistically significant for $p < 0.05$ ($p = 0.004800$).

According to Analysis of Variance, the test difference between the average values of the fetor according to the Hamilton scale between the three groups after ozone therapy was statistically significant for $p < 0.05$ ($p = 0.015333$).

According to the Post hoc Tukey HSD test of fetor, the difference before treatment between the first group versus third group was statistically significant ($p = 0.005620$).

According to the Post hoc Tukey HSD test of fetor, the difference between the first group and the third group after antibiotic therapy was statistically significant ($p = 0.003310$).

According to the Post hoc Tukey HSD test of fetor, the difference between the first group versus third group after ozone therapy was statistically significant ($p = 0.017382$).

The percentage difference that is registered in the first and second groups between absence of hyperemia after antibiotic versus ozone therapy is statistically significant for $p, 0.05$ (Difference test, $p = 0.0018$, $p = 0.0023$).

The absence of exudation in the wound area in the first group before therapy was 47.4%, after antibiotic therapy was 63.2% and 100.0% after ozone therapy. The percentage difference was statistically significant for $p < 0.05$ (Diffrence test, $p = 0.0108$, $p = 0.0007$). The absence of exudate in the third group is registered only after ozone therapy at 65.4% of the patients.

According to the index of dynamics, the rate of increaseing the absence of exudate after the antibiotic therapy in the first group was recorded for 33.3%, and after the ozone therapy the 11.1%.

Purulent exudate in the first group was recorded before therapy in 31.6%, and in 10.5% of patients after antibiotic therapy. Purulent exudate in the third group was registered in 96.2% before therapy, 23.1% of patients had purulent exudate after antibiotic therapy and after ozone therapy purulent exudate was registrated in 7.7%.

Serous exudate in the first group was recorded in 21.5% of patients before treatment, and in 26.3% of patients after antibiotic therapy. Serous exudate in the third group was registered in 3.8% of the cases before treatment, in 76.91% serous exudate was registrated after antibiotic therapy and 26.9% after ozone therapy.

According to the dynamics index, the rate of decline between pre-therapy and ozone therapy the osteonecrosis was registered in 50.0% of the patients in the third group.

According to the dynamics index, the rate of complete wound healing of the second group between the pre-treatment and ozone therapy was registered in 23.3%.

According to the index of dynamics, the rate of decline in stage progression in the third group between pre-therapy and after ozone therapy was recorded in 84.6% of the cases.

After ozone therapy, the finding of a gram + bacteria in all three groups is negative.

According to the dynamics index, the rate of growth of negative swab for gram (+) bacteria in all three groups between pre-therapy and after ozone therapy was increased.

According to the dynamics index, the rate of growth of negative swab for gram (-) bacteria in all three groups between pre-therapy and ozone therapy was increased.

According to the dynamics index, the rate of increase of negative swab of *Candida albicans* in all three groups between pre-treatment and after ozone therapy was registered in 5.6% of patients in the first group, in 14.3% of the cases in the second group and in 18.2% of patients in the third group.

Before therapy, after antibiotic therapy and after therapy with ozone, anaerobic swab is found in patients in the third group only in one patient-3.8% and negative in 25 patients-96.2%.

Conclusion

The use of ozone gas in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws has a positive effect in reducing local hyperemia, low secretion in the area of osteonecrosis, reducing the pain and unpleasant smell (fedor) in the mouth. Also, there is a positive impact on the wound healing in the area of the osteonecrotic tissue, as well as in the wound healing after tooth extraction in patients who have received or have been still receiving bisphosphonate therapy.

Key words

Bisphosphonate therapy, bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ), ozone, wound healing, ozone therapy.

1. ВОВЕД

Бројот на пациенти со остеонекроза на вилицата поврзана со бисфосфонати (BRONJ- Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) се зголемува од година во година, откако Маркс¹ прв пат пријавил случаи на остеонекроза на вилицата (ONJ) кои се појавувале кај пациенти со мултипен миелом третиран со интравенски администриран бисфосфонат во 2003 година.

Бисфосфонатот (BP- Bisphosphonate) првично бил развиен како лек за третирање на болести кои влијаат на коскената ресорпција, како што се мултипен миелом, коскени метастази, кои се развиваат како резултат на рак на дојка и рак на простата, како и хиперкалцемија поврзана со тумор. Исто така се користи кај пациенти со остеопороза за да се спречи патолошка фрактура на коските.²

Специфична целни клетки на бисфосфонатите се остеокластите кои што имаат централна улога во физиолошката и патолошката ресорпција на коските.

BP поседува структура слична на пирофосфатот, чија хидроксилна група дава силен афинитет кон хидроксиапатитот, (80%). BPs се администрираат интравенозно или орално. Се смета дека полу живот на бисфосфонатите (BPs - Bisphosphonates) е околу 10 години, бидејќи кај луѓето се слабо метаболизирани од биолошките ензими, а со тоа може да настане и негово депонирање во коските. Бидејќи остеокластите, се разликуваат од матичните (стем) клетки од коскената срцевина, се очекува BPs да работат селективно на остеокластите без негативни ефекти кон останатите клетки. BPs (Nitrogen containing bisphosphonates- nBPs) кој содржат азот имаат посилна способност да го инхибираат минералното растворање и поголема потентност за да индуцира BRONJ за разлика од BPs без странична низа што содржи азот.

Симптомите кои се гледаат кај хроничниот остеомиелитис на вилицата што се јавува кај пациентите со остеопороза, во кои функциите на остеокластите се инхибирани со генетска мутација, исто така се чини дека се слични со оние на BRONJ. Бидејќи овие лезии се појавиле како резултат на инхибиција на остеокластите, можеме да ги класифицираме во нова категорија на болести кои се претпоставува дека се нарекуваат "остеокластична болест поврзана со лекови (drugs- дрога)".

2. Литературен преглед

2.1. Физиологија на коските

Главната функција на коскениот скелет кај `рбетниците е да ги поддржува мускулите и структурите на телото, како и да ги заштити виталните органи. Како одговор на функционалните барања скелетот постојано се реконструира. Иако изгледа дека коската не се менува, всушност коската постојано се ремоделира. Коскениот ремоделирање се јавува заради потребата за калциум во екстрацелуларната течност, но исто така и како одговор на механичкиот стрес на коскениот ткиво. Покрај тоа ова ремоделирање игра важна улога во одржувањето на јонската рамнотежа во телото, особено калциумот и фосфорот³.

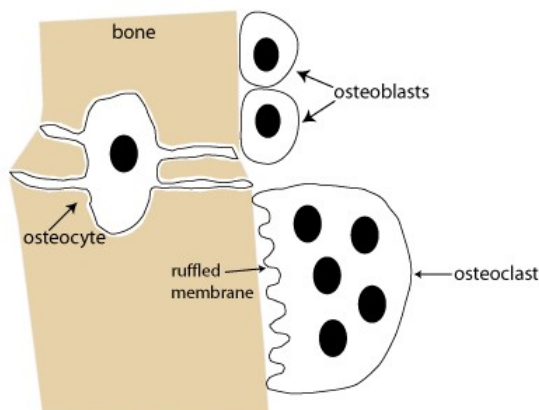
За да се разбере коскениот ремоделирање, како и факторите кои доведуваат до патолошки проблеми во коската, треба да се познаваат трите клеточни типа кои се наоѓаат во коската. Тоа се остеобласти, остеокласти и остеоцити.

Остеобластите се нарекуваат и коскеноформирачки клетки. Тие се сврзоткивни клетки, со кубоидна форма и се диференцираат од плурипотентните мезенхимални матични клетки.⁴ Остеобластите се наоѓаат на површината на коската, лежејќи во екстрацелуларниот матрикс, при што го регулираат процесот на минерализација на коската.⁵

Остеоцитите се всушност остеобласти кои останале заробени во коската за време на процесот на формирање и минерализација на коската. Тие се најобемни клетки во коската и преку клеточни процеси се формира каналикуларна мрежа со која се поврзуваат со соседните клетки. Остеоцитите произведуваат тип I колаген и други супстанции кои го формираат екстрацелуларниот матрикс.⁶

Остеокластите се нарекуваат и коскеноресорбирачки клетки. (“clust”- да се скрши, остеокласти- да се скрши коската). Тие се долги мултинуклеарни клетки, кои се формираат со фузија на прекурзорни клетки. За разлика од остеобластите кои се поврзани со фибробластите и други клетки од сврзното ткиво, остеокластите потекнуваат од стем клетките во коскениот срцевина. Тие се способни да ресорбираат минерализирана коска.⁷ Откако остеокластот ќе се

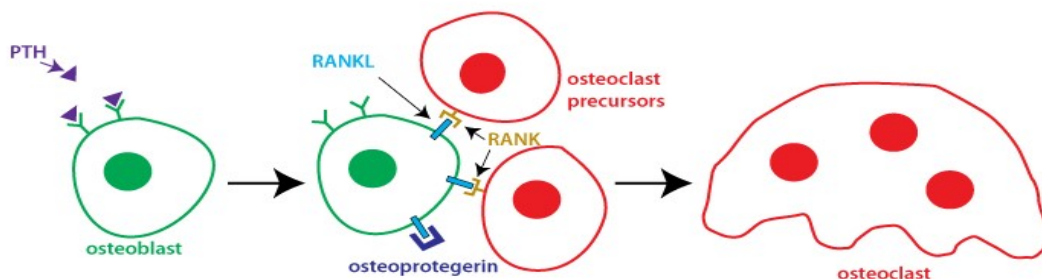
прилепи на површината на коската, мембраната во близина на коската се диференцира како оштетена (набрана) мембрана. (Слика 1)



Слика 1. Коскено ремоделирање

(<https://courses.washington.edu>)

Ремоделирањето на коските е континуиран координиран процес помеѓу остеобластите и остеокластите, кои се одвива преку рецепторниот активатор на нуклеарниот фактор капа В, познат како RANK, RANK ligand (RANKL) и остеопротегерин (OPG). RANK е трансмембрански рецептор лоциран на прекурзорните клетки на остеокластите. Остеобластите го изразуваат RANKL (RANK Ligand) на екстрацелуларната површина на нивната плазма мембрана, како одговор на стимул, како што се механичките сили.³ Интеракцијата помеѓу RANK и RANKL ја индуцира пролиферацијата и диференцијацијата на остеокластите, што доведува до ресорпција на коските. Остеобластите исто така учествуваат и во излучувањето на остеопротегерин, кој ја спречува ресорпцијата на коската. (неговото име “osteoprotegerin” - во превод значи да ја заштити коската). Остеопротегеринот претставува мамка рецептор за RANKL, односно го врзува RANKL и затоа спречува поврзување со RANK и стимулација на остеокластогенезата (формирање на генерација на нови остеокласти). Односот помеѓу остеопротегерин и RANKL произведен од остеобластите го определува степенот на ресорпција на коските.⁸ (Слика 2)



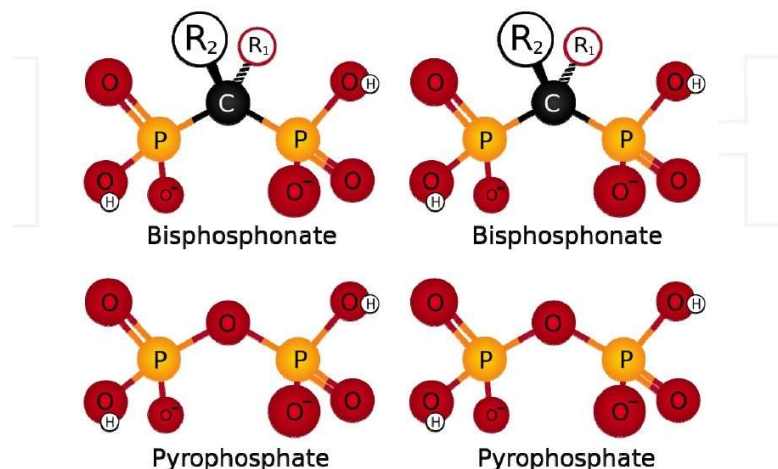
Слика 2 Остеокластогенеза

(<https://courses.washington.edu>)

2.2. Бисфосфонати и механизам на дејство на бисфосфонати

Бисфосфонатите се синтетички стабилни аналози на пирофосфатот (P-O-P), физиолошки регулатор на коскената ресорпција.⁹ Тие се составени од две фосфатни групи поврзани со еден јаглороден атом (P-C-P). Во хемиската структура на бисфосфонат R-групите (страничните ланци) ги одредуваат хемиските својства на лекот. Оваа хемиска структура овозможува висок афинитет за калциум хидроксиапатитот, овозможувајќи брзо и специфично скелетно таргетирање. Централниот јаглород го врзува R₁ страничниот ланец, често хидроксилна група, која се врзува со калциумот и овозможува постабилна интеракција со коскениот матрикс.¹⁰ R₂ ланецот ги одредува својствата на бисфосфонатот и неговата потентност. (Слика 3) Бисфосфонатите може да се класифицираат врз основа на присуство или отсуство на азотен атом (амино група) во R₂ синцирот, па затоа разликуваме две групи:

- Бисфосфонати кои не содржат амино група (Non-nitrogen containing bisphosphonates)
- Бисфосфонати кои содржат амино група (Nitrogen containing bisphosphonates)



Слика 3 Структурна формула на бисфосфонати

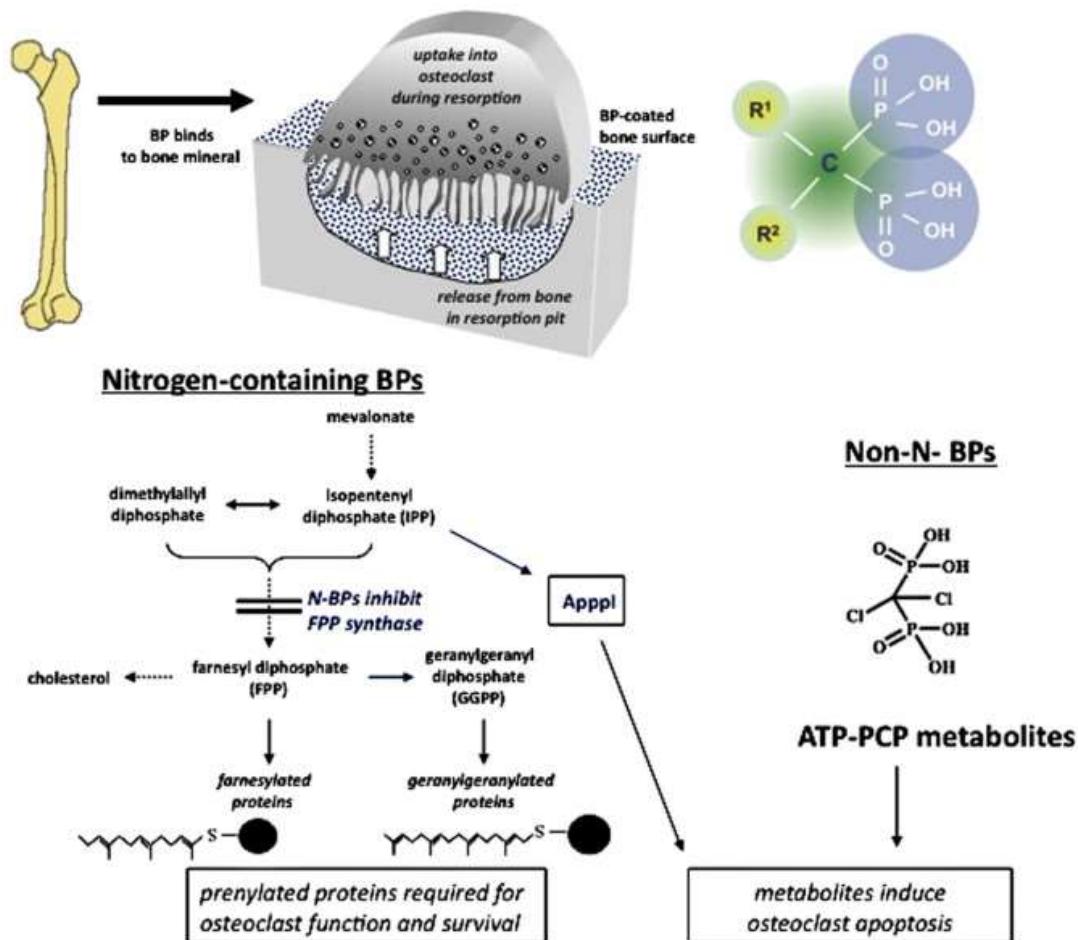
(www.intechopen.com)

Бисфосфонатите кои содржат amino група (alendronate, risendronate, ibandronate, zolendronate) се силни инхибитори на дејството на остеокластите, односно нивната потентност е поголема.

Главна функција на бисфосфонатите е да ја инхибира остеокластичната коскена ресорпција преку интраклеточен механизам. Депонирањето на бисфосфонатите е на површината на коските, што резултира со нивен директен контакт со остеокластите¹¹ За да настане ресорпција на коската остеокластите прават кисела микросредина (pH помеѓу 2-4) во субостеокластичниот простор со тоа што пумпаат протони на периферната граница на нивната мембрана.¹² Оваа кисела микро средина во субклеточниот простор ги поттикнува излачените ензими, како што е киселата фосфатаза резистентна на тартарат, да го раствори хидроксиапатитот, а тоа доведува до дисоцијација на бисфосфонатот и изложување на надворешната коскена површина.¹³ Тоа резултира бисфосфонатите по пат на ендцитоза да навлезат во ендцитните везикули, а потоа во цитозолот.¹⁴

Неамино бисфосфонатите го нарушуваат метаболичкиот пат на АТР (Аденозин три фосфат-аза) кај остеокластите, односно ги заменуваат со АТР аналози, при што доаѓа до нивна апоптоза (програмирана клеточна смрт). Амино бисфосфонатите го нарушуваат ензимот фарнесил пиропосфат синтетаза (FPPS), со што ја спречуваат пренилацијата (додавање на хидрофобни молекули) на малите гванозин три фосфат (GTP) аза протеини,

така што овие протеини се акумулираат во непроменета форма, а самото тоа е некомпатибилно со функцијата и опстанокот на остеокластите. Тоа доведува до нивна апоптоза.¹⁵ (Слика 4)



Слика 4 Механизам на дејство на бисфосфонати

(www.sciencedirect.com)

Бисфосфонатите имаат лоша апсорпција во цревата, па затоа нивната парентерална администрација е поефикасна.¹⁶ Околу една до две третини од бисфосфонатите се абсорбираат во коските, при што се врзуваат за коскените минерали. До кој степен ќе се врзат за коските зависи од степенот на коскено ремоделирање, односно размената во коските (bone turnover).¹⁴ Остатокот од бисфосфонатите, кој не се абсорбира, се излачува непроменет во урината преку бубрезите.¹³

Прелиминарните студии покажуваат дека бисфосфонатите може да имаат поинаков механизам на дејство врз остеобластите и остеоцитите во споредба со остеокластите, со што се зачувува виталноста на остеобластите и остеоцитите.¹⁷ Способноста на бисфосфонатите да ја спречат апоптозата на остеобластите зависи од нивната концентрација. Инхибиторниот ефект на бисфосфонатите на остеобластите се наоѓа во концентрации 10^{-5} - 10^{-6} M.¹⁸ Изгледа дека бисфосфонатите ја инхибираат апоптозата на остеобластите и остеоцитите со зголемување на пропустливоста на каналчињата формирани од конексин 43, и со активирање на екстрацелочните сигнално регулирани кинази (ERKs).¹⁷

2.3. Употреба на бисфосфонатите како медикамент

Бисфосфонатите за првпат се воведени во 1800- тата година и се користеле комерцијално во 1960- тите. Првично биле користени во индустријата како инхибитори на корозија, во склоп на детергенти за растворање на калциум и магнезиум.¹⁹ Во медицината, на бисфосфонатите се користи нивното инхибирачко дејство на коскената ресорпција, преку регулирање на функцијата на остеокластите. Најчесто се користат во третманот на рак, остеопороза, Паџетова болест и др.^{20,21,22,23} Во терапијата на рак најчесто се користат кај рак на простата, рак на дојка и мултипен миелом^{24,25}, за спречување на коскени метастази кај истите.²⁶

Бисфосфонатите, исто така, се користат за зачувување на коските во случаи на хиперпаратироидизам, спречување на перипротетичка загуба на коските, подобрување на осеоинтеграцијата на имплантите и намалување на загубата на коските кај пародонтални заболувања. Бисфосфонати, исто така, биле користени, но со помала фреквенција, во некои случаи на остеонекроза на колкот, фиброзна дисплазија и калциноза кај јувенилен дерматомиозитис.^{27,28}

2.4. Бисфосфонатна остеонекроза на вилиците (BRONJ)

2.4.1. Дефиниција и фактори на ризик

Во последните години се забележува драматично зголемување на бројот на извештаи во кои се опишуваат случаи на некроза на вилиците поврзана со

администрација на бисфосфонати.^{29,30}) Особено се потенцира дека бисфосфонатите кои содржат азот (амино група) имаат поголема веројатност за развој на бисфосфонатна остеонекроза. Забележано е дека бисфосфонатната остеонекроза (Слика 5 и 6) може да се развие спонтано или да биде поврзана со изведување на одредени дентални процедури, како што се екстракции на заби или носење на протези.^{31,32}

Од страна на Америчката асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи (AAOMS)³³ бисфосфонатната остеонекроза на вилиците (BRONJ) се дефинира како “ изложена (експонирана) коскена површина или дел од коска во подрачјето на максилофацијалната регија, што не зараснува во период од 8 недели и покрај дадената терапија, кај пациенти кои примале или примаат бисфосфонати и не биле изложени на радиотерапија во тоа подрачје.”



Слика 5 . Бисфосфонатна
остеонекроза



Слика 6. Бисфосфонатна
остеонекроза

Инциденцата на BRONJ во популацијата зависи од многу фактори на ризик кои се презентирани во “position paper” на AAOMS од 2009 година³², и кој ги вклучува бисфосфонатната потентност, дозата, начинот на администрацијата (орална или интравенска), времетраењето на третманот, извршена или не оралнохируршка интервенција, локалната анатомија на вилиците (мандибуларен или палатинален торус), возрастни пациенти. Видот на малигното заболување не е идентификуван како фактор на ризик³² Се смета дека дополнителна терапија, како хемотерапија и стероидни лекови, може да влијаат на коскената физиологија, а со тоа и да го зголемат ризикот од појава на некроза на коската.^{34,35}

2.4.2. Номенклатура на остеонекроза на вилиците

Остеонекрозата на вилиците (ONJ) за прв пат ја опишал Marx 2003¹ година како резултат на примање на бисфосфонатна терапија, па според тоа наречена е Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). Подоцна, во периодот од 2008 до 2011 година со се поголемото користење и на други антиресорптивни лекови во терапија кај малигните заболувања Америчката асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи ја преименува остеонекрозата како Antiresorptive drugs related osteonecrosis of the jaws (ARONJ). Специјалниот комитет со дополнувањето на “Position paper” на AAOMS од 2014 година³⁶ го предлага терминот Medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ), заради зголемувањето на случаите со остеонекроза во предел на горната и долната вилица предизвикана од примена и на други антиресорптивни (denosumab) и антиангиогени лекови, покрај бисфосфонатите.

2.4.3. Класификација (Клинички стаиуми) на BRONJ

За прв пат направена е класификација на BRONJ во 2007 година од страна на америчката асоцијација на орални и макслофацијални хирурзи, а направено е дополнување во 2009 година³². Според нив се раликуваат четири клинички стадиуми на BRONJ. Последното дополнување е направено во 2014 година³⁵, според кое се одредуваат класификацијата на BRONJ и препораки за негов третман во зависност од тоа за кој клинички стадиум од болеста се работи. (Слика 7) Клинички стадиуми на болеста се:

- Пациенти со ризик
- Клинички стадиум (Stage) 0- неспецифични клинички наоди и симптоми без доказ за експонирана некротична коска во оралната празнина
- Клинички стадиум (Stage) 1- има експонирана или некротична коска без знаци за инфекција
- Клинички стадиум (Stage) 2- има експонирана или некротична коска со знаци на инфекција, болка и еритем

- Клинички стадиум (Stage) 3- има експонирана или некротична коска со знаци на инфекција, болка, како и патолошка фрактура, екстраорална фистула, ороантрална комуникација или остеолиза

Table 1 Staging and Treatment Strategies

BRONJ Staging	Treatment Strategies [†]
At risk category No apparent necrotic bone in patients who have been treated with either oral or IV bisphosphonates	• No treatment indicated • Patient education
Stage 0 No clinical evidence of necrotic bone, but non-specific clinical findings and symptoms	• Systemic management, including the use of pain medication and antibiotics
Stage 1 Exposed and necrotic bone in patients who are asymptomatic and have no evidence of infection	• Antibacterial mouth rinse • Clinical follow-up on a quarterly basis • Patient education and review of indications for continued bisphosphonate therapy
Stage 2 Exposed and necrotic bone associated with infection as evidenced by pain and erythema in the region of the exposed bone with or without purulent drainage	• Symptomatic treatment with oral antibiotics • Oral antibacterial mouth rinse • Pain control • Superficial debridement to relieve soft tissue irritation
Stage 3 Exposed and necrotic bone in patients with pain, infection, and one or more of the following: exposed and necrotic bone extending beyond the region of alveolar bone, (i.e., inferior border and ramus in the mandible, maxillary sinus and zygoma in the maxilla) resulting in pathologic fracture, extra-oral fistula, oral antral/oral nasal communication, or osteolysis extending to the inferior border of the mandible of sinus floor	• Antibacterial mouth rinse • Antibiotic therapy and pain control • Surgical debridement/resection for longer term palliation of infection and pain

Слика 7 Класификација на BRONJ

Position paper AAOMS 2014

2.4.4. Хипотези за настанување на BRONJ

Не постои јасно објаснување зошто остеонекрозата предизвикана од бисфосфонати е ограничена на усната шуплина.³⁷ Се развиле многу хипотези за да се објасни BRONJ, а четири од нив се најзастапени во литературата. Тие се поврзани со ефектот на бисфосфонатите на коските, лигавицата и другите меки делови на вилиците, нивниот антиангиоген ефект, како и улогата на бактериите во развој на бисфосфонатната остеонекроза.

Ефект на бисфосфонатите врз коскениот ткиво на вилиците:
Бисфосфонатите влијаат на остеокластичната активност (вршејќи инхибиција

врз истите) и коскено то ремоделирање на вилиците.³⁸ Забележено е дека мандибулата и долгите коски имаат различен одговор на слична стимулација³⁹ и дека степенот на коскен обрт (bone turnover) е поголем за разлика од оној на долгите коски и максилата.⁴⁰ Се смета дека под дејство на бисфосфонатите коските на вилиците го надминуваат својот капацитет на ремоделирање, а со тоа стануваат поосетливи на надворешни трауми, за разлика од долгите коски.^{41,42,43}

Ефект на бисфосфонатите на меките ткива: токсичниот ефект на бисфосфонатите врз ендотелното и субкутаното (подкожно) ткиво е поголем. ⁴⁴ На пример, според Landesberg, Cozin et al. ⁴⁵ паминдронатот покажува инхибирање на пролиферација на клетките на оралната мукоза, а со тоа и успорување на зараснувањето на раната. Испитувањето е правено in vitro. Постојат и докази дека BRONJ може да се поврзе и со неспособноста на меките ткива да заздрават под дејство на бисфосфонати.⁴⁶

Ефект на бисфосфонатите на васкуларизацијата на виличните коски: Ангиогенезата е процес на создавање на нова васкуларна мрежа. Во литературата е опишан антиангиогениот ефект на бисфосфонатите од страна на Yamagishi, Abe et al.⁴⁷ Во испитувањето на Aguirre, Altman et al. ⁴⁸ на стаорци кои примале алендронат и каде е извршена екстракција на заб забележано е намалена количина на формирање на коска како резултат на намален број на крвни садови во васкуларизираното подрачје. Други студии покажале дека бисфосфонатите ја инхибираат васкуларната пролиферација на ендотелните клетки земени од хумана умбиликална вена in vitro.⁴⁹

Улога на оралниот биофилм во развој на BRONJ: Најчеста локализација на бисфосфонатната остеонекроза е во предел на вилиците. Единствена карактеристика на виличните коски од долгите коски е што се наоѓаат многу блиску до надворешната средина. Само тенок слој на кератинизирана гингива ја делат коската од усната шуплина која е резервоар на колонии на преку 700 бактериски видови, а се наоѓаат на забните површини и мукозата во усната шуплина.⁵⁰ При in vitro инкубација на бактерии од земен примерок од усната шуплина на здрави индивидуи и потоа третирани со золендронична киселина резултирало со зголемување на стапката на пролиферација на бројот на бактериски колонии по 24 часа. Во истата студија, авторите Kobayashi, Hiraga et al.⁵¹ споменуваат зголемување на стапката на

адхезија на *Streptococcus mutans* на хидроксиапатитот. Се претпоставува дека бисфосфонатите можат да го инхибираат системот за имунолошки одговор против патогени бактерии како што се *Actinomyces*, кои можат да играат улога во создавањето на воспалителен процес кој доведува до тоа да не зараснува раната, а тоа би можело да доведе до појава на BRONJ.^{52,53} Сепак, улогата на бактериите во развојот на BRONJ останува нејасна, бидејќи фазата о на BRONJ се развива спонтано без изложување на коските на усната шуплина. Покрај тоа, хистолошки дијагностицираната остеонекроза на вилиците кај пациенти со историја на третман на бисфосфонати не е секогаш поврзана со присуството на коска.^{29,54,55}

2.5. Орален биофилм (Microbiota)

Биофилмовите се адхерентни бактериски агрегати кои се спакувани во екстраполимерна матрица составена од ДНК, протеини, липиди и полисахариди.⁵⁶ Формирањето на биофилмот е еден од механизмите за преживување на голем број бактериски соеви во животната средина.⁵⁷ Познато е дека обезбедува природна заштита на бактериите, што последователно резултира со зголемени способности на бактериска отпорност на антибиотици и средства за дезинфекција. Биофилмот може да доведе до потреба за повторна употреба на антибиотици набрзо после прекинот на истите, бидејќи ја намалуваат нивната пенетрација во микросредината во која тие делуваат. Фенотипската хетерогеност, адаптивниот одговор, како и присуството на бактериски клетки кои имаат способност да се ретинираат, исто така се спомнуваат како еден од механизмите кои ја зголемуваат бактериската отпорност кон антибиотици во бактериските биофилмови.⁵⁸ Студиите на *Mycoplasma pulmonis* покажале дека литичкиот ефект на грамицидин, мал антимикробен пептид, е спречен поради формирање на биофилм.⁵⁹

2.6. Третман на BRONJ

BRONJ е значаен клинички проблем поврзан со болка, улцерација на мукозата, инфекција и колонизација на бактерии што не дозволува зараснување на раната во предел на експонираната (изложена) коска. Тоа драматично влијае на квалитетот на животот на пациентите. Алтернативите за третман на BRONJ главно се фокусирани на конзервативни или хируршки

процедури, во зависност од клиничкиот стадиум на BRONJ. Прекин на бисфосфонатната терапија може да се разгледа по консултација со специјалистот кој ја препишал истата и во зависност од здравјето на пациентот. Со оглед на ограничените информации за патофизиологијата на BRONJ, поврзаните фактори на ризик и алтернативите за третман, клиничките упатства можеби не се ефикасни за третман и превенција на BRONJ. Како резултат на тоа, не постојат јасни насоки за да се дефинираат какви било превентивни и терапевтски алтернативи за пациентите кои бараат стоматолошки интервенции додека се под терапија на бисфосфонати.

Конзервативен третман: Според сегашните упатства на Ruggiero, Dodson et al. од 2014 година³⁶, конзервативниот третман се препорачува за раните фази на BRONJ. Овој пристап се фокусира на едукација на пациентите и симптоматска терапија, кои вклучуваат употреба на лекови за болка, антибиотици, испирање на устата со антибактериски средства, одржување на орална хигиена, редовно клиничко следење и преглед на индикации за продолжување на терапијата со бисфосфонати. Неколку извештаи го опишуваат успешниот третман во клинички стадиум I на BRONJ користејќи конзервативен третман, а во некои случаи и на BRONJ во клинички стадиум II.

60,61

Хируршки третман: Хируршкиот третман во напредните случаи на BRONJ е предложен во упатствата на Ruggiero, Dodson et al. 2014³⁶, во “position paper” на америчката асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи (AAOMS). Покрај симптоматскиот третман, се препорачува дебридман на раната во областа на остеонекротата за да се намали траумата и да се намали иритацијата на околните меки ткива. Треба да се разгледа и можна екстракција на симптоматските заби во некротичната област. Хируршки дебридман и ресекција на некротичната коска се препорачува во тешки напредни случаи поврзани со екстра-орална фистула или патолошка фрактура.³⁶ Неколку студии покажуваат зараснување на рана кај напреден BRONJ после изведен хируршки третман.^{62,63} Сепак, врз основа на сегашните упатства, треба да се предвиди и потенцијален неуспех на коскениот трансплантирање и реконструктивните операции, со оглед на ризикот од некроза, иако неодамнешните извештаи

покажауваат успешна реконструкција со користење на васкуларизирана коска.^{64,65}

Прекин на бисфосфонати: Бифосфонатите може да останат во коскениот матрикс за подолг временски период по престанокот на третманот. Присуството на бисфосфонати во урината може да се открие неколку месеци по прекилот на бифосфонатот.⁶⁶ Бидејќи бифосфонатите може да останат во коскениот матрикс за подолг временски период, нивниот инхибиторен ефект врз реконструкцијата на коските може да продолжи дури и по прекилот на бифосфонатот.⁶⁶ Затоа, малку е веројатно дека прекилот на бифосфонатот за краток временски период ќе дозволи коските да продолжат со ремоделирање и значително би го намалиле ризикот од развој на BRONJ.^{32,66} Ако здравствената состојба на пациентот дозволува, се препорачува прекин или намалена изложеност на бисфосфонати кај лица со тешки орални компликации или пред оралнохируршки или други дентални процедури.³⁶ Иако не постојат податоци за да се поддржат позитивните ефекти на прекинувањето на бифосфонатот во намалување на ризикот од BRONJ, позитивните резултати од прекинувањето или намалувањето на изложеноста на бисфосфонати пред стоматолошка интервенција се опишани во литературата од страна на Corso, Varettoni et al.⁶⁷ и Stanton and Balasanian.⁶⁸ Во серија на случаи на Stanton and Balasanian⁶⁸, успешен хируршки третман на 33 пациенти со BRONJ бил пријавен по двомесечен прекин на бифосфонат. Сеуште не е јасно колку долго е потребно прекинување или намалување на бифосфонатот за да се постигне значително намалување на ризикот од развој на BRONJ.^{67,69}

Васкуларизирани коскени графтови: Системската администрација на бисфосфонати резултира со таложење на лекот не само во виличните коски, туку и во останатиот скелетен систем. Многу рани извештаи даваат аргументи против употребата на васкуларизиран трансфер на коски кај пациенти со BRONJ. Овие мислења се засноваат на ризикот од трансфер на ткива кои ги содржат антиостеокластичните лекови.³⁵ Најновите упатства се залагаат за употреба на васкуларизиран трансфер на коски во реконструкција на остеонекроза на виличните коски каде има афекција на максиларен синус или резултира со патолошки фрактури на мандибулата.⁷⁰

Постојат бројни истражувања кои се поврзани за влијанието на медицинскиот озон врз зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза. Повеќе автори се занимавале со докажување на влијанието на озонската терапија врз зараснувањето на раната во предел на остеонекрозата кај пациентите кои примале или примаат бисфосфонатна терапија. Влијанието на озонот се должи на неговото антибактериско^{71,72}, антивирусно^{73,74} и антифунгално дејство⁷⁵, подобрување на оксигенацијата на ткивата, како и неговото влијание во епителизацијата на раната (Fillipi- 2011), како и стимулирањето на локалниот имунитет. Основни форми на апликација на озон во оралната празнина се: озон гас, озонирано масло и озонирана вода.⁷⁶

2.7. Озон и механизам на дејство

Кислородниот атом во природата постои во повеќе форми: како слободен атом (O) кој е силно реактивен и се ослободува од H₂O₂ (хидроген) како насцентен кислород, кислород (O₂) молекула, кој е најстабилен, како и озон (O₃) кој е нестабилен. Молекуларната тежина на озон е 48 пати помала од онаа на кислородот (O₂). Неговата молекула содржи доста енергија (143 KJ/ ml). O₄ е високо нестабилен син гас кој се раздвојува на два молекули на кислород.⁷⁷ Зоната на стратосферата како дел од атмосферата содржи озон кој ги штити живите организми од ултравиолетовите зраци. Тој го прочистува воздухот.

Озонот е природен гас (хемиско соединение) составено од три атоми на кислород. Зборот озон потекнува од грчкиот збор “ozein” што во превод значи мирис (одор)⁷⁸. Прв пат е користен во терапевски цели во 1840 година од страна на германскиот хемичар Christian Friedrich Schonbein⁷⁹, кој го нарекуваат “Татко на озон терапијата”.⁷⁸ Првиот стоматолог кој ја користи озон терапијата во стоматолошката пракса е E.A.Fisch во 1930 година за дезинфекција и стимулирање на зараснувањето на раната после оралнохируршки интервенции.⁷⁸ Молекулот на кислород е составен од два атоми на кислород(O₂), кој под дејство на електрично празнење во природата при грмотевица или UV светлина од сонцето, молекулот на кислород се раздвојува во атоми. Бидејќи кислородните атоми не можат да опстојат како самостојни, настанува нивно рекомбинирање и регрупирање во триатомски кислород. Оваа нова молекула се нарекува озон.⁸⁰ Озонот е многу јак оксиданс и идеален хемиски дезинфициенс.⁸¹ Тој ефективно ги убива бактериите, фунгите,

вирусите и паразитите. Главни карактеристики на озонот се: антимиembroно дејство кон аеробни и анаеробни бактерии, мицети и вируси, стимулација на циркулаторниот систем, зголемување на нивото на хемоглобин и црвени крвни зрнца, а со тоа се зголемува и оксигенацијата на ткивата, го модулира одговорот на имуните клетки, делува како цитокини, ја подобрува фагоцитозата и дијапедезата на фагоцитите, ја стимулира ангиогенезата и формирањето на фибробластите заедно со намалување на болката.⁸² Озонот индуцира формирање на коскени секвестри, ја зголемува васкуларизацијата на коската и стимулира формирање на гранулационо ткиво. Дезинфекцијата со озон се врши преку руптура на клеточниот сид на микроорганизмите. На пример, озон на ниво од 0,4 ppm за 4 минути може да ја убие секоја бактерија, вирус или фунги.^{83,84}

Телото на бактериите е покриено со солидна клеточна мембрана. Нивните витални процеси се контролирани од комплексен ензимски систем. Озонот делува на метаболизмот на бактериската клетка, преку инхибирање и блокирање на овој ензимски систем. Мало количество на озон поминува низ клеточната мембрана, а тоа доведува до деструкција на бактериите.^{85,86}

За разлика од бактериите вирусите се мали, независни партикли, изградени од кристали и макромолекули и се размножуваат само во домаќинот каде се населуваат. Озонот ги деструира вирусите со дифундирање низ протеинската покривка во срцето на нуклеинската киселина, што резултира со оштетување на вирусната РНА. Во поголеми концентрации, озонот ја деструира капсидата или надворешниот протеин со оксидација.⁸⁷

2.8. Озон генератори

Најефективен начин за продукција на озон комерцијално е со употреба на пулс од електрично празнење кој се инјектира (инсуфлација).

Кај медицинските озон генератори медицинскиот кислород (O_2) се конвертира во озон (O_3) во специјални туби (ампули) под дејство на електрично празнење, како грмотевицата, во самата стаклена туба (ампула). Овој тип на генератори е способен да ја контролира концентрацијата на озон која се

изразува во микрограми/на милилитар (mcg/ml)³. Концентрацијата е одредена со експозиционото и контактното време на озонот чија јачина се мери од 5 до 13 милivolти по полнењето на ампулата (коронарна туба). При оваа постапка се формира мешавина од Охуген/Ozon гас од 25 микрограми озон на милилитар. Оваа концентрација ги убива бактериите, фунгите, вирусите и паразитите. Бидејќи врската помеѓу кислородните атоми е нестабилна, па доаѓа брзо до нејзино раскинување, затоа озонот треба да се произведе непосредно пред неговата употреба. За 1h после подготовката пола од мешавината сеуште е озон, а другата половина се претвара во Охуген.⁸⁸

Има три различни системи на генерирање на озон гас.

Ултравиолетов систем: Продуцира мали концентрации озон, кои се користат во естетски цели, сауни и за пурификација (прочистување) на воздухот.

Ладен плазма систем: Се користи за пурификација на воздух и вода

“Корона празнење систем”: Продуцира висока концентрација на озон. Тој е најчесто користен систем во медицински и дентални цели. Лесен е за употреба и концентрацијата на озон е контролирана.⁸⁹

Целта на кислген/ озон терапијата е:

- Елиминација на патогените микроорганизми
- Обнова на соодветен метаболизам со кислород
- Ја подобрува циркулацијата
- Прави активација на имуниот систем
- Прави стимулација на хуморалниот антиоксидантен систем⁹⁰

Има три основни апликации на озон⁷⁵:

- Озонирана вода
- Озонирано масло
- Охуген/ozon гас

Сите три форми може да се користат самостојно или да се комбинираат меѓусебно.

Контраиндикации за примена на озон терапија^{88,89, 91,92}:

- Акутна алкохолна интоксикација
- Скор миокарден инфаркт
- Хеморагија од било кој орган
- Бременост
- Хипертироидизам
- Тромбоцитопенија
- Алергија на озон

3. ЦЕЛИ НА ИСТРЖУВАЊЕТО:

Цел 1

Да се одреди влијанието на озонот во зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза на вилиците.

Цел 2

Да се утврди можната употреба на озон во превенција од бисфосфонатна остеонекроза после екстракција на заб кај пациенти кои примале или примаат бисфосфонатна терапија.

Цел 3

Да се одреди влијанието на озонската терапија во подобрувањето или одржувањето на клиничкиот стадиум на болеста

Цел 4

Да се утврди влијанието на локално аплициран озон во подобрувањето, односно намалувањето на клиничките симптоми (болка и fetor) кај пациенти со вилична бисфосфонатна остеонекроза.

Цел 5

Да се докаже ефикасноста на озонот врз оралниот биофилм (microbiota) во предел на остеонекротично ткиво.

4. Хипотези на истражувањето

Хипотеза 1

Бисфосфонатите имаат цитотоксично дејство врз кератоцитите и фибробластите, што го успорува епителизирањето на раната. Во исто време делуваат на остеокластите предизвикувајќи нивна програмирана смрт (апоптоза). Озонот го подобрува зараснувањето на раната во пределот на остеонекрозата стимулирајќи нејзино побрзо епителизирање.

Хипотеза 2

Екстракционата рана третирана со озон гас кој го поттикнува локалниот имунитет и епителизацијата на раната, зараснува за пократко време.

Хипотеза 3

Терапијата со озон гас има позитивни ефекти во одржувањето на клиничкиот стадиум на BRONJ, без понатамошна прогресија во потежок стадиум на болеста.

Хипотеза 4

Озонот со своето аналгетско дејство влијае во намалувањето на болката кај раните кои потешко зараснуваат, а во исто време прави локална дезинфекција (озонирање-деодорирање на местото на апликација), што овозможува намалување на fetor во усната шуплина.

Хипотеза 5

Антибактериското, антивирусното и антифунгалното својство на озонот влијае врз оралната микрофлора и врз биофилмот (microbiota) во предел на остеонекрозата.

5. Материјали и методи

Оваа студија претставува проспективна – лонгитудинална студија, која се реализираше на:

- Стоматолошки клинички центар ``Св. Пантелејмон``- Клиника за Оралана хирургија- Скопје
- Клиника за хирургија на лице, вилици и врат- Скопје
- Институт за микробиологија и паразитологија- Скопје

Материјал

Во оваа студија беа вклучени 61 пациент, од машки и женски пол, кои примале или примаат бисфосфонатна терапија.

Пациентите беа поделени во три групи:

- Во првата група беа опфатени пациенти кои се на бисфосфонатна терапија и поради тоа се ризични за развој на бисфосфонатна остеонекроза, и кај кои е направена екстракција на заб/и.
- Во втората група беа вклучени пациенти кои се со бисфосфонатна остеонекроза во 0 и I клинички стадиум на болеста.
- Во третата група беа опфатени пациенти кои се со бисфосфонатна остеонекроза во II и III клинички стадиум на болеста.

На секој пациенти пред почетокот на испитувањет му беше даден предходно креиран анкетен прашалник и писмена согласност од пациентот за применетата терапија и испитувањата кои се извршуваат. (Слика 8)

Анкетен лист			
Име и презиме			
Возраст			
Пол			
Индикација за бисфосфонатна терапија			
Вид на бисфосфонат			
Како време ја примила бисфосфонатната терапија (м.г.)			
Како го примила лекаот	рег. од	IV	
Превиски на бисфосфонатна терапија	да	не	
Како време е преживувала терапијата (доколку е преживувала)			
Други лекови кои ја дополнуваат терапијата (име)			
Тригер (причина) на BRONJ (екстракција на заб, мекшево протеза, спонтанно)			
Ризик за каде е настаната остеонекрозата			
Stage (степен) на BRONJ	ризици на пациент	0	I II III
Како е извршена екстракцијата	типична	атипична	оперативна
Субјективни тежби			
Болка (VAS) скала 0-10			
свиришја	да	не	
Фетор (Halitosis) скала			
Терапија			
Протокол 1 (ризици на пациент)			
Протокол 2 (Stage 0 I)			
Протокол 3 (Stage II III)			
Ретретири после 1м	да	не	
Ретретири после 2м	да	не	
Контрола по 3 месец Stage			
Контрола по 6 месеци Stage			
Контрола по 1 година Stage			
Согласност од страна на пациентот-ката			
Јас _____ се согласувам да ми биде извршена орално-хирурската интервенција со соодветната процедура, при што сум запознаен-а со сите можни компликации кои што можат да настанат при извршување на интервенцијата како и со ризикот и условите при извршување на вистата.			
Дата		Потпис	
Својоје		I	

Слика 8. Анкетен лист

Анкетниот лист и испитувањето беа одобрени од етичката комисија.

Фактори на вклучување: Во оваа студија беа вклучени пациенти кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и кај кои е дијагностицирана бисфосфонатна остеонекроза во еден од клиничките стадиуми, или кај кои требаше да се изврши екстракција на заб.

Фактори на исклучување: Во нашето испитување не беа вклучени пациенти кои примаат или примале радиотерапија, односно пациенти со остео радионекроза, како и пациенти со дијагностицирана метастаза во предел на вилиците. Исто така не беа вклучени пациенти кај кои е контраиндицирана озон терапијата како: акутен инфаркт, хипертиреозидизам, бремена жени.

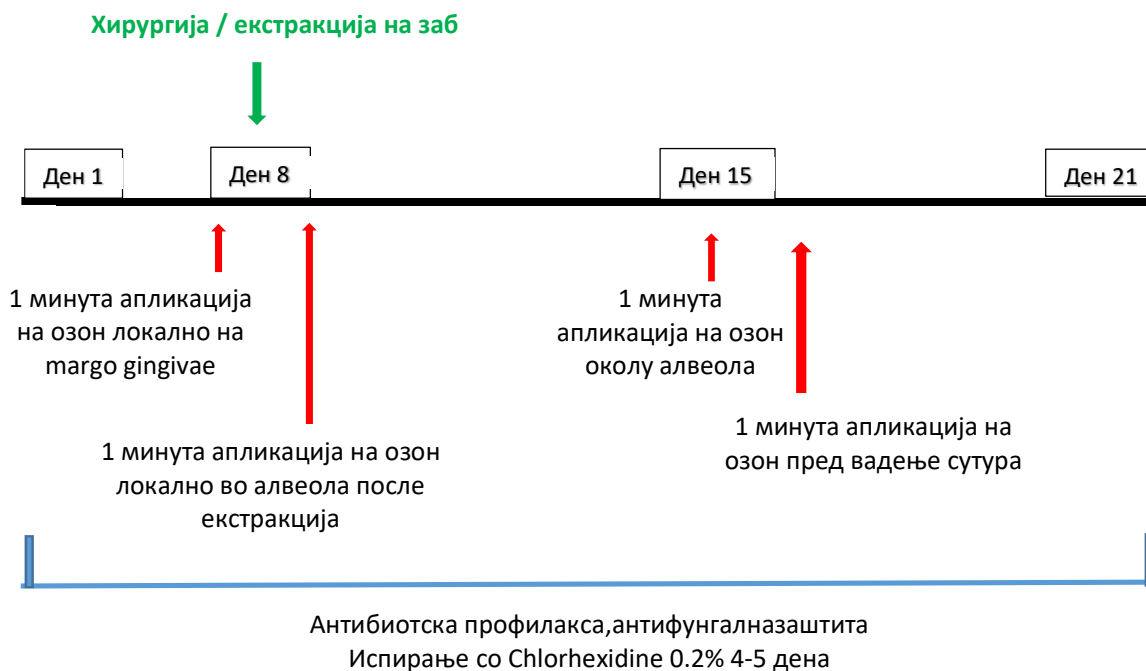
Кај пациентите покрај стандардната антибиотска терапија одредена со антибиограм, беше вклучена и терапија со медицински озон за дентална употреба во облик на гас (апарат за озонска терапија, Ozone DTA- Dental ozone generator на Apoza Enterprise. Co). (Слика 9)



Слика 9 . Ozone DTA – озон генератор

Пациентите беа опсервирани и третирани со озон гас зависно од клиничкиот стадиум на остеонекрозата според еден од трите предходно изработени протоколи:

- По првиот протокол (Слика 10) се работеа пациентите кои се со ризик за развој на BRONJ. Протоколот се состои во припрема на пациентот, кој примал или прима бисфосфонатна терапија, за екстракција на заб или заби. Антибиотската заштита која е во траење од 7-10 дена се продолжува со надополнување од локална апликација на озон гас еден ден пред екстракцијата, како и непосредно пред истата. После екстракцијата на забот се аплицира локално уште една доза озон гас во екстракционата рана. (Слика 11)



Слика 10 . Протокол за екстракција на заби кај пациенти на бисфосфонатна терапија



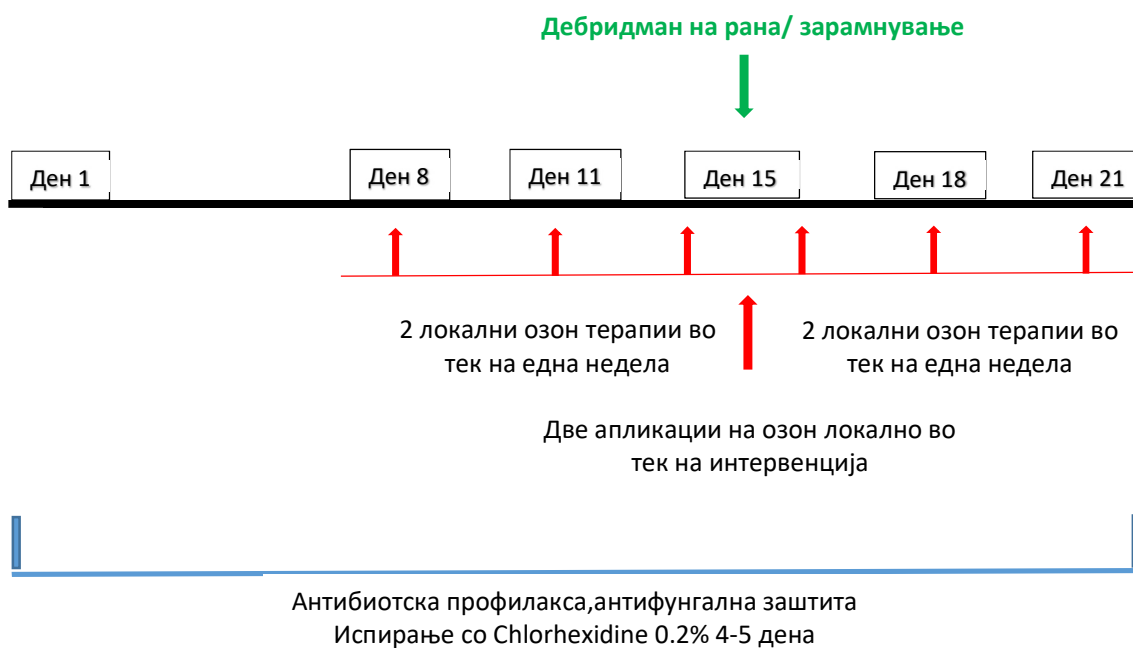
А



Б

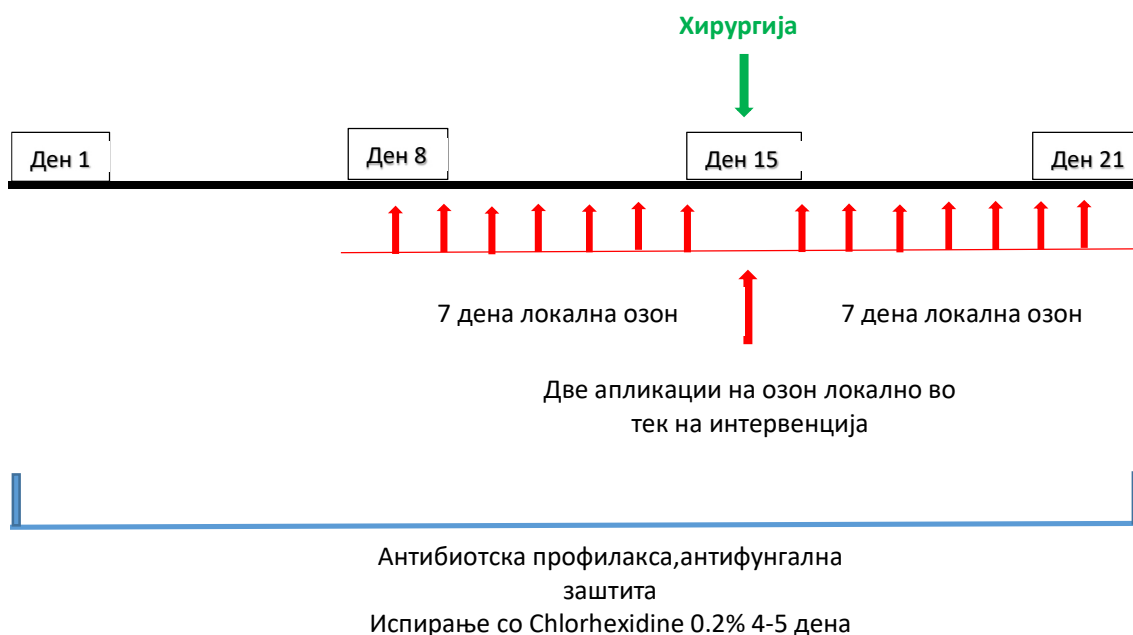
Слика 11. А. Озон гас инсуфлација во екстракциона рана и Б. коагулум после озон гас инсуфлација после екстракција

- Вториот протокол се однесува на пациентите со 0 и I клинички стадиум на BRONJ. Протоколот се состои од конзервативна терапија со испирање со антисептични средства Chlorhexidine 2%, Betadine која е во траење од 7- 10 дена се продолжува со локална апликација на озон секој втор ден во траење од 7-10 дена. Доколку е потребна ревизија на раната или зарамнување на остриите ивици на експонираната коска припремата се состои во антибиотска припрема во траење од 7- 10 дена после кое следи припрема со озон гас 7- 10 дена со поединечна апликација на озон инсуфлација секој втор ден пред интервенцијата, во тек на интервенцијата две озон инсуфлации и една инсуфлација со озон при вадење на сутурите. (Слика 12)



Слика 12. Протокол за третман на пациенти со 0/I клинички стадиум на BRONJ

- Третиот протокол се применуваше кај пациенти со клинички стадиум II и III на BRONJ. Протоколот се состои од антибиотски третман во траење од 7-10 дена се продолжува со дополнителна секојдневна локална апликација на озон гас во траење од 7-10 дена. Доколку се изведува секвестротомија, после овој третман, во тек на интервенцијата се аплицираат две озон инсуфлации, и уште една озон инсуфлација при вадење на сутурите.(Слика 13)



Слика 13. Протокол за третман на пациенти во II/III клинички стадиум на BRONJ

Пациентите зависно од клиничкиот стадиум беа третирани:

- Конзервативно (Слика 14)
- Хируршки (секвестротомија) (Слика15)



Слика 14. Озон гас инсуфлација во предел на остонекроза
(конзервативен третман)



А



Б



В



Г



Д



Ѓ

Слика 15. Хируршки третман на BRONJ со дополнителен третман на озон
(А, Б, В, Г, Д, Ѓ)

Со редовни контролни прегледи кои се вршеа на 2-3 недели од првичниот третман, се следеше потребата од можен ретретман со озон гас или повторно вклучување на антибиотска терапија по однапред одреден антибиограм. Пациентите се следеа во период од шест месеци или до комплетно зараснување на раната.

Методи

Ефикасноста од терапијата беше следена преку однапред одредени клинички параметри зависно од тоа во која група се пациентите.

Кај првата група пациенти кај кои требаше да се изврши екстракција на заб, а се со ризик од развој на бисфосфонатна остонекроза се следеа следните клинички параметри:

1. Локална хиперимија и крварење од гингивата во предел на забот кој се екстрахираше и тоа:

- а. Локална хиперимија со спонтано крварење од гингивата околу забот кој се екстрахираше
- б. Локална хиперимија со крварење кое е провоцирано на дразба
- в. Локална хиперимија без крварење
- г. Нема хиперимија, ниту крварење

2. Ексудација од гингивата околу забот кој се екстрахираше и тоа:
 - а. Серозен ексудат
 - б. Пурулентен ексудат
 - в. Нема секреција/ ексудат
3. Болка како причина поради која забот се екстрахираше (со користење на визуелната аналогна скала за болка- VAS) (Слика 16)
4. Присуството на фетор од наталожените наслаги околу забот кој се екстрахираше, а е причина пациентот да го екстрахира забот. Присуството на fetor се мереше со Halimeter (Tanita Corporation, HC-212S) (Слика 17)
5. Присуството на инфекција околу забот кој се екстрахираше, со помош на стандарден брис и микробиолошка идентификација.

Сите клинички параметри беа следени во три наврати:

- Пред почеток на антибиотска припрема на пациентот
- Пред почеток на примена на озон гас апликација
- После завршувањето на протоколот за екстракција на заб

Пациентите беа следени во тек на 12 недели (еднаш неделно), со следење на квалитетот и времето на зараснување на екстракционата рана, во зависност од инфекцијата или инфламацијата на алвеолата:

- а. Без компликации (раната зараснува нормално без појава на инфекција)
- б. Со компликации од типот на:
 - има акутна инфекција во алвеолата со гнојна секреција (болка, локална хиперемија од раната со крварење, гнојна секреција)
 - Има акутна инфекција во алвеолата без гнојна секреција (болка, локална хиперемија со или без крварење од раната, отсуство на гној)
 - сува алвеола (болка, локална хиперемија, експонирана алвеоларна коска)

Кај пациентите од втората група во О/І клинички стадиум, а се работеа по вториот протокол се следеа следните клинички параметри:

1. Присуство или одсуство на локална хиперемија
2. Присуство или одсуство на експонирана коска (зараснување на раната)
3. Присуство или одсуство на ексудат од раната или фистулата
4. Болката како причина поради која се јавува пациентот кај стоматолог со помош на визуелната аналогна скала за болка (VAS) (Слика 16)
5. Fetor од раната како причина поради која пациентот се јавува кај стоматолог со помош на Halimeter (Tanita Corporation, HC-212S) (Слика 17)
6. Присуство или отсуство на инфекција, како мерка за превенција од понатамошна прогресија на болеста со помош на стандарден брис и микробиолошка анализа.

Сите клинички параметри беа следени во три наврати:

- Пред почеток на конзервативниот третман со испирање со антисептични средства
- Пред почеток на третманот со озон гас
- После завршувањето на вториот протокол за третман на раната

Пациентите беа следени во тек на 3 месеци на редовни контролни прегледи, при што се пратеше санирањето на состојбата или понатамошната прогресија на клиничкиот стадиум на болеста.

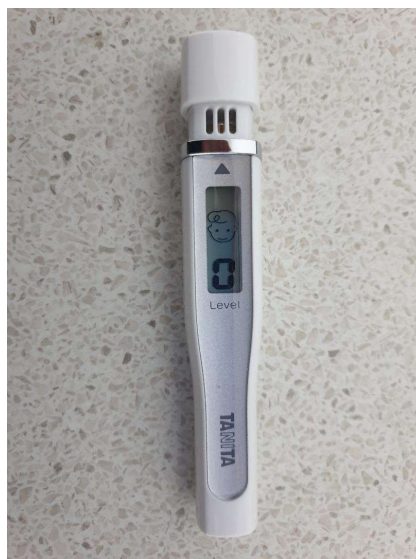
Кај пациентите од третата група кои се во II/III клинички стадиум, кои беа третирани по третиот протокол, се следеа следните клинички параметри:

1. Зараснувањето на раната како:
 - а. Комплетно зараснување на раната по секвестрирање на некротичното ткиво или секвестротомија
 - б. Делумно зараснување на раната по секвестрирање на некротичното ткиво или секвестротомија
 - в. Отсуство на зараснување на раната, односно одржување на состојбата во ист клинички стадиум на болеста

- г. Прогресија на остеонекрозата кон околните ткива и напредување на клиничкиот стадиум на болеста
- 2. Локална хиперемија или крварење од раната (двете заедно)
 - а. Локална хиперемија со спонтано крварење од раната
 - б. Локална хиперемија со крварење кое е провоцирано на дразба
 - в. Локална хиперемија без крварење
 - г. Нема хиперемија, ниту крварење
- 3. Ексудација во предел на екстракционата рана или експонираната коска
 - а. Серозен ексудат
 - б. Пурулентен ексудат
 - в. Нема секреција
- 4. Болката со помош на визуелната аналогна скала за болка (VAS) (Слика 16)
- 5. Присуство на fetor се мереше со Halimeter (Tanita Corporation, HC-212S) (Слика 17)
- 6. Присуство на инфекција во предел на раната со стандарден брис и brush брис за микробиолошка анализа



Слика 16. VAS (визуелна аналогна скала) - скала за болка



Слика 17. Halimeter (Tanita Corporation, HC-212S)

Сите клинички параметри беа следени во три наврати:

- Пред почеток на антибиотска терапија на пациентот
- Пред почеток на терапија со озон гас
- После завршувањето на третиот протокол за третман на раната

Пациентите беа следени во тек на шестмесечен период, при што се следеше подобрувањето или влошувањето, односно прогресијата на клиничкиот стадиум на болеста во помал или поголем стадиум.

Кај пациентите се следеше влијанието на озон терапијата врз локалната бактериска флора на местото на раната. За таа цел се користеа стандарден брис како и brush брис. Стандардниот брис се земаше во три наврати: првиот брис се земаше пред примање на антибиотската терапија, вториот брис се земаше пред почнување со озонската терапија, а после завршената антибиотска терапија, третиот брис се земаше после завршениот третман со озон гас и веќе примена антибиотска терапија. Ова испитување се направи во сите клинички стадиуми на BRONJ. Идентификацијата на бактериските колонии се испитуваше со класична микробиолошка процедура на крвен агар, а од пораснатите колонии конфирмацијата се направи со помош на полуавтоматизирана метода со Vitek 2 апарат (Слика 18).



Слика 18. Vitek 2

(www.dotmed.com, <https://store.pda.org>)

Кај пациентите кои се во втор и трет клинички стадиум, односно третата група на испитаници, поради честите рецидиви, од биофилмот на местото на раната се направи микробиолошка анализа со земен brush брис во три наврати: првиот брис се земаше пред почеток со антибиотската терапија, вториот брис се земаше пред почеток со третманот со озон и завршена антибиотска терапија, а третиот брис се земаше после завршениот третман со озон гас и веќе земена антибиотска терапија. Микробиолошката обработка се состоеше во култивација во анаеробни и микроаерофилни услови на неколку течни и полуцврсти хранителни подлоги како: крвен агар, тиогликолаген бујон (TGB)(Слика 19) и мозочно срцев инфузиски агар (MSIA)(Слика 20).



Слика 19. Тиогликолаген бујон агар

(www.labm.com)



Слика 20. Мозочно срцев инфузиски

(www.emp.com.ge)

Подлогите се проверуваа по 48 часовна инкубација со лупа за детекција на рана појава на колонии на *Actinomycetes*, т.н. ``спајдер колонии`` (Слика 21), а по 10- 14 дена инкубација се проверуваа за присуство на колонии во форма на моларен заб. Од суспектните колонии се правеа препарати боени по Gram.



Слика 21. Спајдер колонии - *Actinomycetes*

(<https://jonthansellmanmd.com>)

СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА: Статистичката анализа е изработена во статистички програми: STATISTICA 10.0; SPSS 20.0; Собраните податоци се обработени со помош на следните статистички методи:

- Базите на податоците се формирани со примена на специфични компјутерски програми за таа намена. Нивната обработка се изврши со помош на стандардни дескриптивни и аналитички методи.

- Атрибутивните статистички серии се анализираат со одредување на коефициент на односи, пропорции, стапки и со утврдување на статистичката значајност меѓу откриените разлики- Тест на разлики- Difference тест.
- Нумеричките серии се анализирани со мерки на централна тенденција и со мерки на дисперзија на податоците (просек и стандардна девијација).
- Статистичката сигнификантност на повеќе од две варијабли, разликите се анализираат со Analysis of Variance –ANOVA. Постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои се изведуваат после ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови на повеќекратна споредба. Цел им е да откријат која е разлика (помеѓу повеќето варијабли) што е заслужна за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата е користен Post hoc Tukey HSD тест
- Корелативните-асоцијациони односи со помош на Pearson Chi square.
- Со Shapiro-Wilk`s тест се испитуваше нормалната расподелба на варијаблите
- За CI (confidence интервал $\pm 95\%$ CI) е дефинирана статистичката значајност за ниво на грешка помало од 0,05 (p).
- Резултатите се прикажани табеларно и графички.

6. РЕЗУЛТАТИ

Во студијата во која беа вклучени 61 пациент, поделени во три групи кои примале или примаат бисфосфонатна терапија после извршените испитувања ги добивме следните резултати:

6.1.Резултати од анамнестички податоци добиени од анкетен прашалник

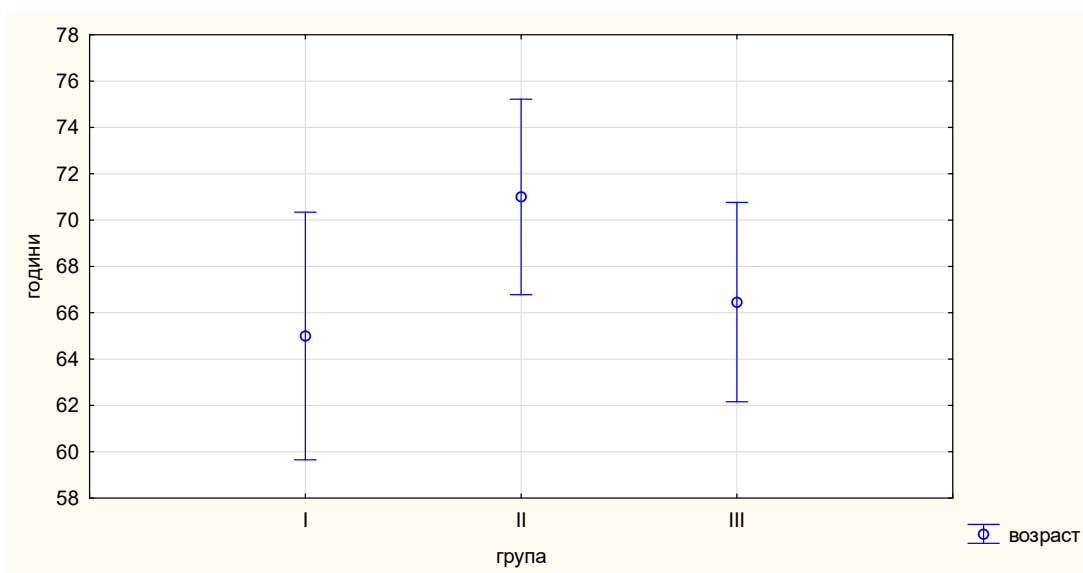
Просечната возраст на пациентите од првата група, кои се на бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а кај кои треба да се направи екстракција на заб, изнесува 65.0 ± 11.1 г. (години), во ранг од 40 до 87 години (таб1 и граф1) Женскиот пол е застапен со 89.5%, а во помал процент е застапен машкиот пол- 10.5%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0000$) (таб.2 и граф. 2)

Просечната возраст на пациентите од втората група кои се со 0/I клинички стадиум, изнесува 71.0 ± 7.9 г., во ранг од 53 до 83 години (таб.1 и граф.1). Женскиот пол е застапен со 56.25%, а машкиот пол е застапен со 43.75%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички несигнификантна за $p > 0.05$. (Difference test, $p = 0.4795$) (таб. 2 и граф. 2)

Просечната возраст на пациентите од третата група, кои се во II и III клинички стадиум, изнесува 66.5 ± 10.7 г., во ранг од 38 до 84 години (таб.1 и граф.1). Женскиот пол е застапен со 46.2%, а машкиот пол е застапен со 53.8%, Процентуалната разлика во однос на застапеноста на машкиот и женскиот пол е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.5837$) (таб.2 и граф. 2)

група	просек	N	Стд.Дев	минимум	максимум
I	65.0	19	11.09054	40.0	87.0
II	71.0	16	7.91623	53.0	83.0
III	66.5	26	10.65169	38.0	84.0

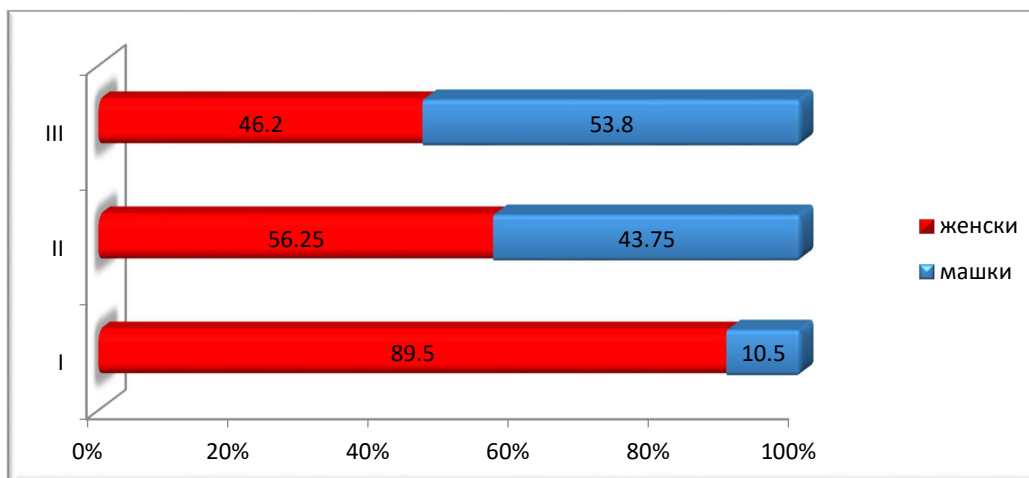
Табела бр. 1 Приказ на просечната возраст на пациентите



Графикон бр. 1 Приказ на просечната возраст на пациентите

пол/група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
женски	17	89.5	9	56.25	12	46.2
машки	2	10.5	7	43.75	14	53.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 2 Дистрибуција на пациентите според полот



Графикона бр. 2 Дистрибуција на пациентите според полот

Разликата која се регистрира помеѓу просечната возраст на пациентите во трите групи е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Analysis of Variance, $F=1.632288$, $p=0.204333$). Станува збор за хомогени групи во однос на возраста.

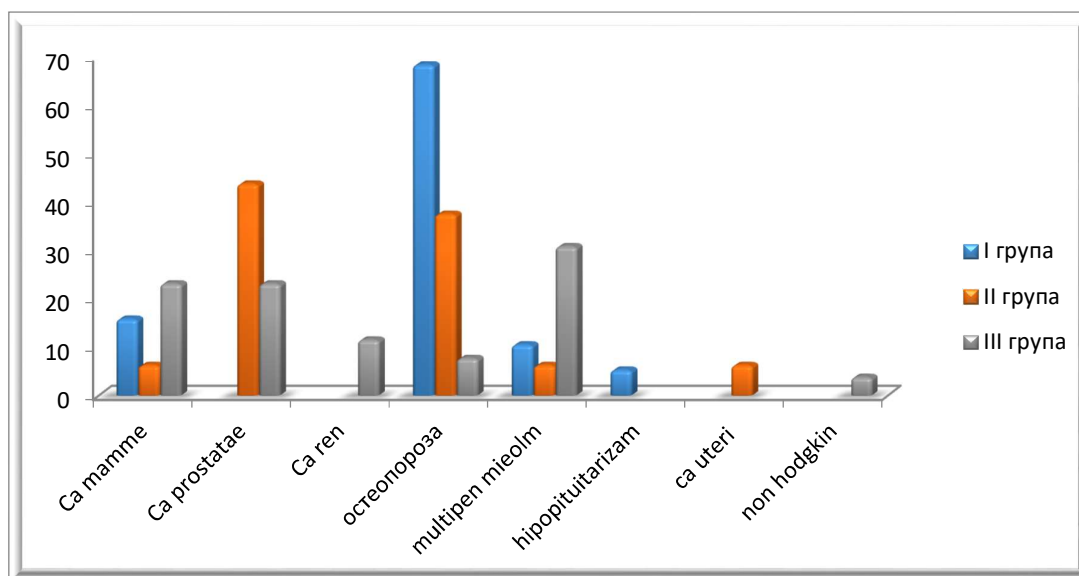
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и кои се под ризик за развој на бисфосфонатна остеонекроза на вилиците, а каде треба да се екстрахира заб во најголем процент од (68.4 %) бисфосфонатната терапија е индицирана за терапија на остеопороза, а во помал процент за терапија на карцином на дојка, потоа за мултипен миелом и т.н. (таб. и граф. 3)

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ во најголем процент од 43.75 % бисфосфонатната терапија е индицирана за терапија на карцином на простата, 37.5% за терапија на остеопороза, а во помал процент кај карцином на дојка, мултипен миелом и т.н. (таб. и граф. 3)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ во најголем процент од 30.8 % бисфосфонатната терапија е индицирана за терапија на мултипен миелом, 23.1% за карцином на простата и карцином на дојка, 11.5% за карцином на бубрег, 7.7% за остеопороза, а во помал процент од 3.8% за терапија на Non Hodgkin (таб. и граф. 3)

основно заболување/група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
Ca mamme	3	15.8	1	6.25	6	23.1
Ca prostatae	0		7	43.75	6	23.1
Ca ren	0		0		3	11.5
остеопороза	13	68.4	6	37.5	2	7.7
multipen mieolm	2	10.5	1	6.25	8	30.8
hipopituitarizam	1	5.3	0		0	
ca uteri	0		1	6.25	0	
non hodgkin	0		0		1	3.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 3 Дистрибуција на пациентите според индикација за бисфосфонатната терапија (основното заболување)



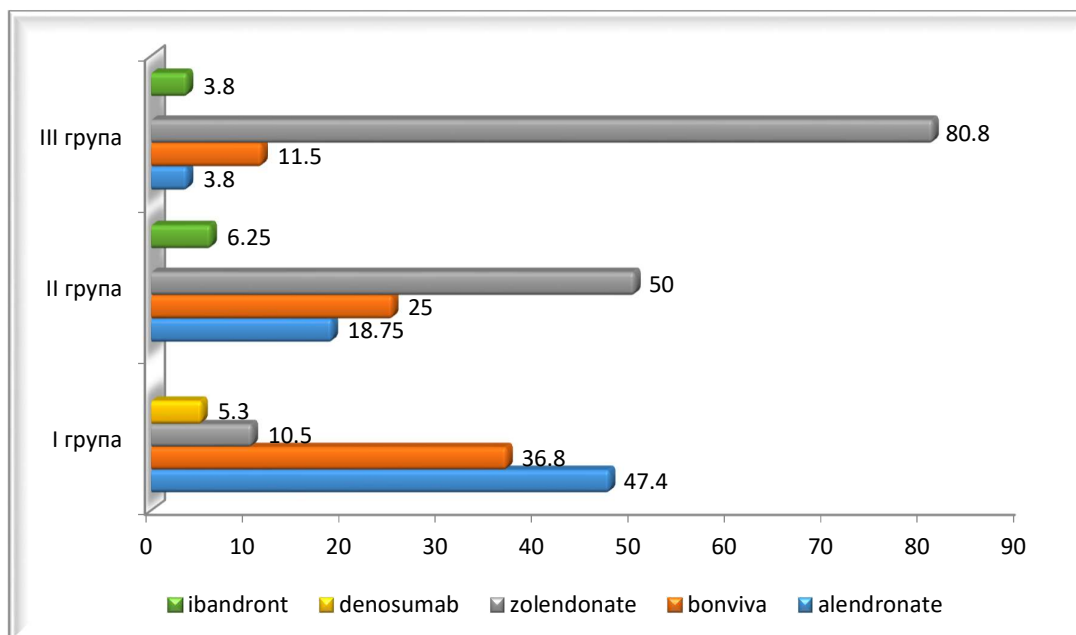
Графикон бр. 3 Дистрибуција на пациентите според индикација за бисфосфонатната терапија (основното заболување)

Во целата група на пациенти (во сите три групи) во најголем процент бисфосфонатната терапија е индицирана со 34.4% за терапија на остеопороза, потоа со 21.3% за карцином на простата, 18.0% за мултипен миелом, 16.4% за карцином на дојка и т.н.

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб во најголем процент (47.4 %) од пациентите користеле Alendronate, а Bonviva во 36.8%, додека Zolendronate користеле само 10.5% од пациентите. Во втората група пациенти кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ во најголем процент од случаите (50.0 %) се однесува на користење на Zolendronate, а Bonviva во 25.0% од случаите. Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ во најголем процент (80.8%) користеле Zolendronate, а Bonviva во 11.5% од случаите. (таб. и граф. 4)

вид на бисфосфонат/ група	I		II		III	
	број	%	број	%	број	%
alendronate	9	47.4	3	18.75	1	3.8
bonviva	7	36.8	4	25.0	3	11.5
zolendronate	2	10.5	8	50.0	21	80.8
denosumab	1	5.3				
ibandronat			1	6.25	1	3.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 4 Дистрибуција на пациентите според видот на бисфосфонатот



Графикон бр. 4 Дистрибуција на пациентите според видот на бисфосфонатот

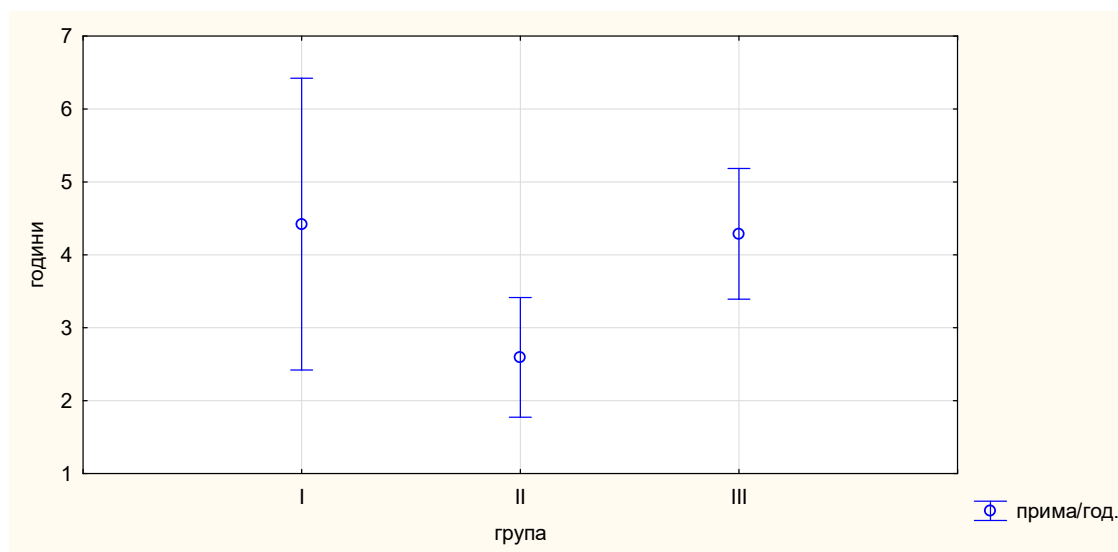
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб просечното време на примање на бисфосфонатната терапија изнесува 4.4 ± 4.2 г. (години), во ранг од 0.5 до 15 години (таб. и граф.5)

Во втората група кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ просечното време на примање на биофосфонатната терапија изнесува 2.6 ± 1.5 г. (години), во ранг од 0.5 до 6 години (таб. и граф. 5)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ просечното време на примање на бисфосфонатната терапија изнесува 4.3 ± 2.2 г. (години), во ранг од 0.5 до 10 години (таб. и граф. 5)

група	просек	N	Стд.Дев.	минимум	максимум
I група	4.4	19	4.150847	0.5	15.0
II група	2.6	16	1.540766	0.5	6.0
III група	4.3	26	2.218887	0.5	10.0

Табела бр.5 Приказ на просечното време на примање на бисфосфонатната терапија (години)



Графикон бр. 5 Приказ на просечното време на примање на бисфосфонатната терапија(години)

Разликата која се регистрира помеѓу просечното време на примање на бисфосфонатната терапија (години) во трите групи е статистички неситиѓниѓикантна за $p > 0.05$ (Analysis of Variance, $F=2.249671$, $p=0.114558$).

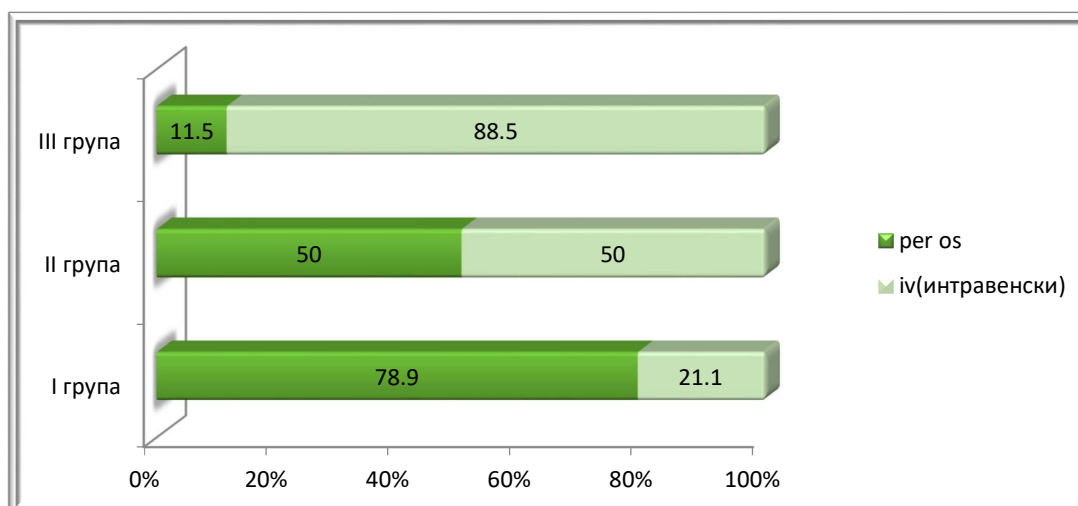
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб пациентите кои ја земаат терапијата per os се со 78.9% застапеност, а во помал процент е застапен i.v. (интравенскиот) начин на давање на лекот - 21.1%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на per os верзус i.v. е статистички сигниѓикантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0004$) (таб.6 и граф. 6).

Во втората група пациенти кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ per os и i.v. примена на лекот е подеднакво застапен (50.0%) (таб. 6 и граф. 6).

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ и кои терапијата ја примаат per os е со застапеност од 11.5%, а во поголем процент е застапен интравенскиот (i.v.) начин на примена на лекот- 88.5%. Процентуалната разлика во однос на застапеноста на per os примената на лекот верзус iv примена на лекот е статистички сигниѓикантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0000$) (таб. и граф. 6).

начин на примена на лекот/група	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
per os	15	78.9	8	50.0	3	11.5
I.v. (интравенски)	4	21.1	8	50.0	23	88.5
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 6 Дистрибуција на пациентите според начинот на примена на лекот



Графикона бр. 6 Дистрибуција на пациентите според начинот на примена на лекот

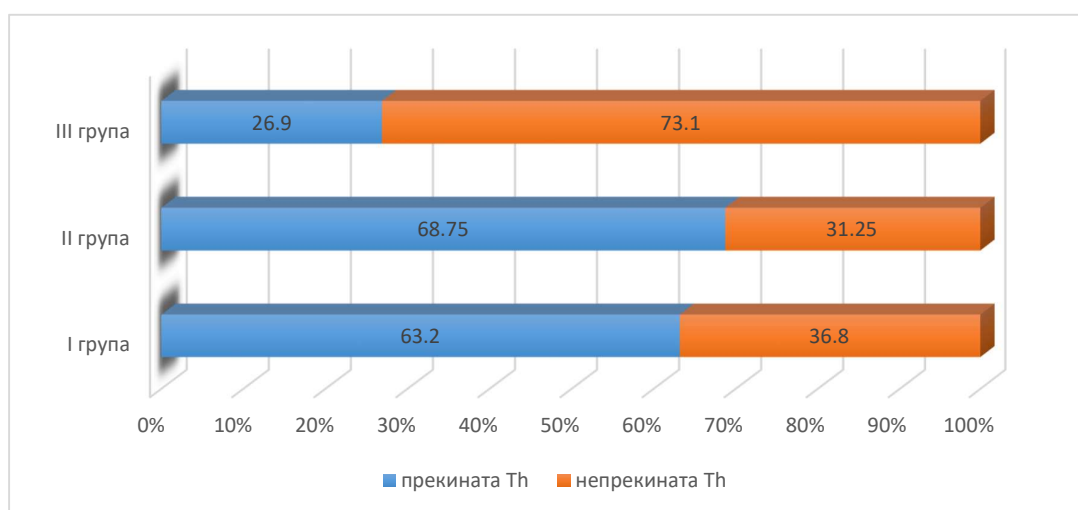
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб терапијата е прекината кај 63.2% од пациентите, а кај 36.8% не е прекината. Процентуалната разлика во однос на прекин или не на терапијата е статистички несигнификантна за $p > 0.05$ (Difference test, $p = 0.1037$) (таб. и граф. 7)

Во втората група пациенти кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ терапијата е прекината кај 68.75%, а кај 31.25% не е прекината. Процентуалната разлика во однос прекин или не на терапијата е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0339$) (таб. и граф. 7)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ терапијата е прекината кај 26.9%, а во поголем процент кај 73.1% не е прекината терапијата. Процентуалната разлика во однос на прекината терапија или не, статистички е сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0009$) (таб. и граф. 7)

прекин на терапија/група	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
Да (прекината)	12	63.2	11	68.75	7	26.9
Не (непрекината)	7	36.8	5	31.25	19	73.1
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр 7 Дистрибуција на пациентите во однос дали има прекин на бисфосфонатна Th

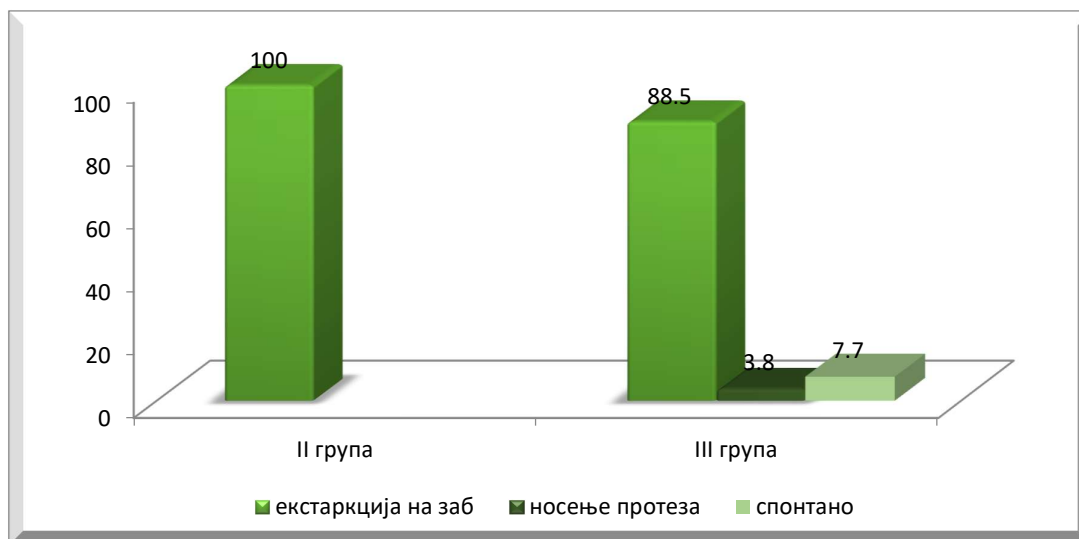


Графикон бр. 7 Дистрибуција на пациентите во однос дали има прекин на бисфосфонатна терапија

Во втората група пациенти кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ тригер (причина) за BRONJ е екстракција на заби, а во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ со сигнификантно најголем процент од 88.5% е исто така екстракција на заби, потоа тригер (причина) за BRONJ е носење на протези со 3.8% и 7.7% е спонтано настанување на BRONJ (таб. 8 и граф. 8).

причина/група	II група		III група	
	број	%	број	%
екстракција на заби	16	100.0	23	88.5
носење протеза			1	3.8
спонтано			2	7.7
вкупно	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 8 Дистрибуција на пациентите во однос на тригер (причина) за BRONJ



Графикон бр. 8 Дистрибуција на пациентите во однос на тригер (причина) за BRONJ

Во најголем процент според регијата (горна или долна вилица) каде е извршена екстракцијата на заб (заби) и настанатата остеонекроза во првата, втората и третата група е долу десно (26.3%, 56.25%, и 46.2%), потоа следи долу лево (15.8%, 25.0%, и 23.1%), па горе десно (15.8%, 12.5%, и 15.4%) и т.н. (таб. и граф. 9).

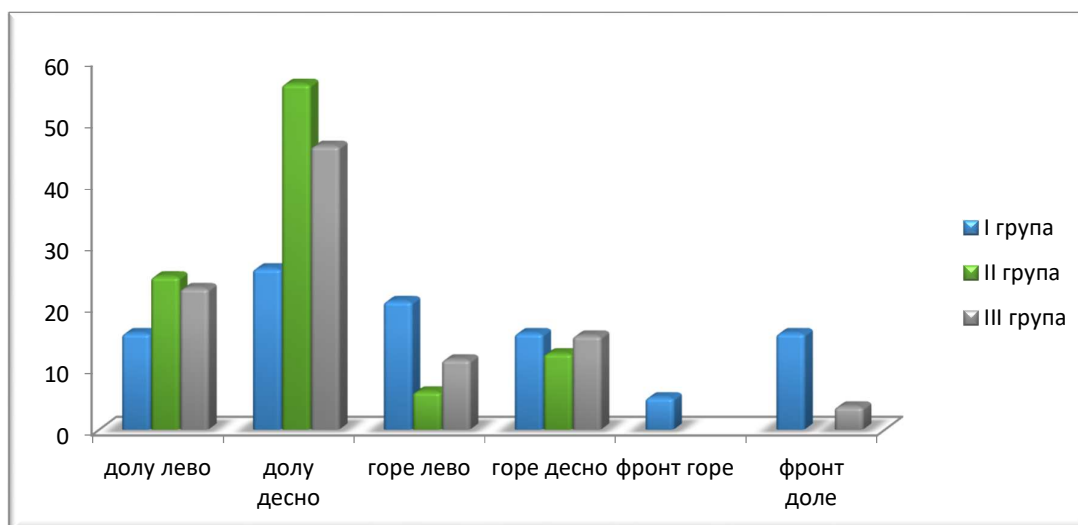
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за развој на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб процентуалната разлика која се регистрира во однос на застапеноста на регијата во виличните коски (максила и мандибула) каде е настаната остеонекрозата е статистички не сигнификантна за $p > 0.05$.

Во втората група пациенти кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ процентуалната разлика која се регистрира во однос на застапеноста на регијата каде е настаната остеонекроза, долу десно во мандибула верзус региите горе лево и десно во максила е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0023$, $p=0.0092$).

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ процентуалната разлика која се регистрира во однос на застапеноста на регијата каде е настаната остеонекрозата долу десно (долна вилица) верзус региите горе лево и десно и фронт десно (горна вилица) е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p=0.0058$, $p=0.0162$, $p=0.0004$).

регија/група	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
долу лево	3	15.8	4	25.0	6	23.1
долу десно	5	26.3	9	56.25	12	46.2
горе лево	4	21.0	1	6.25	3	11.5
горе десно	3	15.8	2	12.5	4	15.4
фронт горе	1	5.3				
фронт доле	3	15.8			1	3.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 9 Дистрибуција на пациентите во однос на регијата каде е екстракцијата и настаната остеонекроза во првата, втората и третата група

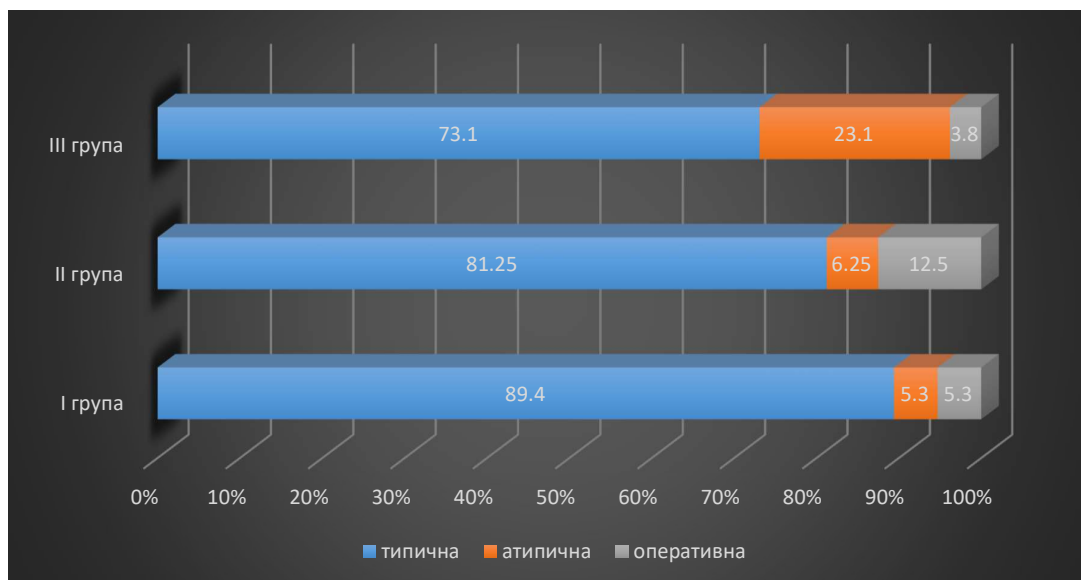


Графикон бр. 9 Дистрибуција на пациентите во однос на регијата каде е екстракцијата и настаната остеонекроза во првата, втората и третата група

Во најголем процент екстракцијата во сите три групи е изведена типично и статистички е сигнификантна за $p < 0.05$ (89.4%, 81.25%, и 73.1%). Во третата група само кај 6 (шест) пациенти се регистрира атипична екстракција (таб.10 и граф. 10).

екстракција/група	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
типична	17	89.4	13	81.25	19	73.1
атипична	1	5.3	1	6.25	6	23.1
оперативна	1	5.3	2	12.5	1	3.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр 10 Дистрибуција на пациентите во однос на изведувањето на екстракцијата



Графикон бр 10 Дистрибуција на пациентите во однос на изведувањето на екстракцијата

6.2. Резултати добиени од анализа на клиничките параметри во предел на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците

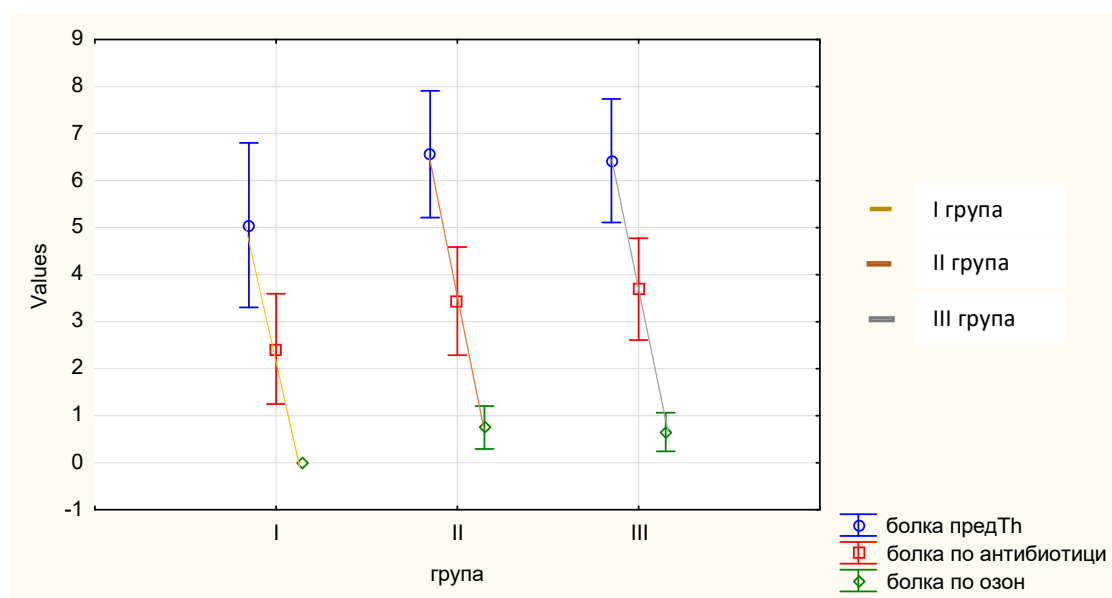
Резултатот за испитување на болката според ВАС скалата пред терапијата покажа просечна вредност која во првата група изнесува 5.1 ± 3.6 , во втората група изнесува 6.6 ± 2.5 , а во третата група изнесува 6.4 ± 3.2 (таб. и граф. 11)

Резултатот за испитување на болката според ВАС скалата по терапијата со антибиотици покажа просечна вредност која се намалува и во првата група изнесува 2.4 ± 2.4 , во втората група изнесува 3.4 ± 2.25 , и во третата група изнесува 3.6 ± 2.8 (таб. и граф. 11)

Резултатот за испитување на болката според ВАС скалата по терапијата со озон покажа просечна вредност која се намалува и во првата група изнесува 0 (не се регистрира), во втората група изнесува 0.75 ± 0.8 , и во третата група изнесува 0.65 ± 1.0 (таб. и граф. 11)

група	пред терапија		по антибиотска		по озонска		N
	просек	Стд.Дев	просек	Стд.Дев	просек	Стд.Дев	
I група	5.1	3.628187	2.4	2.433922	0.0	0.000000	19
II група	6.6	2.528998	.4	2.159282	0.75	0.856349	16
III група	6.4	3.251745	3.6	2.679839	0.65	1.017539	26

Табела бр 11 Приказ на просечната болка кај пациентите според ВАС скалата пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија



Графикон бр. 11 Приказ на просечната болка кај пациентите според ВАС скалата пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата помеѓу трите групи пред терапија статистички не е сигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.281254$) (Таб. 11a).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата помеѓу трите групи по терапијата со антибиотици статистички не е сигнификантна за $p > 0.05$ ($p = 0.227042$) (Таб. 11a).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата помеѓу трите групи по терапијата со озон статистички е сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.010131$) (Таб. 11а).

болка-терапија	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
пред терапија	26.70340	2	13.35170	597.2310	58	10.29709	1.296649	0.281254
болка по антибиотици	18.67934	2	9.33967	356.1075	58	6.13979	1.521173	0.227042
болка по озон	6.32850	2	3.16425	36.8846	58	0.63594	4.975692	0.010131

Табела бр.11а Приказ на Analysis of Variance тест

Статистичката сигнификантност на повеќе од две варијабли, разликите се анализирани со Analysis of Variance –ANOVA. Постои голем избор на така наречени post hoc тестови кои се изведуваат после ANOVA-тестот кога тој дава статистички значајни резултати. Овие тестови се нарекуваат и тестови на повеќекратна споредба. Цел им е да откријат која е разликата (помеѓу повеќето варијабли) Што е заслужна за вкупниот статистички значаен резултат. Во студијата е користен Post hoc Tukey HSD тест.

Според Post hoc Tukey HSD тест-от разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус, втора и третата група ($p = 0.020268$, $p = 0.023362$) (таб. 11б)

болка по озонска терапија			
група/просек	{1} - M=0.0000	{2} - M=.75000	{3} - M=.65385
I група{1}		0.020268	0.023362
II група{2}	0.020268		0.923878
III група{3}	0.023362	0.923878	

Табела бр. 11б Приказ на Tukey HSD тест

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата во првата група помеѓу вредностите

пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000001$) (Таб. 11в).

Според Post hoc Tukey HSD тест-от разликата се должи на статистички сигнификантната разлика на клиничкиот параметар болка помеѓу, пред терапија верзус по антибиотска терапија, како и пред терапија верзус по озонска терапија и по антибиотска терапија верзус озонска терапија ($p = 0.006235$, $p = 0.000121$, $p = 0.012632$) (таб. 11г)

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата во втората група помеѓу вредностите пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Таб. 11в).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата се должи на статистички сигнификантната разлика на клиничкиот параметар болка помеѓу пред терапија верзус по антибиотска терапија, пред терапија верзус по озонска терапија и по антибиотска терапија верзус озонска терапија ($p = 0.000275$, $p = 0.000129$, $p = 0.001222$) (таб. 11г)

Според Analysis of Variance U тест-от, разликата помеѓу просечните вредности на болката според ВАС скалата во третата група помеѓу вредностите пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Таб. 11в).

Според Post hoc Tukey HSD тест, разликата се должи на статистички сигнификантната разлика за клиничкиот параметар болка помеѓу пред терапија верзус по антибиотска терапија, пред терапија верзус по озонска терапија и по антибиотска терапија верзус озонска терапија ($p = 0.000639$, $p = 0.000110$, $p = 0.000213$). (таб. 11г)

група	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
I	242.6667	2	121.3333	343.5789	54	6.362573	19.06985	0.000001
II	270.7917	2	135.3958	176.8750	45	3.930556	34.44700	0.000000
III	433.1026	2	216.5513	469.7692	75	6.263590	34.57303	0.000000

Табела бр. 11в Приказ на Analysis of Variance тест

I група/болка просек	{1} - M=5.0526	{2} - M=2.4211	{3} - M=0.0000
пред {1}		0.006235	0.000121
по антиб. {2}	0.006235		0.012632
по озон {3}	0.000121	0.012632	
II група	{1} - M=6.5625	{2} - M=3.4375	{3} - M=.75000
пред {1}		0.000275	0.000129
по антиб. {2}	0.000275		0.001222
по озон{3}	0.000129	0.001222	
III група	{1} - M=6.4231	{2} - M=3.6923	{3} - M=.65385
пред {1}		0.000639	0.000110
по антиб. {2}	0.000639		0.000213
по озон{3}	0.000110	0.000213	

Табела бр. 11г. Приказ на Tukey HSD тест

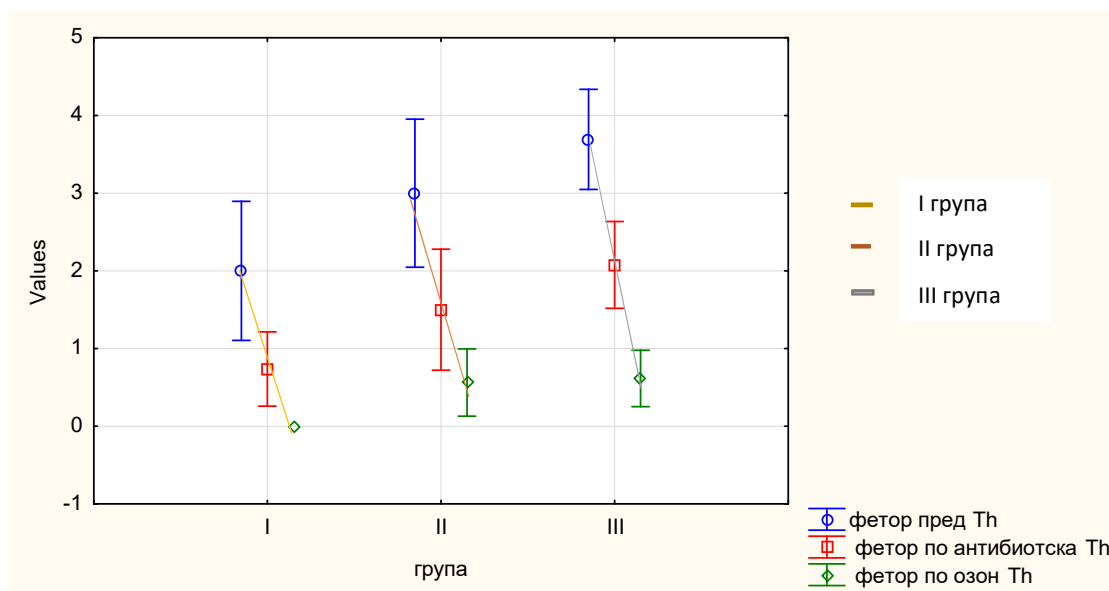
Просечната вредност на фетор пред терапијата според мерењата со Халиметар скалата, во првата група изнесува 2.0 ± 1.8 , во втората група изнесува 3.0 ± 1.8 , а во третата група изнесува 3.7 ± 1.6 (таб. и граф. 12)

Просечната вредност на фетор по терапијата со антибиотици според мерењата со Халиметар скалата се намалува и во првата група изнесува 0.74 ± 0.9 , во втората група изнесува 1.5 ± 1.4 и во третата група изнесува 2.1 ± 1.4 (таб. и граф. 12)

Просечната вредност на фетор по терапијата со озон според мерењата со Халиметар скалата се намалува и во првата група изнесува 0, во втората група изнесува 0.6 ± 0.8 и во третата група изнесува 0.6 ± 0.9 (таб.и граф. 12)

група	пред терапија		по антибиотици		по озон		N
	просек	Стд.Дев	просек	Стд.Дев	просек	Стд.Дев	
I	2.0	1.855921	0.7	0.991189	0.0		
II	3.0	1.788854	1.5	1.460593	0.6	0.813941	16
III	3.7	1.594220	2.1	1.383418	0.6	0.897861	26

Табела бр. 12. Приказ на просечната вредност на фетор кај пациентите според Halimetar скалата пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија



Графикон бр. 12. Приказ на просечната вредност на фетор кај пациентите според Halimeter скалата пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата помеѓу трите групи пред терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.007991$) (Таб. 12а).

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата помеѓу трите групи по терапијата со антибиотици е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.004800$) (Таб. 12а).

Според Analysis of Variance U тест разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата помеѓу трите групи по терапијата со озон е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.015333$) (Таб. 12а).

фетор-терапија	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
пред терапија	31.44515	2	15.72257	173.5385	58	2.992042	5.254796	0.007991
фетор по антибиотици	19.71554	2	9.85777	97.5304	58	1.681558	5.862283	0.004800
фетор по озон	4.66275	2	2.33138	30.0913	58	0.518816	4.493645	0.015333

Табела бр.12а. Приказ на Analysis of Variance тест

Според Post hoc Tukey HSD тест-от разликата за клиничкиот параметар fetor пред терапијата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус третата група ($p=0.005620$) (таб. 12б)

Според Post hoc Tukey HSD тест, за клиничкиот параметар fetor разликата по терапијата со антибиотици се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус и третата група ($p=0.003310$) (таб. 12б)

Според Post hoc Tukey HSD тест за клиничкиот параметар fetor разликата по терапијата со озон се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу првата група верзус третата група ($p=0.017382$) (таб. 12б)

фетор пред терапија			
група/просек	{1} - M=2.0000	{2} - M=3.0000	{3} - M=3.6923
I {1}		0.212517	0.005620
II {2}	0.212517		0.423648
III {3}	0.005620	0.423648	
фетор по антибиотска терапија			
група/просек	{1} - M=.73684	{2} - M=1.5000	{3} - M=2.0769
I {1}		0.201273	0.003310
II {2}	0.201273		0.347576
III {3}	0.003310	0.347576	
фетор по озонска терапија			
група/просек	{1} - M=0.0000	{2} - M=.56250	{3} - M=.61538
I {1}		0.063601	0.017382
II {2}	0.063601		0.971085
III {3}	0.017382	0.971085	

Табела бр. 12б. Приказ на Tukey HSD тест

Според Analysis of Variance U тест-от, разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата во првата група помеѓу вредностите пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000022$) (Таб. 12в).

Според Post hoc Tukey HSD тест-от, разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу варијаблите пред терапија верзус по антибиотска терапија, пред терапија верзус по озонска терапија ($p = 0.006422$, $p = 0.000132$) (таб. 12г).

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата во втората група помеѓу вредностите пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000062$) (Таб. 12в).

Според Post hoc Tukey HSD тест-от разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу варијаблите пред терапија верзус по антибиотска терапија, пред терапија верзус по озонска терапија ($p = 0.012050$, $p = 0.000164$) (таб. 12г)

Според Analysis of Variance U тест-от разликата помеѓу просечните вредности на феторот според мерењата со Халиметар скалата во третата група помеѓу вредностите пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонската терапија е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ ($p = 0.000000$) (Таб. 12в).

Според Post hoc Tukey HSD тест-от разликата се должи на статистички сигнификантната разлика помеѓу варијаблите пред терапија верзус по антибиотска терапија, пред терапија верзус по озонска терапија, по антибиотска терапија верзус озонска терапија ($p = 0.000206$, $p = 0.000110$, $p = 0.000552$) (таб 12г).

група	SS - Effect	df - Effect	MS - Effect	SS - Error	df - Error	MS - Error	F	p
I	38.87719	2	19.43860	79.68421	54	1.475634	13.17305	0.000022
II	48.37500	2	24.18750	89.93750	45	1.998611	12.10215	0.000062
III	123.1795	2	61.58974	131.5385	75	1.753846	35.11696	0.000000

Табела бр. 12в Приказ на Analysis of Variance тест

група I/ фетор просек	{1} - M=2.0000	{2} - M=.73684	{3} - M=0.0000
пред {1}		0.006422	0.000132
по антиб. {2}	0.006422		0.157464
по озон {3}	0.000132	0.157464	
II група	{1} - M=3.0000	{2} - M=1.5000	{3} - M=.56250
пред {1}		0.012050	0.000164
по антиб. {2}	0.012050		0.157597
по озон{3}	0.000164	0.157597	
III група	{1} - M=3.6923	{2} - M=2.0769	{3} - M=.61538
пред {1}		0.000206	0.000110
по антиб. {2}	0.000206		0.000552
по озон{3}	0.000110	0.000552	

Табела бр. 12г Приказ на Tukey HSD тест

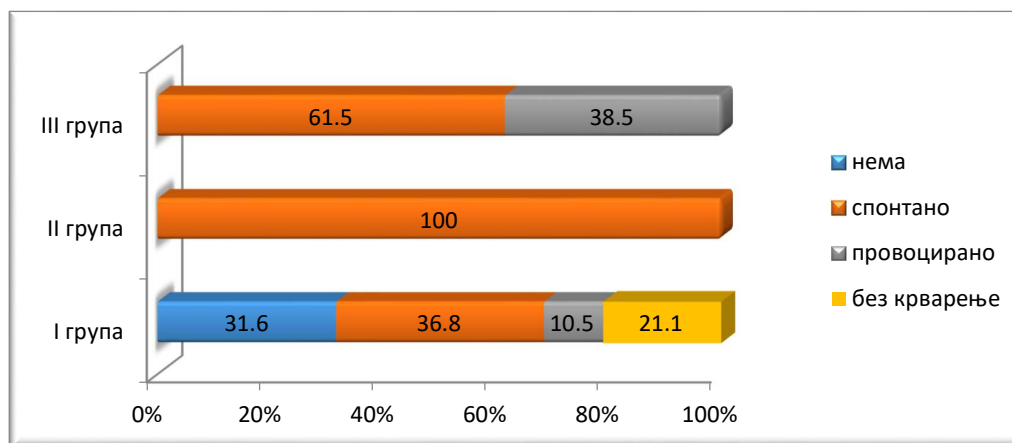
Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ каде треба да се екстрахира заб локална хиперимија *пред терапија* не се регистрира кај 31.6% од пациентите, хиперимија со спонтано крварење кај 36.8%, хиперимија со провоцирано крварење кај 10.5% и хиперимија без крварење се регистрира кај 21.0% од пациентите.(Табела 13)

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ локална хиперимија со спонтано крварење *пред терапија* се регистрира кај сите пациенти. (Табела 13)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ локална хиперимија со спонтано крварење *пред терапија* се забележува кај 61.5% од пациентите, и хиперимија со провоцирано крварење кај 38.5%. (Табела 13)

локална хиперемија/група пред терапија	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
нема	6	31.6	0		0	
со спонтано крварење	7	36.8	16	100.0	16	61.5
со провоцирано крварење	2	10.5	0		10	38.5
без крварење	4	21.1	0		0	
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија						
нема	11	57.9	1	6.25	0	
со спонтано крварење	1	5.3	15	93.75	5	19.2
со провоцирано крварење	6	31.6	0		10	38.5
без крварење	1	5.2	0		11	42.3
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по озонска терапија						
нема	19	100.0	9	56.25	13	50.0
со спонтано крварење	0		0		1	3.8
со провоцирано крварење	0		7	43.75	6	23.1
без крварење	0		0		6	23.1
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0

Табела бр. 13 Приказ на локалната хиперемија кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија



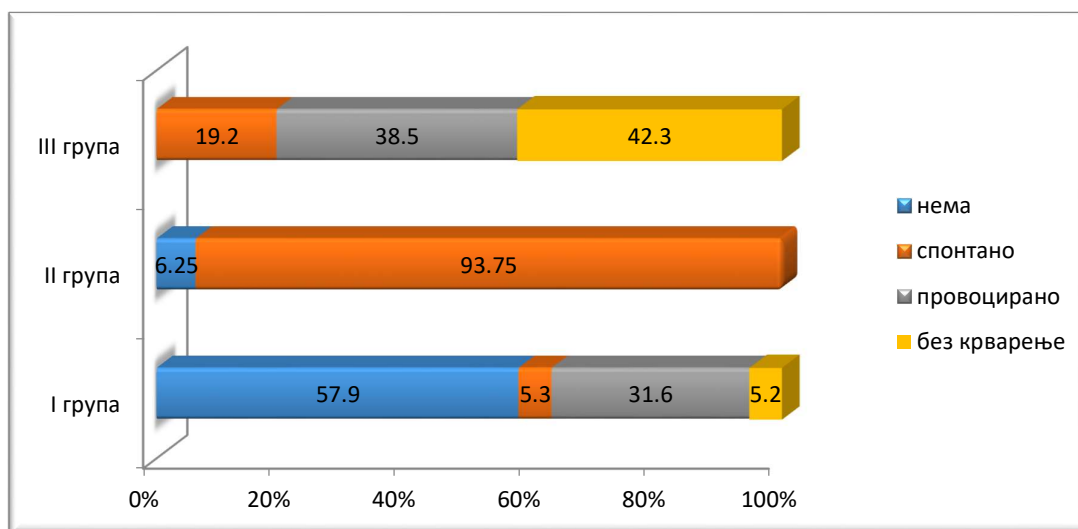
Графикон бр. 13а Приказ на локалната хиперемија кај пациентите од трите групи пред терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ каде треба да се екстрахира заб локална хиперемија *по антибиотска терапија* не се регистрира кај 57.9% од пациентите, а кај 6.25% од пациентите во втората група испитаници кои се во О/І клинички стадиум на BRONJ исто така нема локална хиперемија (табела 13 и граф 13б).

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ каде треба да се екстрахира заб локална хиперемија *по антибиотска терапија* хиперемија со спонтано крварење се регистрира кај 5.3% од пациентите, хиперемија со провоцирано крварење кај 31.6% и хиперемија без крварење кај 5.2%.(табела 13 и график 13б)

Во втората група испитаници кои се во О/І клинички стадиум на BRONJ локална хиперемија *по антибиотска терапија* со спонтано крварење се регистрира кај 93.75% на испитаниците. (табела 13 и график 13б)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ локална хиперемија *по антибиотска терапија* со спонтано крварење се регистрира кај 19.2%, хиперемија со провоцирано крварење кај 38.5% и хиперемија без крварење кај 42.3% од испитаниците. (табела 13 и график 13б)



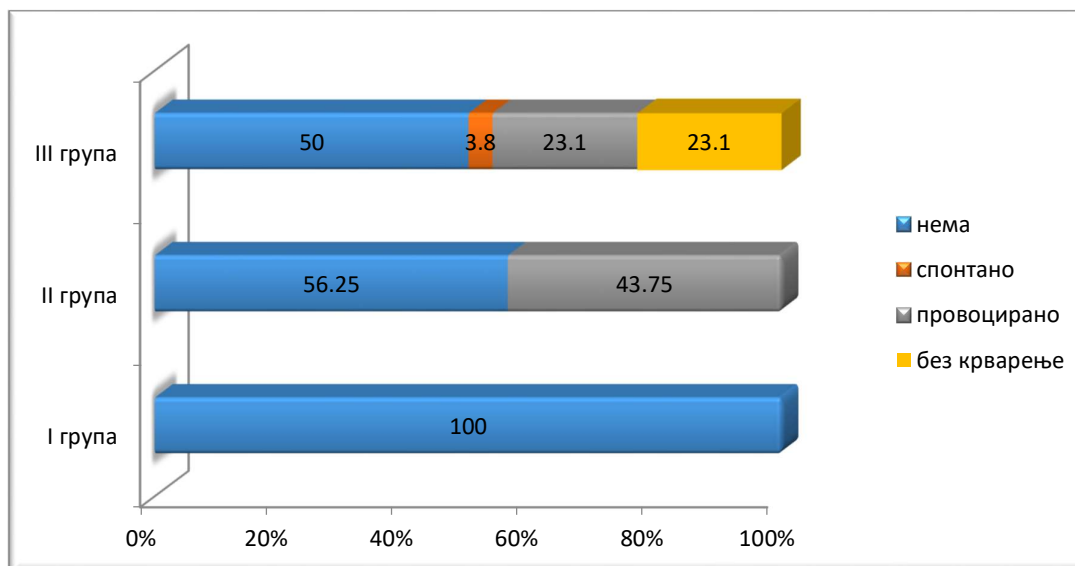
Графикон бр. 13б Приказ на локалната хиперемија кај пациентите од трите групи по терапија со антибиотици

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ и каде треба да се екстрахира заб, локална хиперемија *по озонска терапија* не се регистрира кај сите пациенти, кај пациентите од втората група локална хиперемија не се регистрира кај 56.25% и кај 50.0% од пациенти од третата група.(табела 13 и график 13в)

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ *по озонската терапија* локална хиперемија со провоцирано крварење се регистрира кај 43.75%. (табела 13 и график 13в)

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ локална хиперемија со спонтано крварење *по озонската терапија* се регистрира кај 3.8%, хиперемија со провоцирано крварење кај 23.1% од испитуваните пациенти и хиперемија без крварење кај 23.1%.(табела 13 и график 13в)

Процентуалнат разлика која се регистрира во првата и втората група во однос на присуството на хиперемија по антибиотска верзус озонска терапија е статистички сигнификантна за $p=0.05$ (Difference test, $p=0.0018$, $p=0.0023$)



Графикон бр. 13в Приказ на локалната хиперемија кај пациентите од трите групи по терапија со озон

I група/ексудат/терапија	пред		по антибиотска		по озон	
	број	%	број	%	број	%
пурулентен	6	31.6	2	10.5	0	
серозен	4	21.0	5	26.3	0	
нема	9	47.4	12	63.2	19	100.0
вкупно	19	100.0	19	100.0	19	100.0
III група /ексудат/терапија	пред		по антибиотска		по озон	
	број	%	број	%	број	%
пурулентен	25	96.2	6	23.1	2	7.7
серозен	1	3.8	20	76.9	7	26.9
нема	0		0		17	65.4
вкупно	26	100.0	26	100.0	26	100.0

Табела бр. 14 Приказ на ексудатот кај пациентите од првата и третата група пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

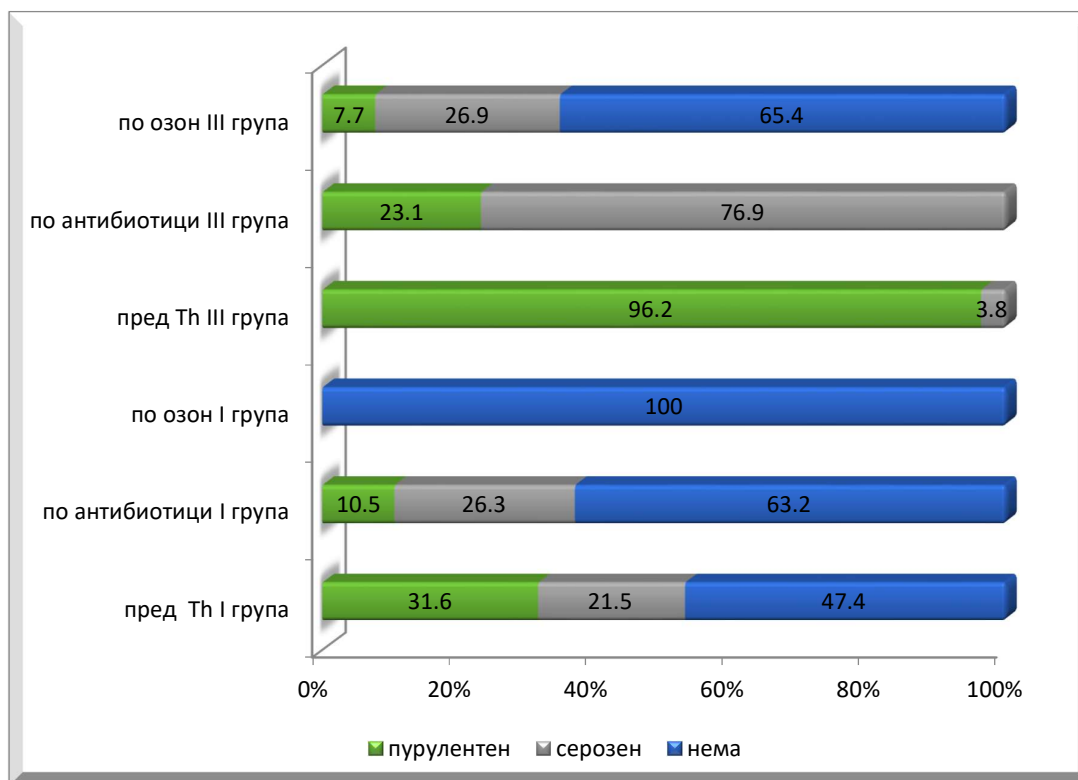
Отсуство на ексудат во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а има потреба да се екстрахира заб, пред терапија се регистрира кај 47.4%, кај 63.2% по антибиотици и 100.0% после озон. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Diffrence test, $p = 0.0108$, $p = 0.0007$). Отсуство на ексудат во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ се регистрира само после озон кај 65.4% од испитаниците.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на отсуство на ексудат после антибиотската терапија во првата група за 33.3%, а после озонската терапија темпо на пораст за 11.1%.

Пурулентен ексудат во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде треба да се екстрахира заб пред терапија се регистрира кај 31.6% од испитаниците, а кај 10.5% по антибиотската терапија. Пурулентен ексудат во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ се регистрира пред терапија кај 96.2%, кај 23.1% по антибиотици и по озонска терапија кај 7.7% од испитаниците.

Серозен ексудат во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ и каде постои потреба да се екстрахира заб се регистрира пред терапија кај 21.5% од

испитаниците, а кај 26.3% по антибиотската терапија. Серозен ексудат во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ се регистрира пред терапија кај 3.8%, кај 76.91% по давање на антибиотици и по озонска терапија кај 26.9% од испитаниците. (Табела 14 и График 14)



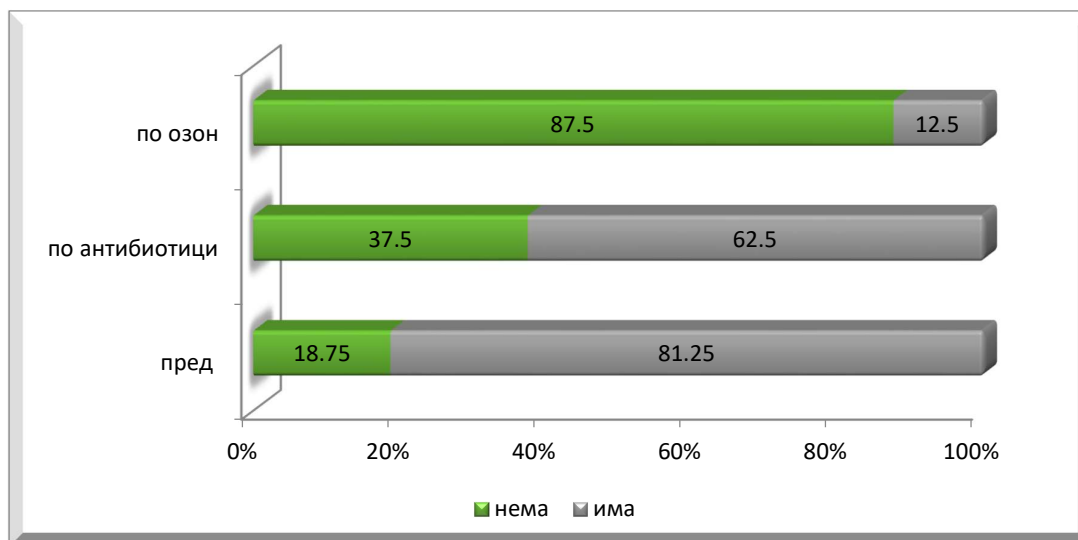
Графикон бр 14 Приказ на ексудатот кај пациентите од првата и третата група пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Пред терапија ексудација од рана кај пациентите од втората група кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ не се регистрира кај 18.75% од испитуваните пациенти, по антибиотска терапија не се регистрира кај 37.5% од испитаниците и по озонската терапија кај 87.5%. Процентуалната разлика која се регистрира е статистички сигнификантна помеѓу; пред терапија верзус по озон терапија и по антибиотска терапија верзус озон терапија за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0001$; $p = 0.0035$). (Табела 15 и График 15)

Според индексот на динамика, се регистрира темпо на пораст на, не реигистрирање на ексудација од рана кај пациентите од втората група кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ пред терапија и по озон терапија за 36.7%.

ексудација од рана или фистула/ терапија/II група	пред		по антибиотска		по озон	
	број	%	број	%	број	%
нема	3	18.75	6	37.5	14	87.5
има	13	81.25	10	62.5	2	12.5
вкупно	16	100.0	16	100.0	16	100.0

Табела бр. 15. Приказ на ексудација од рана кај пациентите од втората група



Графикон бр. 15. Приказ на ексудација од рана кај пациентите од втората група

Во втората група пациенти кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ се регистрира остеонекроза пред терапија кај 56,25% од пациентите, по антибиотска терапија нема промена, а по озонската терапија тој процент се намалува на 25.0%.

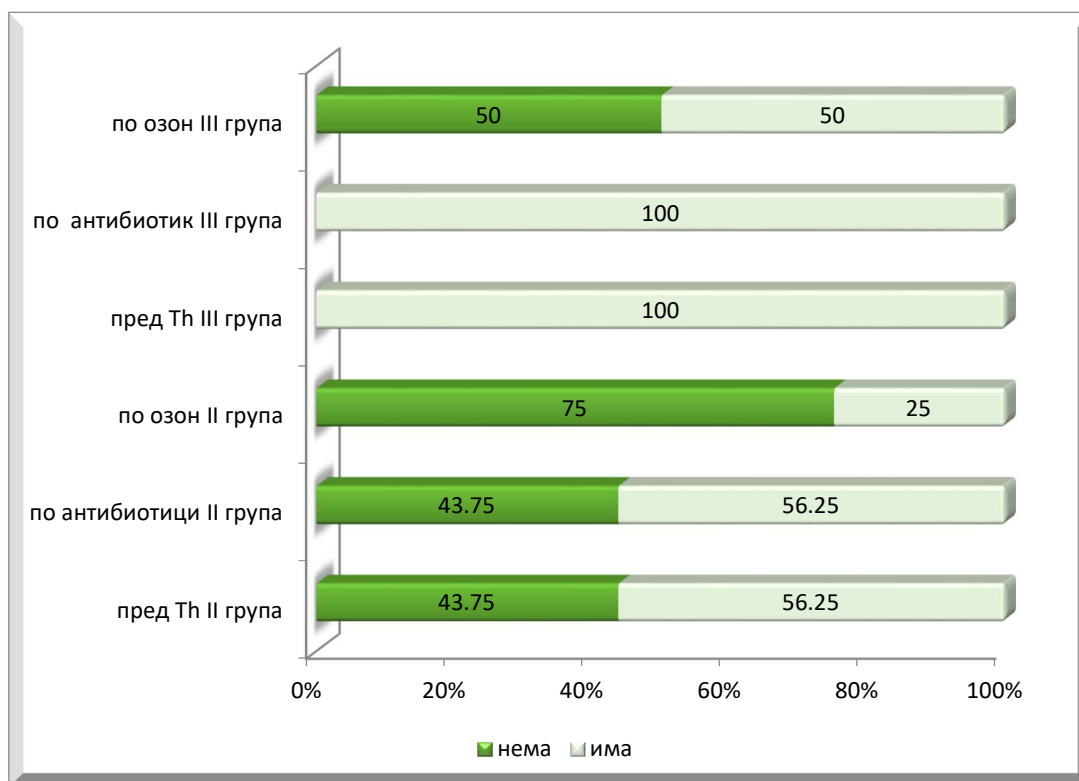
Пред терапија остеонекроза во втората група пациенти кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ се регистрира кај сите пациенти (100.0%), по антибиотска терапија нема промена, а по озонската терапија се намалува на 50.0% од пациентите.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на реиндигрирацијата на остеонекротата кај пациентите од втората група кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ пред терапија верзус по озон терапија за 55.5% (таб. 16и граф. 16).

Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на реигистрирацијата на остеонекрозата кај пациентите од третата група кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ помеѓу пред терапија и по озон терапија за 50.0%.

пред терапија/група	II група		III група	
	број	%	број	%
Нема остеонекроза	7	43.75	0	
Има остеонекроза	9	56.25	26	100.0
вкупно	16	100.0	26	100.0
по антибиотска /група	II		III	
	број	%	број	%
Нема остеонекроза	7	43.75	0	
Има остеонекроза	9	56.25	26	100.0
по озонска/група	II		III	
	број	%	број	%
Нема остеонекроза	12	75.0	13	50.0
Има остеонекроза	4	25.0	13	50.0

Табела бр. 16. Приказ на експонирана коска кај пациентите од втората група

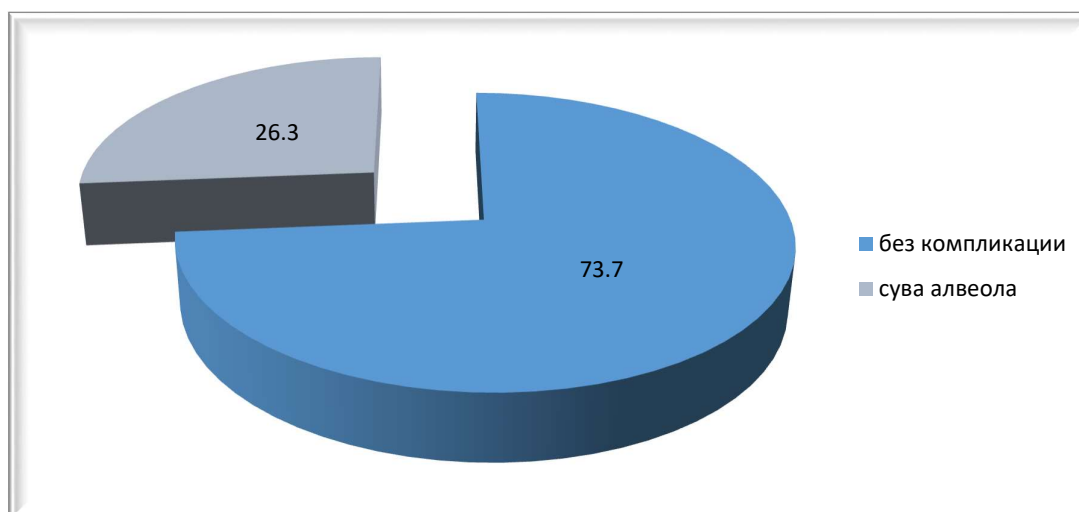


Графикон бр. 16. Приказ на експонирана коска кај пациентите од втората и третата група

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб, епителизирање на рана без компликации се регистрира кај 73.7%, а сува алвеола се регистрира кај 26.3% од испитаниците. Процентуалната разлика е статистички сигнификантна за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0035$) (таб. 17 и граф.17).

епителизирање на рана	број	%
без компликации	14	73.7
сува алвеола	5	26.3
вкупно	19	100.0

Табела бр. 17. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од првата група



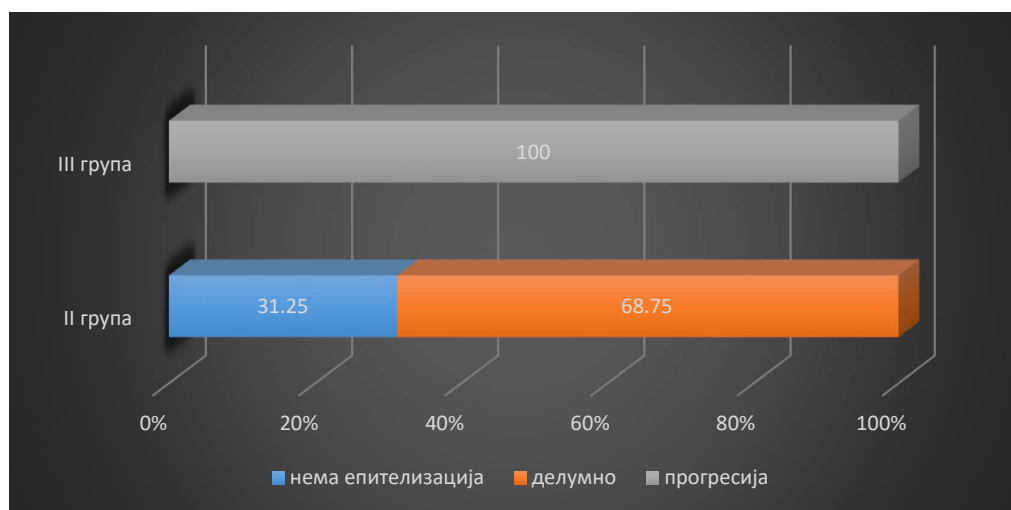
Графикон бр. 17. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од првата група

зараснување/група пред терапија	II група		III група	
	број	%	број	%
Нема епителизација	5	31.25	0	
Делумно епителизирање	11	68.75	0	
прогресија			26	100.0
по антибиотска терапија				
Комплетно епителизирање	0		1	3.8
Делумно епителизирање	13	81.25	6	23.1
Одржување на кл. стадиум	2	12.5	10	38.5
Прогресија на болеста	1	6.25	9	34.6
по озонска терапија				
Комплетно епителизирање	10	62.5	11	42.3
Делумно епителизирање	5	31.25	5	19.2
Одржување на кл. стадиум	0		6	23.1
Прогресија на болеста	1	6.25	4	15.4

Табела бр .18. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од втора и трета група пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ епителизирање на рана кај пациентите *пред терапија* се регистрира отсуство на епителизација на рана кај 31.25%, а делумно епителизирање кај 68,75% од испитаниците.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ, во однос на клиничкиот параметар епителизирање на рана *пред терапија* кај сите пациенти се регистрира прогресија на стадиум на болеста-100.0%,(таб 18. и граф. 18a).



Графикон бр. 18 а. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од втора и трета група *пред терапија*

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ во однос на клиничкиот параметар епителизирање на рана кај пациентите *по антибиотска терапија* се регистрира делумно зараснување на рана кај 81.25% , кај 12.5% од испитаниците се регистрира одржување на стадиум на болеста и прогресија на стадиум на болеста се забележува кај 6.25% .

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ во однос на клиничкиот параметар епителизирање на рана *по антибиотска терапија* се регистрира комплетно зараснување на раната кај 3,8% од пациентите, делумно зараснување кај 23.1% , кај 38.5% има одржување

на стадиум на болеста и прогресија на стадиум на болеста се забележува кај 34.6% од нив. (таб. 18 и граф. 18б).

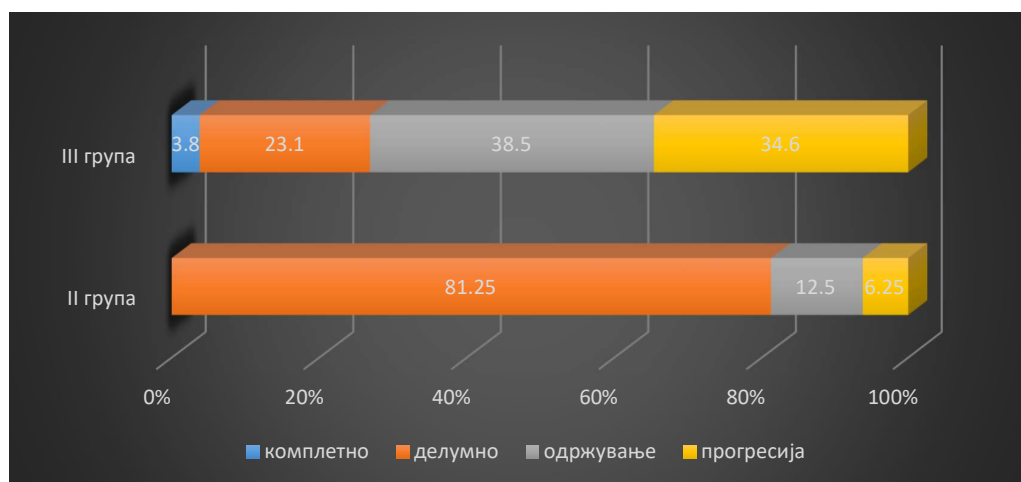


График 18 б. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од втора и трета група по терапија со антибиотици

Во втората група испитаници кои се во О/І клинички стадиум на BRONJ во однос на клиничкиот параметар епителизирање на рана кај пациентите по озонска терапија се регистрира комплетно зараснување на рана кај 62.5%, делумно зараснување има кај 31.25% , и прогресија на стадиум на болеста се забележува кај 6.25% од испитаниците.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ во однос на клиничкиот параметар епителизирање на рана по озонска терапија комплетно зараснување на рана се регистрира кај 42.3% од пациентите, делумно зараснување се забележа кај 19.2% , кај 23.1% има одржување на стадиум на болеста и прогресија на стадиум на болеста се регистрира кај 15.4% (таб. 18 и граф. 18в).

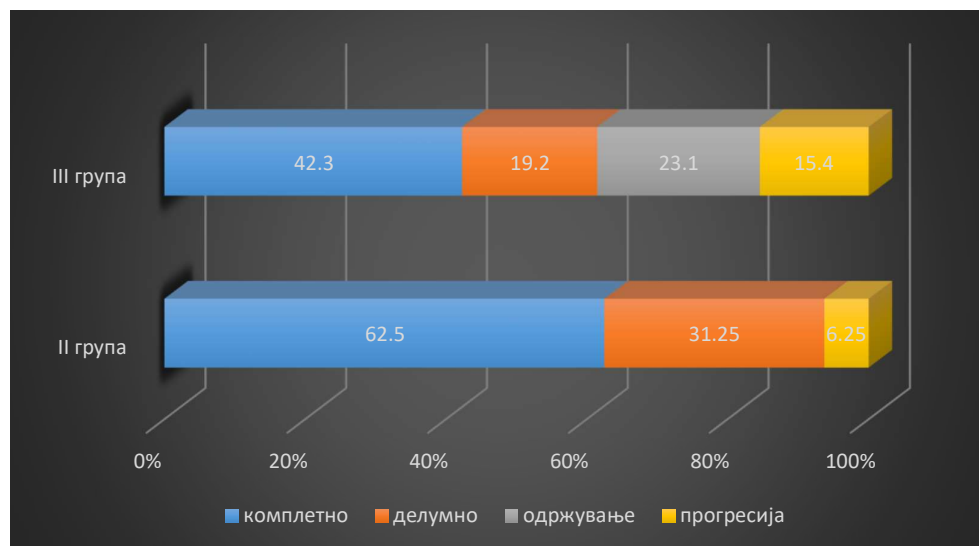


График 18 в. Приказ на епителизирање на рана кај пациентите од втора и трета група по озонска терапија

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на комплетно епителизирање на рана кај пациенти во втората група испитаници кои се во О/І клинички стадиум на BRONJ по озонска терапија за 23.3%.

Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на прогресија на стадиум на болеста на рана во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ помеѓу параметрите пред терапија и по озонска терапија за 84.6%.

6.3.Резултати од анализата на микробиолошките брисови во предел на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците (орален биофилм), како и од регијата околу забот кој се припрема за екстракција кај пациенти ко примале или примаат бисфосфонатна терапија

Од микробиолошките испитувања на оралниот биофилм во предел на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците во сите три групи се добија следните резултати:

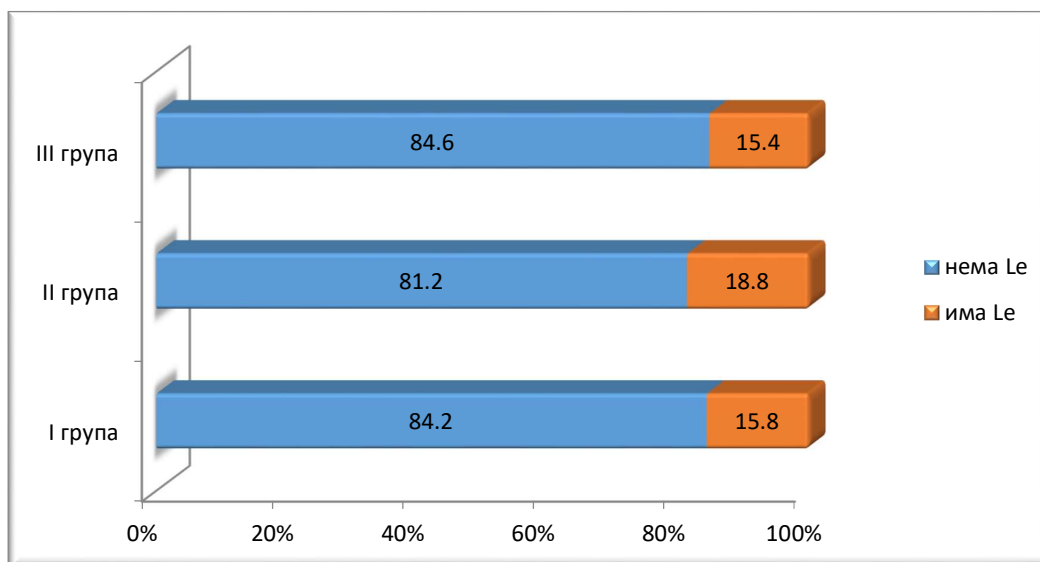
наод на леукоцити/група пред терапија	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
нема	16	84.2	13	81.2	22	84.6
има	3	15.8	3	18.8	4	15.4
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија						
нема	14	73.7	13	81.2	25	96.2
има	5	26.3	3	18.8	1	3.8
по озонска терапија						
нема	19	100.0	16	100.0	26	100.0
има	0		0		0	

Табела бр. 19. Приказ на наод на леукоцити кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб *пред терапија* не се регистрираат леукоцити кај 84.2%, а се регистрираат кај 15.8% од испитаниците.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ *пред терапија*, леукоцити не се регистрираат кај 81.2%, а се регистрираат кај 18.8% на испитаниците.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ *пред терапија* леукоцити не се регистрираат кај 84.6%, а се регистрираат кај 15.4% од испитаниците (таб.19 и граф.19а).

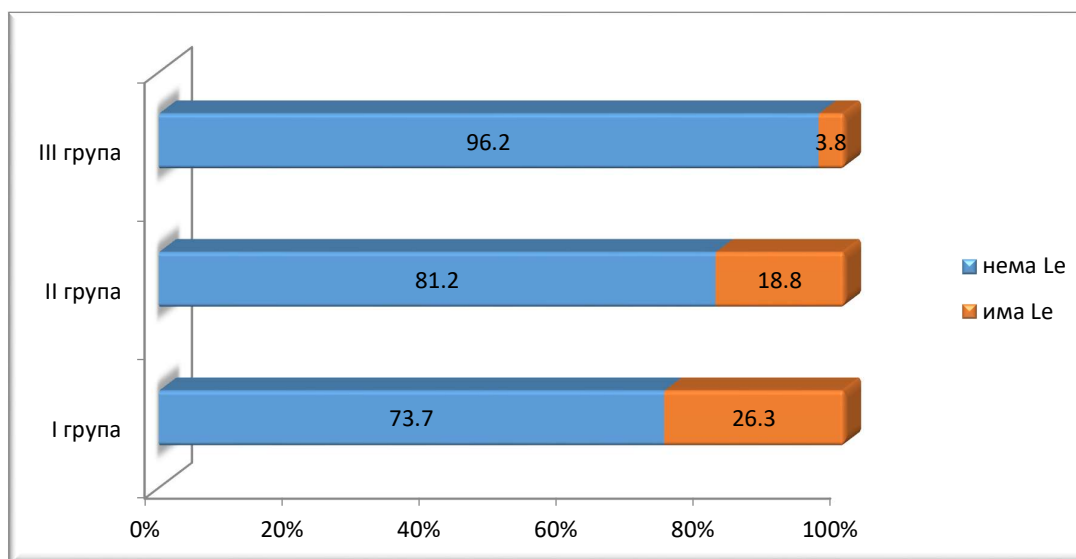


Графикон бр. 19а. Приказ на наод на леукоцити кај пациентите од трите групи пред терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб *по после примена на антибиотска терапија* леукоцити не се регистрираат кај 73.7%, а се регистрираат кај 26.3% од испитуваните пациенти.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ *по антибиотска терапија* леукоцити не се регистрираат кај 81.2% од пациентите, а се регистрираат кај 18.8%, што останува исто како и пред терапијата- непроменето.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ *по антибиотска терапија* леукоцити не се регистрираат кај 96.2%, а се регистрираат кај 3.8% од пациентите (таб.19 и граф. 19б).



Графикон бр. 19б. Приказ на наод на леукоцити кај пациентите од трите групи по терапија со антибиотици

По озонската терапија леукоцити не се регистрираат ниту во една од трите групи (таб19).

Според индексот на динамика се регистрира темпо на опаѓање на регистрација на леукоцити во сите три групи помеѓу параметрите пред терапија и по озонска терапија за 18.7% за првата група, за 23.1% за втората група и за 18,2% за третата група.

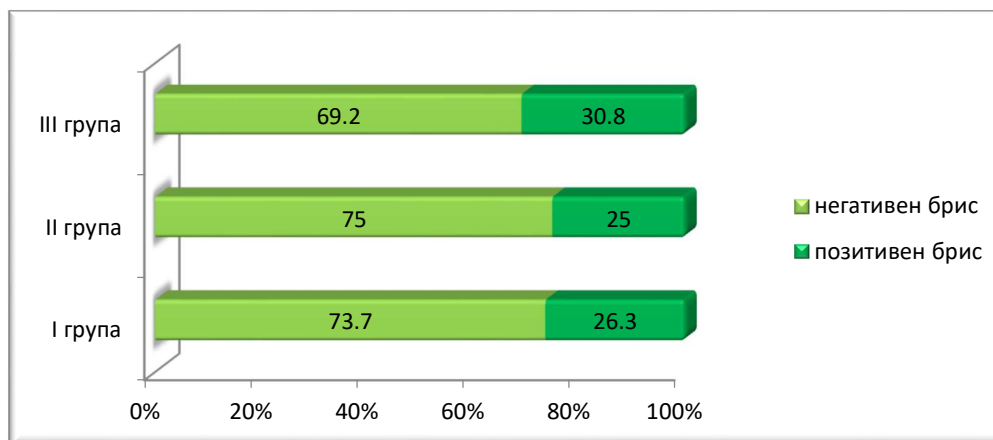
наод од брис на грам+/група пред терапија	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
негативен	14	73.7	12	75.0	18	69.2
позитивен	5	26.3	4	25.0	8	30.8
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија						
негативен	18	94.7	13	81.25	21	80.8
позитивен	1	5.3	3	18.75	5	19.2
по озонска терапија						
негативен	19	100.0	16	100.0	26	100.0
позитивен	0		0		0	

Табела бр. 20. Приказ на наод од брис на грам+ бактерии кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб *пред терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 73.7% од пациентите, а позитивен кај 26.3%.

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ *пред терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 75.0% од пациентите, а позитивен кај 25.0%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ *пред терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 69.2% од пациентите, а позитивен кај 30.8% (таб.20 и граф. 20а).



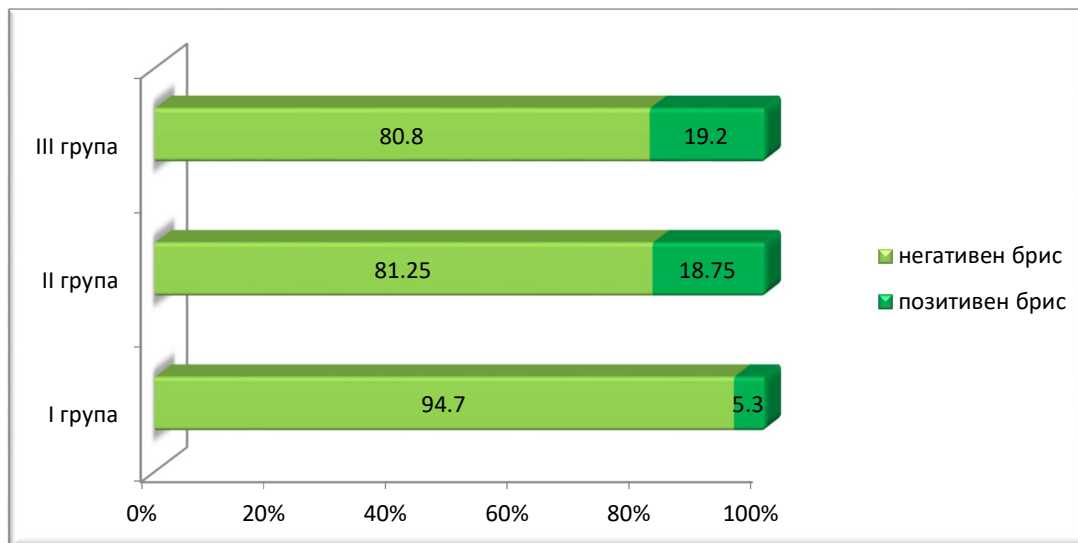
Графикон бр.20а. Приказ на наод од брис на грам+ бактерии кај пациентите од трите групи пред терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб *по антибиотска терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 94.7% испитаници, а позитивен кај 5.3%.

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ *по антибиотска терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 81.25% од пациентите, а позитивен кај 18.75%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ *по антибиотска терапија* наодот од брис на грам+ бактерии е негативен кај 80.8% од испитуваните пациенти, а позитивен кај 19.2% (таб.20 и граф. 20б).

По озонската терапија наодот од брис на грам+ бактерии во сите три групи е негативен (таб. 20).



Графикон бр. 20б. Приказ на наод од брис на грам+ бактерии кај пациентите од трите групи по терапија со антибиотици

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на грам+ бактерии во сите три групи помеѓу, пред терапија и по озонска терапија за 26.3% за првата група, за 33.3% за втората група и за 30.8% за третата група.

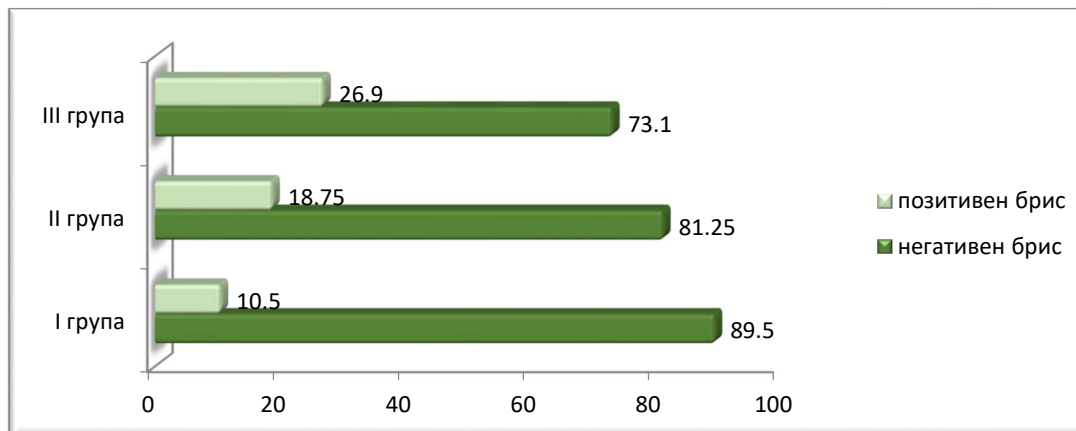
наод од брис на грам-/група пред терапија	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
негативен	17	89.5	13	81.25	19	73.1
позитивен	2	10.5	3	18.75	7	26.9
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија						
негативен	19	100.0	13	81.25	20	76.9
позитивен			3	18.75	6	23.1
по озонска терапија						
негативен	19	100.0	15	93.75	23	88.5
позитивен	0		1	6.25	3	11.5

Табела бр. 21. Приказ на наод од брис на грам- бактерии кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб *пред терапија* наодот од брис на грам- бактерии е негативен кај 89.5% од пациентите, а позитивен кај 10.5%.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ *пред терапија* наодот од брис на грам- бактерии е негативен кај 81.25% од испитаниците, а позитивен кај 18.75%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ *пред терапија* наодот од брис на грам- бактерии е негативен кај 73.1% од пациентите, а позитивен кај 26.9% (таб.21 и граф. 21a).

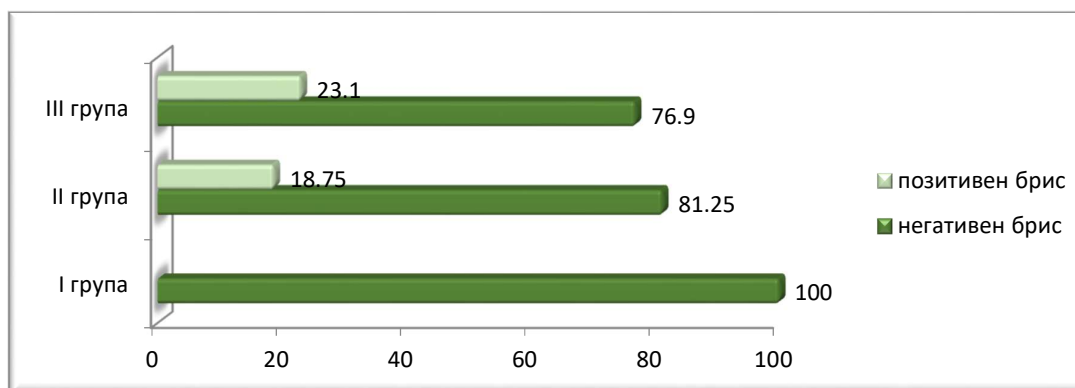


Графикон бр. 21a. Приказ на наод од брис на грам- бактерии кај пациентите од трите групи пред терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб наодот од брис на грам- бактерии *по антибиотска терапија* е негативен кај сите пациенти.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на грам- бактерии *по антибиотска терапија* не се менува останува негативен кај 81.25%, а позитивен кај 18.75% од испитаниците.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на грам- бактерии *по антибиотска терапија* е негативен кај 76.9% од пациентите, а позитивен кај 23.1% (таб.21 и граф. 21б).



Графикон 21 б. Приказ на наод од брис на грам- бактерии кај пациентите од трите групи по терапија со антибиотици

По озонската терапија наодот од брис на грам- бактерии во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб е негативен кај сите пациенти.

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на грам- бактерии *по озонска терапија* негативен е кај 93.75% од пациентите, а позитивен кај 6.25%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на грам- бактерии после *озонска терапија* е негативен кај 88.5% од испитаниците, а позитивен кај 11.5% (таб.21 и граф.21в).

Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на грам- бактерии во сите три групи помеѓу пред терапија и по озонска терапија за 11.8% за првата група, за 15.4% за втората група и за 21.1% за третата група испитаници.

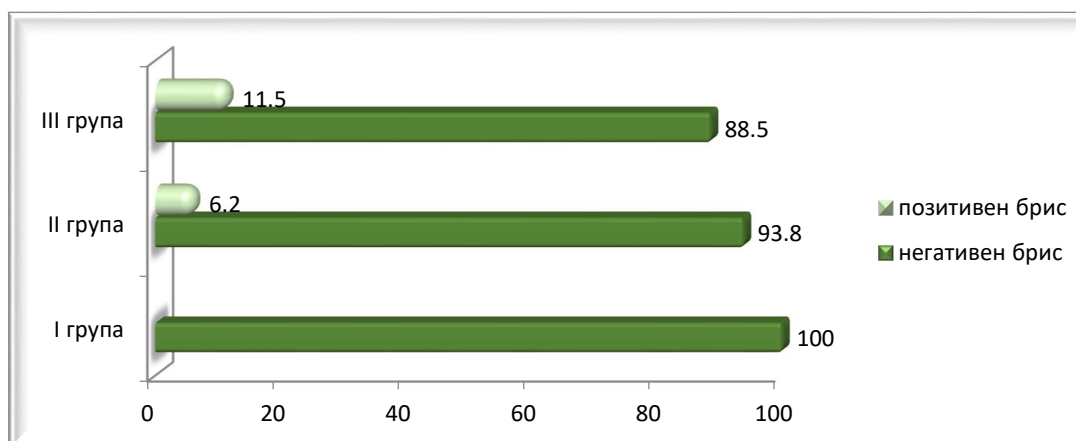


График 21в. Приказ на наод од брис на грам- бактерии кај пациентите од трите групи по терапија со озон

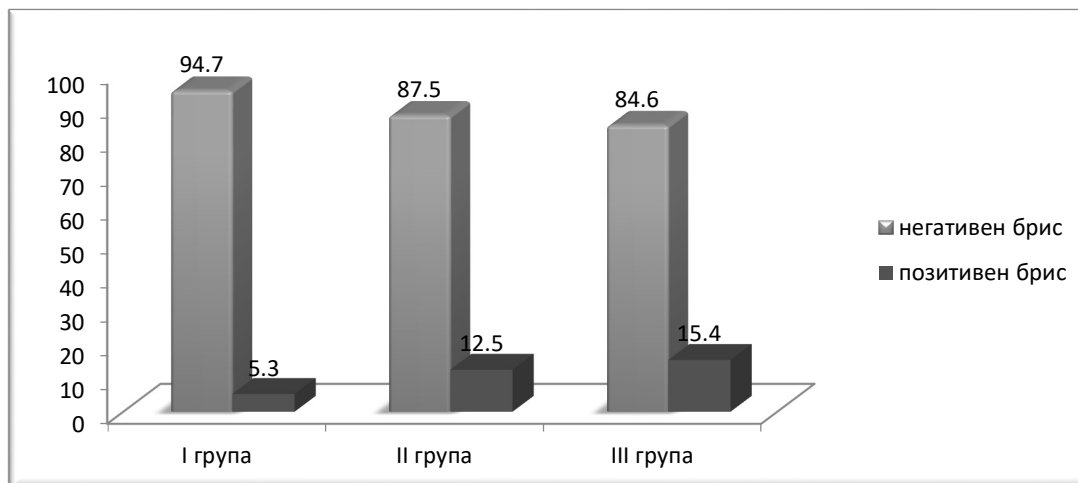
наод од брис /група пред терапија	I група		II група		III група	
	број	%	број	%	број	%
негативен	18	94.7	14	87.5	22	84.6
позитивен	1	5.3	2	12.5	4	15.4
вкупно	19	100.0	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија						
негативен	16	84.2	14	87.5	21	80.8
позитивен	3	15.8	2	12.5	5	19.2
по озонска терапија						
негативен	19	100.0	16	100.0	26	100.0
позитивен	0		0		0	

Табела бр. 22. Приказ на наод од брис на Candida кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб, наодот од брис на Candida *пред терапија* е позитивен кај еден пациент-5.3%.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на Candida *пред терапија* е позитивен кај двајца пациенти - 12.5%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на *Candida* *пред терапија* е позитивен кај четири пациенти-15.4% (таб.22 и граф. 22а).

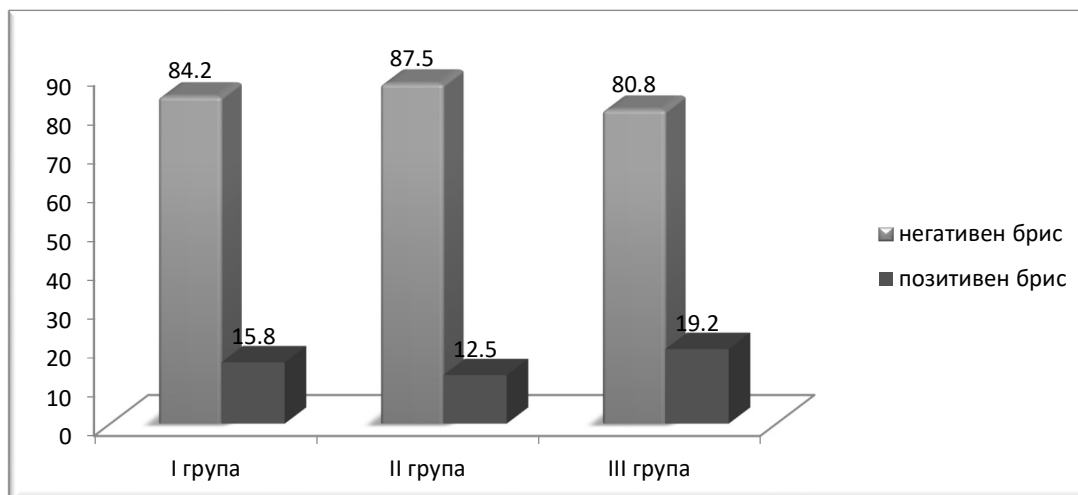


Графикон бр. 22а. Приказ на наод од брис на *Candida* кај пациентите од трите групи пред терапија

Во првата група испитаници кои примаат или примале бисфосфонатна терапија и се под ризик за појава на BRONJ, а каде се екстрахираше заб наодот од брис за *Candida* *по антибиотска терапија* се зголемува и е позитивен кај 5 пациенти-19.2%.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум на BRONJ наодот од брис за *Candida* *по антибиотска терапија* се зголемува и е позитивен кај тројца пациенти-15.8%.

Во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ наодот од брис за *Candida* *по антибиотска терапија* е позитивен кај двајца пациенти- 12.5% (таб. 22 и граф. 22б).



Графикон бр. 22б. Приказ на наод од брис на *Candida* кај пациентите од трите групи по терапија со антибиотици

По озонската терапија наодот од брис на *Candida* во сите три групи негативен кај сите пациенти (таб.22).

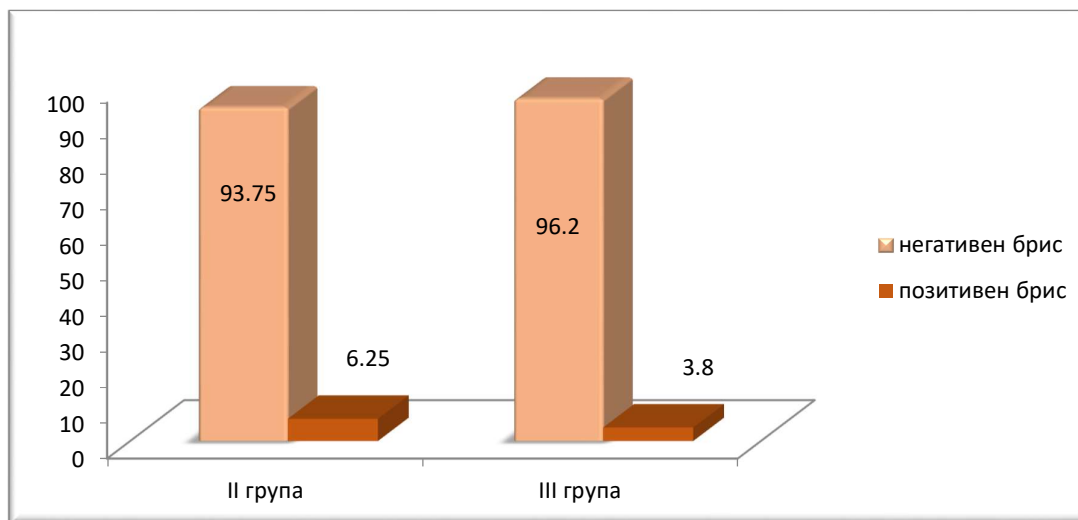
Според индексот на динамика се регистрира темпо на пораст на негативен брис на *Candida* во сите три групи помеѓу пред терапија и по озонска терапија за 5.6% првата група, за 14.3% за втората група и за 18.2% за испитаниците во третата група.

Во втората група испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на *Actinomyces* *пред терапија* е позитивен кај еден пациенти - 6.25% и во третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ наодот од брис на *Actinomyces* *пред терапија* е позитивен кај еден пациент-3.8% (таб.23 и граф. 23).

Во втората испитаници кои се во 0/I клинички стадиум на BRONJ и третата група наодот од брис на *Actinomyces* *по антибиотска и по озонска терапија* е негативен кај сите пациенти (таб. 23).

наод од брис / пред терапија/ група	II група		III група	
	број	%	број	%
негативен	15	93.75	25	96.2
позитивен	1	6.25	1	3.8
вкупно	16	100.0	26	100.0
по антибиотска терапија				
негативен	16	100.0	26	100.0
позитивен	0		0	
по озонска терапија				
негативен	16	100.0	26	100.0
позитивен	0		0	

Табела бр. 23. Приказ на наод од брис на *Actinomyces* кај пациентите од трите групи пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија

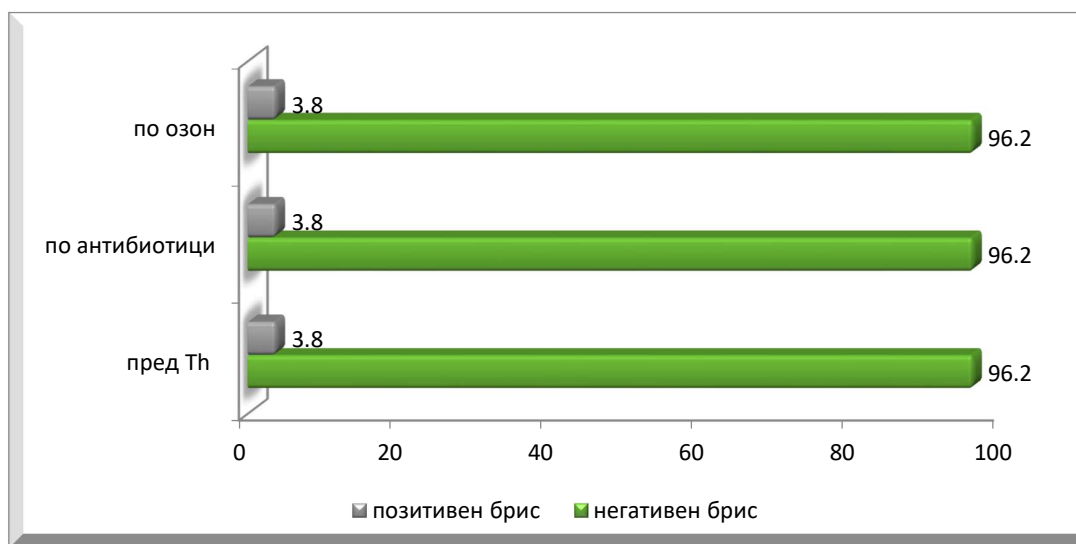


Графикон бр. 23. Приказ на наод од брис на *Actinomyces* кај пациентите од втората и третата група пред терапија

Пред терапијата, после терапија со антибиотици и по терапијата со озон, наод од брис на анаероби кај пациентите од третата група испитаници кои се во II и III клинички стадиум на BRONJ е позитивен само кај еден пациент-3.8%, а е негативен кај 25 пациенти-96.2% (таб. и граф. 24).

III група/брис на анаероби/терапија	пред		по антибиотска		по озон	
	број	%	број	%	број	%
негативен	25	96.2	25	96.2	25	96.2
позитивен	1	3.8	1	3.8	1	3.8
вкупно	26	100.0	16	100.0	16	100.0

Табела бр. 24. Приказ на наод од брис на анаероби кај пациентите од третата група



Графикон бр. 24. Приказ на наод од брис на анаероби кај пациентите од третата група

Од вкупно 19 пациенти (N=19) од првата група- пациенти под ризик за развој на бисфосфонатна остеонекроза (пациенти кај кои се екстрахира заб и се или биле под терапија на бисфосфонати), наод на Le има кај 3 пациенти (15.78%). Од пациентите со позитивен микробиолошки наод на брис кај 5 случаи (26.3%) изолирани се Gr+ коки- *Streptococcus β hemolyticus*, а кај 2 пациенти (10.53%) изолирани се Gr- bacilli- *Pseudomonas* и *Enterobacter cloacae*, а кај 1 пациент (5,3%) се изолираше *Candida albicans*. После употребата на антибиотик кај истите пациенти (N=19) знаците на инфекција се уште присутни. Кај 3 пациенти (15.78%) има сеуште знаци на инфекција (наод на Le), кај 6 пациент (31.6%) имаше позитивен микробиолошки наод (присуство на

Gr+ коки), 2 (10.53%) пациенти имаа присуство на G- баци, како и присуство на *Candida albicans* кај 1 пациенти 5.3%). После примена на озон терапија кај сите пациенти (N=19) нема присуство на инфекција. (Табела 25 и График 25).

Реден бр.	Наод Ле	Микробиолошки брис			Наод Ле	Микробиолошки брис			Наод Ле	Микробиолошки брис		
		Gr+ коки <i>Streptococcus β hemolyticus</i>	Gr- баци <i>Pseudomonas Enterobacter cloacae E.colli</i>	<i>Candida albicans</i>		Gr+ коки <i>Streptococcus β hemolyticus Enterococcus</i>	Gr- баци <i>Pseudomonas Enterobacter cloacae E.colli</i>	<i>Candida albicans</i>		Gr+ коки <i>Streptococcus β hemolyticus</i>	Gr- баци <i>Pseudomonas Enterobacter cloacae E.colli</i>	<i>Candida albicans</i>
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
5	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
6	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
8	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
9	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
13	-	+	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-
14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вк 19	3	5	2	1	3	6	2	1	-	-	-	-

Табела 25 . Преглед за ефикасноста на антибиотска терапија споредено со озон терапија I група пациенти под ризик за развој на бисфосфонатна остеонекроза (пациенти кај кои се екстрахира заб и се или биле под терапија на бисфосфонати)

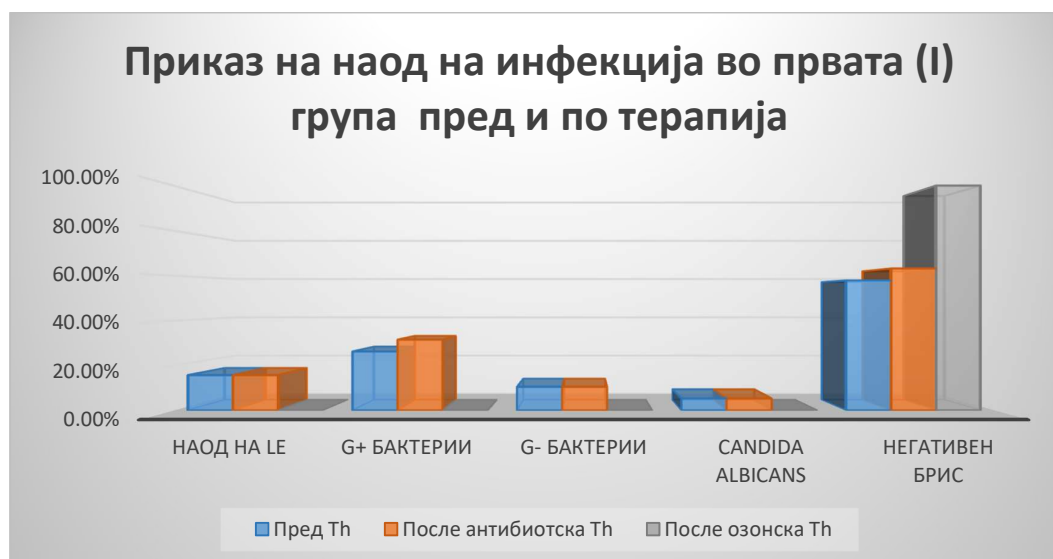


График 25. Приказ на присуство на инфекција околу забот кој треба да се екстрахира кај пациенти под ризик за развој на бисфосфонатна остеонекроза после антибиотска и озонска терапија

Од вкупно 16 пациенти (N=16) од втората група (O/I клинички стадиум) на бисфосфонатна остеонекроза на вилиците, знаци на инфекција (наод на Le) се јави кај 3 пациенти (18,8%). Од пациентите со знаци на инфекција (+ микробиолошки наод) кај 4 случаи (25%) изолирани се Gr+ коки-*Streptococcus β hemoliticus*, а кај 3 пациенти (18.8%) изолирани се Gr- bacilli-*Pseudomonas*, *Enterobacter cloacae*, *esherihia colli*, кај 2 пациенти (12.5%) се изолираше *Candida albicans*, а кај 1 пациент (6.25%) изолиран е *actinomyces spp.* После употребата на антибиотик кај истите пациенти (N=16) знаците на инфекција се уште присутни. Кај 3 пациенти (18.8%) има сеуште знаци на инфекција (наод на Le), кај 8 пациенти (50%) имаше + микробиолошки наод (присуство на Gr+ коки, Gr-баци) како и присуство на *Candida albicans* кај 2 пациенти (12.5%). После примена на озон терапија кај 15 пациенти (93.8%) нема присуство на инфекција, а кај 1 пациент (6.25%) е изолирана инфекција од Gr- бацили (*esherihia colli*). (Табела 26 и График 26)

Реден број			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
Микробиолошки брис	I брис Пред антибиотска Th	Наод на Le	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
		G+ коки Streptococcus B hemoliticus	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	+	-	-
		G- коки Pseudomonas Enterobacter cloacae E. colli	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
		Candida spp.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
		Actinomyces	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Микробиолошки брис	II брис После антибиотска Th, пред озонска Th	Наод на Le	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
		G+ коки Streptococcus B hemoliticus	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-
		G- коки Pseudomonas Enterobacter cloacae E. colli	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-
		Candida spp.	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
		Actinomyces	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Микробиолошки брис	III брис после озонска Th	Наод на Le	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		G+ коки Streptococcus B hemoliticus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		G- коки Pseudomonas Enterobacter cloacae E. colli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
		Candida spp.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
		Actinomyces	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Табела 26 . Преглед за ефикасноста на антибиотска терапија споредено со озон терапија II група пациенти (о/І клинички стадиум)



График 26. Приказ на присуство на инфекција во предел на бисфосфонатна остеонекроза кај пациенти во O/I клинички стадиум после антибиотска и озонска терапија

Од вкупно 26 пациенти (N=26) во третата група (II/III клинички стадиум) на бисфосфонатна остеонекроза на вилиците, знаци на инфекција (наод на Le) се јави кај 5 пациенти (16%). Од пациентите со знаци на инфекција (+ микробиолошки наод) кај 8 случаи (32%) изолирани се Gr+ коки-*Streptococcus* β hemoliticus и *Enterococcus*, а кај 7 пациенти (28%) изолирани се Gr- bacilli- *Pseudomonas*, *Enterobacter cloacae*, *esherihia colli* и *klebsiella*, кај 4 пациенти (16%) се изолираше *Candida albicans*, кај 1 пациент (4%) изолиран е *actinomyces spp.*, а кај 1 пациент (4%) е изолиран факултативен анаероб (*citrobacter freudi*). После употребата на антибиотик кај истите пациенти (N=26) знаците на инфекција беа сеуште присутни. Кај 2-ца пациенти (8%) има сеуште знаци на инфекција (наод на Le), кај 11 пациенти (44%) имаше + микробиолошки наод (присуство на Gr+ коки, Gr-баци) како и присуство на *Candida albicans* кај 5 пациенти (20%), кај 1 пациент (4%) е изолирана факултативна анаероба од тип *Citrobacter freudi*. Само кај 7 пациенти немаше позитивен наод на микробиолошкиот брис. После примена на озон терапија кај 22 пациенти (84%) нема присуство на инфекција, а кај 3 пациенти (12%) е изолирана инфекција од Gr- баци (*esherihia colli*, *klebsiella*), а кај 1 пациент (4%) е изолирана факултативна анаероба (*Stenotrophomonas maltophilia*) (Табела 27 и График 27).

Реден број пациент	Наод на Le		Микробиолошки брис					Микробиолошки брис				
			I брис		II брис			III брис		озон		
	Пред антибиотска терапија		Gr+ коки	Gr- баци	Gr+ коки	Gr- баци	Анаероби и Факу	Gr+ коки	Gr- баци	Candida albicans	Actinomyces	Анаероби и Факу
1	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	+	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
8	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	-	-
9	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
10	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
11	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
13	+	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
14	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+
16	-	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
17	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19	-	-	+	+	-	+	-	-	+	-	-	-
20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21	+	-	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-
22	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-
23	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
26	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Вк	4	8	7	4	1	1	1	5	6	5	0	1
N=26	4	8	7	4	1	1	1	5	6	5	0	1

Табела 27 . Преглед за ефикасноста на антибиотска терапија споредено со озон терапија III група-пациенти (II/III клинички стадиум)

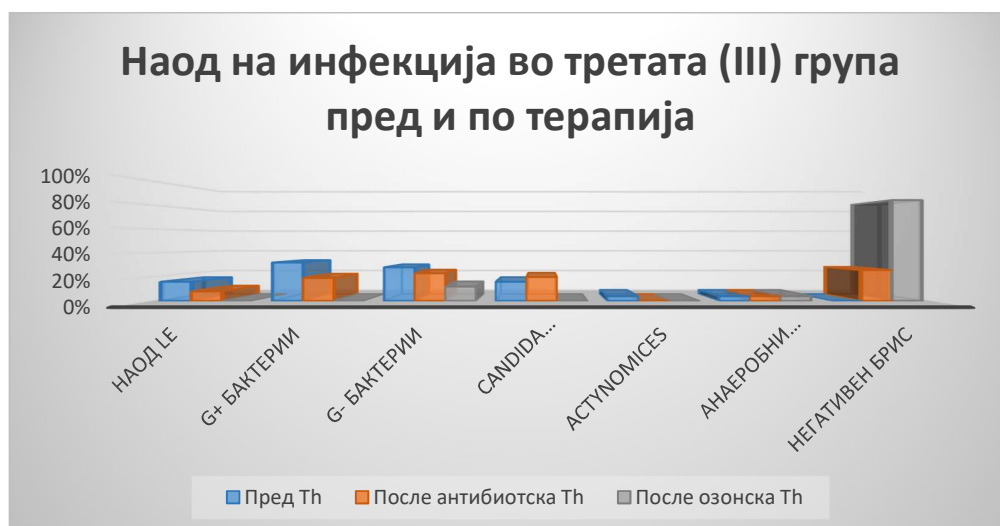


График 27. Приказ на присуство на инфекција во предел на остеонекротично ткиво кај пациенти во II/III клинички стадиум после антибиотска и озонска терапија

6.4.Резултати од анализа на клинички стадиум на болест и мигрирање на пациентите од еден во друг клинички стадиум на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците

Врз основа на клиничките параметри се оформува клинички стадиум на болест на пациентите. Наша цел беше по примена на протоколот за терапија да утврдиме дали имаме подобрување на клиничкиот стадиум на болеста и мигрирање на пациенти од потежок стадиум на болеста кон полесен стадиум или потполно излекување, како и евентуална можност за прогресија на заболувањето.

Во втората група на испитаници кои се во O/I клинички стадиум *пред почеток на терапијата* се регистрираат 16 пациенти во прв (I) клинички стадиум (stage) (таб.28 и граф.28a).

По антибиотската терапија во втората група се регистрираат 12 (75.0%) пациенти во прв O/I клинички стадиум (stage) и 4 пациенти (25.0%) во втор клинички стадиум (stage) (таб.28 и граф.28б).

По озонската терапија во втората група за прв пат се регистрираат 10 пациенти (62.5%) со комплетно зараснување на раната, во O/I клинички стадиум (stage) се 4 пациенти (25.0%) и 2 пациенти (12.5%) се во втор (II) клинички стадиум (stage). Процентуалната разлика помеѓу комплетно

зараснување на раната верзус О/І и втор (II) клинички стадиум после озонска терапија е статистички сигнификанта за $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0325$, $p = 0.0035$) (таб.28 и граф.28в).

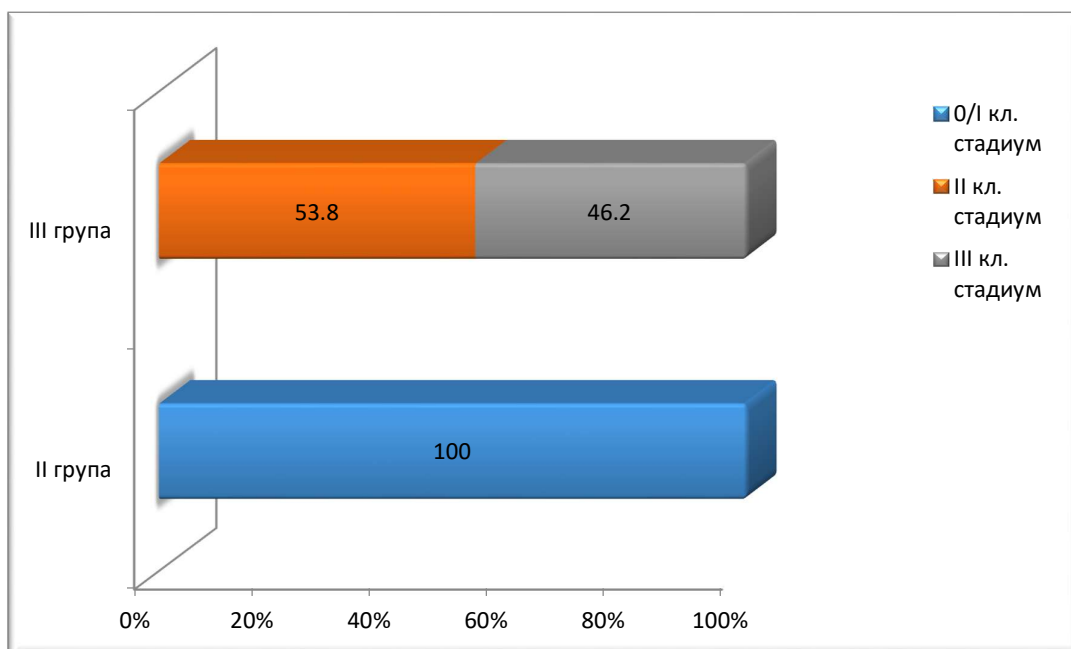
Во третата група *пред терапијата* се регистрираат 14 пациенти (53.8%) во втор (II) клинички стадиум.(stage) и 12.пациенти (46.2%) во трет (III) клинички стадиум.(stage) (таб. 28 и граф. 28а).

По *антибиотската терапија* во третата група се регистрираат 3 пациенти (11.5%) во О/І клинички стадиум (stage), 15 пациенти (25.0%) во втор (II) клинички стадиум.(stage) и 8 пациенти (30.8%) во трет (III) клинички стадиум (таб.28 и граф. 28б).

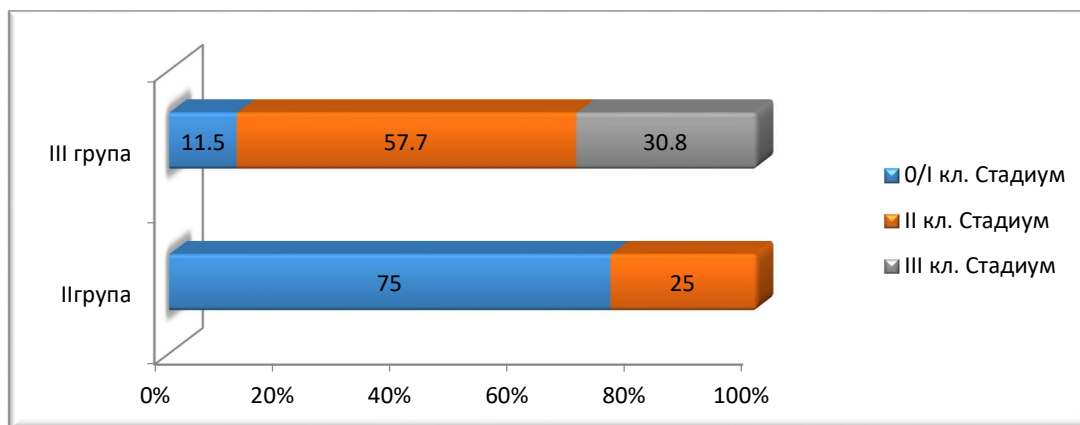
По *озонската терапија* половина од пациентите -13 (50.0%) се со комплетно зараснување на раната кое се регистрира за првпат, во О/І клинички стадиум (stage) се регистрираат 7 пациенти (26.9%), 2 пациенти (7.7%) се во втор (II) клинички стадиум (stage) и 4 пациенти (15.4%) во трет (III) клинички стадиум (stage) (таб. 28 и граф. 28в).

Клинички стадиум пред терапија	II група		III група	
	број	%	број	%
комплетно зараснување на рана	0		0	
О/І клинички стадиум	16	100.0	0	
II клинички стадиум	0		14	53.8
III клинички стадиум	0		12	46.2
Клинички стадиум по антибиотска терапија	број		број	
	број	%	број	%
комплетно зараснување на рана	0		0	
О/І клинички стадиум	12	75.0	3	11.5
II клинички стадиум	4	25.0	15	57.7
III клинички стадиум	0		8	30.8
Клинички стадиум по озонска терапија	број		број	
	број	%	број	%
комплетно зараснување на рана	10	62.5	13	50.0
О/І клинички стадиум	4	25.0	7	26.9
II клинички стадиум	2	12.5	2	7.7
III клинички стадиум	0		4	15.4

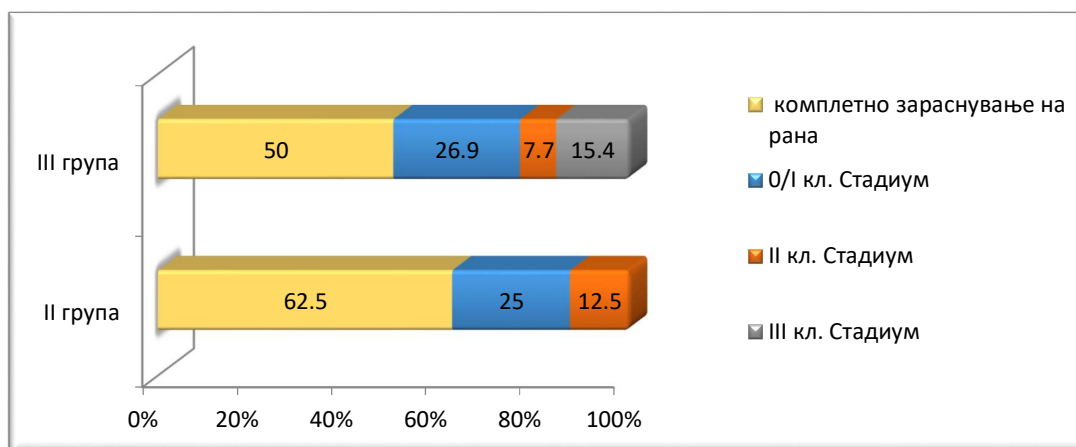
Табела бр. 28. Приказ на степените/ клинички стадиуми (stage) кај пациентите од втора и трета група пред терапија, по терапија со антибиотици и по озонска терапија



Графикон бр. 28а. Приказ на степените/клинички стадиуми (stage) кај пациентите од втора и трета група пред терапија



Графикон бр. 28б. Приказ на степените клинички стадиуми (stage) кај пациентите од втора и трета група по терапија со антибиотици



Графион бр. 28в. Приказ на степените/ клинички стадиуми (stage) кај пациентите од втора и трета група по озонска терапија

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и основното заболување не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност пред терапија во третата група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 7.89286, $p = .162240$) (таб. 29).

Од интерес ни беше да утврдиме дали видот на основното заболување влијае на позитивниот ефект на терапијата кој се манифестираше како подобрување на клиничкиот стадиум на болеста. Затоа направивме корелација помеѓу клиничкиот стадиум на болеста пред и после примената на антибиотска и озонска терапија кај пациенти во зависност од примарната болест.

основно заболување/ клинички стадиум-степен	0/I кл. стадиум	II кл. стадиум	III кл. стадиум
Ca mamme	1	3	3
Ca prostatae	7	1	5
Ca ren	0	1	2
остеопороза	6	2	0
multipen mieolm	1	6	2
non hodgkin	0	1	0
Ca matka	1	0	0
вкупно	16	14	12

Табела бр. 29. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу основното заболување и клиничкиот стадиум пред терапија во втора и третата група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и основното заболување не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по антибиотска терапија во втората група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 3.93651, $p = .414667$) (таб. 30).

основно заболување/ клинички стадиум степен	о/І кл. стадиум	ІІ кл. стадиум	вкупно
Ca mamme	0	1	1
Ca prostatae	5	2	7
остеопороза	5	1	6
multipen mieolm	1	0	1
hipopituitarizam	1	0	1
вкупно	12	4	16

Табела бр. 30. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу основното заболување и клиничкиот стадиум по антибиотска терапија во втора група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и основното заболување не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по озонската терапија во втората група за $p > 0.05$. (Pearson Chi-square: 11.9619, $p = .152912$) (таб. 31)

основно заболување/ клинички стадиум степен	Комплетно епителизирање на рана	о/І кл. стадиум	ІІ кл. стадиум	вкупно
Ca mamme	0	0	1	1
Ca prostatae	5	1	1	7
остеопороза	4	2	0	6
multipen mieolm	0	1	0	1
ca uteri	1	0	0	1
вкупно	10	4	2	16

Табела бр 31 Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу основното заболување и клиничкиот стадиум по озонска терапија во втора група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и основното заболување се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по антибиотска терапија во третата група за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 23.0389, $p = .010604$) (таб. 32).

основно заболување/ клинички стадиум степен	о/І кл. стадиум	ІІ кл. стадиум	ІІІ кл. стадиум	вкупно
Ca mamme	0	6	0	6
Ca prostatae	0	1	5	6
Ca ren	1	1	1	3
остеопороза	0	2	0	2
multipen mieolm	1	5	2	8
non hodgkin	1	0	0	1
вкупно	3	15	8	26

Табела бр. 32. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу основното заболување и клиничкиот стадиум по антибиотска терапија во третата група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и основното заболување се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по озонската терапија во трета група за $p < 0.05$ (Pearson Chi-square: 25.0476, $p = .049308$) (таб. 33.)

основно заболување/ клинички стадиум степен	Комплетно зараснување на рана	о/І кл. стадиум	ІІ кл. стадиум	ІІІ кл. стадиум	вкупно
Ca mamme	3	2	1	0	6
Ca prostatae	1	1	0	4	6
Ca ren	2	1	0	0	3
остеопороза	0	1	1	0	2
multipen mieolm	6	2	0	0	8
non hodgkin	1	0	0	0	1
вкупно	13	7	2	4	26

Табела бр. 33. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу основното заболување и клиничкиот стадиум по озонска терапија во третата група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и бисфосфонатот кој е земен не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност пред терапија во трета група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 4.92290, $p = .177530$) (таб. 34.)

бисфосфонат/клинички стадиум степен	II кл. стадиум	III кл. стадиум	вкупно
alendronate	0	1	1
bonviva	3	0	3
zolendronate	11	10	21
ibandronat	0	1	1
вкупно	14	12	26

Табела бр. 34. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу видот на бисфосфонат и клиничкиот стадиум пред терапија во третата група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и бисфосфонатот кој е земен не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по антибиотска терапија во втората група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 2.00000, $p = .572407$) (таб. 35.)

бисфосфонат/клинички стадиум	0/I кл. стадиум	II кл. стадиум	вкупно
alendronate	3	0	3
bonviva	3	1	4
zolendronate	5	3	8
ibandronat	1	0	1
вкупно	12	4	16

Табела бр. 35. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу видот на бисфосфонат и клиничкиот стадиум по антибиотска терапија во втората група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и бисфосфонатот кој е земен не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по антибиотска терапија во трета група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 5.30317, $p = .505557$) (таб. 36) .

бисфосфонат/клинички стадиум степен	О/І кл. стадиум	II кл. стадиум	III кл. стадиум	вкупно
alendronate	0	1	0	1
bonviva	1	2	0	3
zolendronate	2	12	7	21
ibandronat	0	0	1	1
вкупно	3	15	8	26

Табела бр. 36. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу видот на бисфосфонати и клиничкиот стадиум по антибиотска терапија во третата група

Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и бисфосфонатот кој е земен не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по озонска терапија во втора група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 2.86667, $p = .825386$) (таб. 37.)

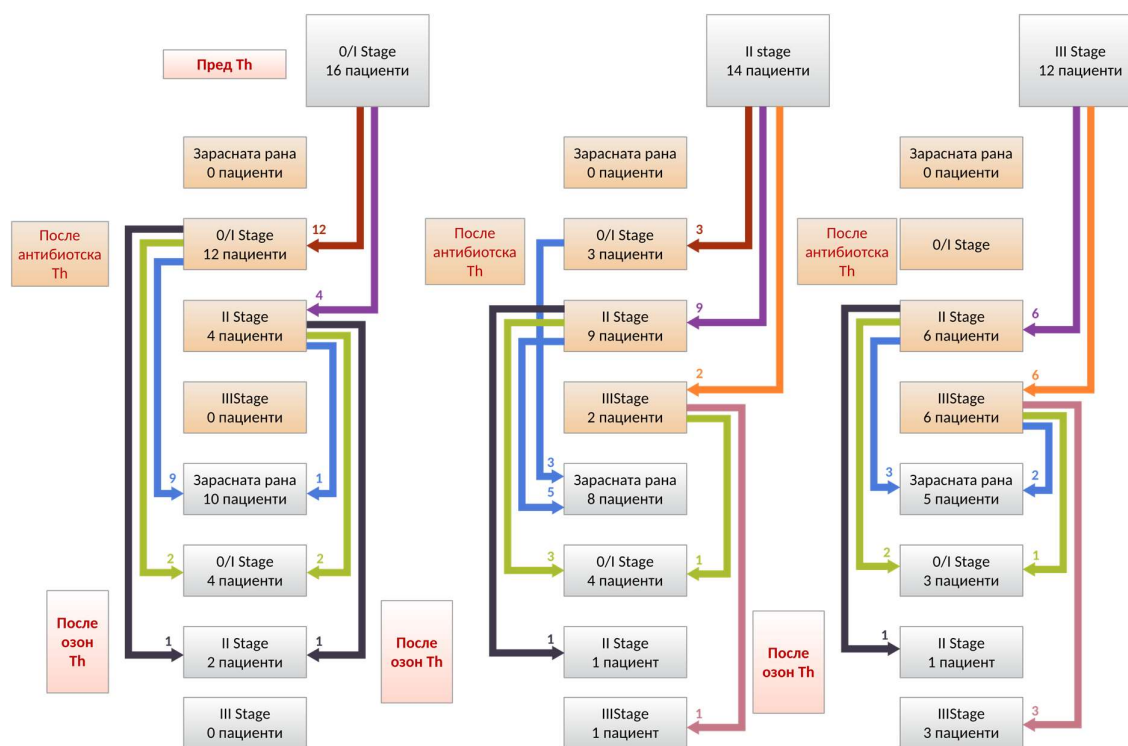
бисфосфонат/клинички стадиум	Комплетно зараснување на рана	О/І кл. стадиум	II кл. стадиум	вкупно
alendronate	2	1	0	3
bonviva	3	1	0	4
zolendronate	4	2	2	8
ibandronat	1	0	0	1
вкупно	10	4	2	16

Табела бр. 37. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу видот на бисфосфонати и клиничкиот стадиум по озонска терапија во втора група

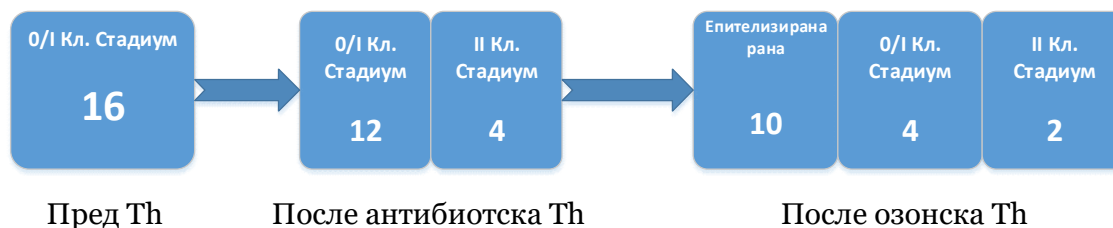
Помеѓу степенот на клиничкиот стадиум и бисфосфонатот кој е земен не се регистрира статистички сигнификантна поврзаност по озонска терапија во третата група за $p > 0.05$ (Pearson Chi-square: 10.0340, $p = .347739$) (таб. 38.)

бисфосфонат/ клинички стадиум	Комплртно зараснување на рана	0/I кл. стадиум	II кл. стадиум	III кл. стадиум	вкупно
alendronate	1	0	0	0	1
bonviva	1	1	1	0	3
zolendronate	11	6	1	3	21
ibandronat	0	0	0	1	1
вКУПНО	13	7	2	4	26

Табела бр. 38. Приказ на табелата на контингенција на зависност помеѓу видот на бисфосфонати и клиничкиот стадиум по озонска терапија во третата група



Дијаграм 1. Приказ на промена на клиничките стадиуми после антибиотска и озонска терапија



Дијаграм 2. Приказ на промена на клиничките стадиуми после антибиотска и озонска терапија кај II група на пациенти кои се во О/І клинички стадиум



Дијаграм 3. Приказ на промена на клиничките стадиуми после антибиотска и озонска терапија кај III група на пациенти кои се во II и III клинички стадиум

Во втората група пред терапијата се регистрирани 16 пациенти со О/І stage. После примената на антибиотската терапија 4 пациенти преоѓаат во II stage, а 12 пациенти остануваат во истиот Stage. После примена на озон терапија, од 12 пациенти кои се во О/І stage кај 8 (осум) има зараснување на раната, кај двајца останува истиот О/І stage, а кај 1 пациент има прогресија во II stage, додека кај 4 (четири) пациенти кои се во II stage кај 1 пациент има комплетно зараснување на раната, двајца пациенти се во О/І stage, а еден пациент останува во II stage. (Дијаграм 1 и 2)

Кај третата група пациенти кои се во II stage (клинички стадиум) пред терапијата се 14 пациенти. По примена на антибиотска терапија 3 (три) пациенти се во О/І stage, 9 (девет) пациенти се во истиот II stage, а 2 (два) пациенти се во III stage. После примената на озонската терапија кај 3 (три) пациенти кои се во О/І stage има зараснување на раната, кај 9 (девет) пациенти кои се во II stage има зараснување на раната кај 5 (пет) пациенти од нив, 3 (три)

пациенти од нив се во O/I stage и 1 (еден) пациент е II stage. Кај 2 (два) пациенти кои после антибиотска терапија се во III stage, 1 (еден) пациент е во O/I stage и 1 (еден) пациент е во III stage (Дијаграм 1 и 3).

Кај третата група пациенти кои се во III stage (клинички стадиум), пред терапијата се 12 пациенти. По примена на антибиотска терапија 6 (шест) пациенти се во II stage и 6 (шест) пациенти се во III stage. После примената на озонска терапија 6 (шест) пациенти од II stage, кај 3 (три) пациенти има зараснување на раната, 2 (два) пациенти се во O/I stage и 1 пациент е во O/I stage. Кај 6 (шест) пациенти кои се во III stage после примена на антибиотска терапија и по озонската терапија кај 2 (два) пациенти има зараснување на раната, 1 (еден) пациент е во O/I stage, а 3 (три) пациенти се во III stage (Дијаграм 1 и 3)

7. Дискусија

BRONJ е сериозна компликација која се јавува кај пациенти кои примаат бисфосфонатна терапија и кај кои е извршена стоматолошка интервенција. Оваа компликација драматчно влијае врз квалитетот на животот кај овие пациенти и бара сериозен пристап во решавање на истата. Пациентите со BRONJ страдаат од различни симптоми како експонирана и некротична коска, улцерација и воспаление на околната лигавица, болка, инфекција, како и понатамошен губиток на соседните заби како компликација од истата. Во оваа студија беше прикажано влијанието на озон терапијата, аплицирана во вид на гас, врз зараснувањето на раните во сите клинички стадиуми од развој на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците, како и влијанието врз зараснувањето на екстракционата рана кај пациентите кои примале или примаат бисфосфонатна терапија.

Во оваа проспективна студија од добиените резултати може да се види дека станува збор за хомогена група пациенти во однос на возраста, со просечна возраст 65 ± 11 години, како и во однос на полот. Кај најголем процент од пациентите бисфосфонатната терапија била индицирана за третман на остеопороза (34.4%). Во споредба со студијата на Sebastian Hoefert et al., каде средната возраст на пациентите е 68 ± 12 години, и каде што има преваленција кон женскиот пол, бисфосфонатната терапија пациентите ја примале за заштита од метастази кај карцином на дојка. Во други студии се опишува поголема преваленца кон женскиот пол, но во однос на возраста преваленцата оди во прилог на пациенти постари од 60 години.^{84,108,110,112,115}

Инциденцата на BRONJ кај пациенти третирани со орални бисфосфонати за остеопороза е релативно ниска, но не е занемарлива.^{99,100,101} Се проценува дека BRONJ се развива кај 0,1% од пациентите кои земаат орални бисфосфонати за остеопороза. Оваа распространетост била проценета врз основа на податоци од 1,005 испитаници кои пријавиле релевантни симптоми на забите и биле подложени на стоматолошки преглед. Девет од овие случаи биле идентификувани како BRONJ.¹⁰² Поголем ризик од развој на BRONJ бил забележан кај пациенти кои земале интравенски бисфосфонати за остеопороза.¹⁰³

Од резултатите во оваа студија може да се види дека најчесто бисфосфонатната терапија се примала за терапија на остеопороза кај првата група пациенти кои се со ризик за развој на BRONJ, а каде се извршува екстракција на заб. Кај втората група пациенти кои се во O/I клинички стадиум од бисфосфинатна остеонекроза на вилиците најчесто е давана терапија за карцином на простата, а додека во третата група пациенти кои се во II и III клинички стадиум на бисфосфонатна остеонекроза на вилиците преовладува мултипен миелом, поради кој пациентите примале бисфосфонати. Marx во 2003¹ опишал 36 случаи на BRONJ од кои кај 18 случаи бисфосфонати биле примани во третман на мултипен миелом, што не се совпаѓа со нашите испитувања, каде карциномот на простата беше со најголема застапеност. Испитувањата на Agrillo et al.¹⁰⁴ исто така најголем процент на развој на BRONJ имале кај multipen mielom. Според литературата преваленцата на BRONJ кај пациенти третирани за Паџетова болест (Paget's deases) и osteogenesis imperfecta е во голема мера недефинирана, но се очекува да биде ниска. Во претходни клинички студии не биле пријавени случаи на коскена некроза на вилицата, кои ја проценувале ефикасноста на бисфосфонат за Паџетовата болест.^{105,106} Дополнително, ниту еден случај на BRONJ не бил идентификуван во група од 64 пациенти кои примале интравенозен дисодиум паминдронат за osteogenesis imperfecta, иако повеќе од една третина од нив имале стоматолошки хируршки интервенции додека биле подложени на терапија со бисфосфонати.¹⁰⁷ Инциденцата на BRONJ кај пациенти со малигни заболувања кои се на бисфосфонатна терапија била проценета на околу 10%, што претставува 94% од објавените случаи BRONJ.^{108,32} Други систематски прегледи ја процениле вкупната преваленца на BRONJ дека е 6,1%, со опсег помеѓу 13,3% и 0,7%, во зависност од присуството на следење и квалитетот на испитуваните студии.¹⁰⁹ Не била забележана значителна разлика во преваленцата на BRONJ помеѓу малигнитетите.¹¹⁰ Во зависност од целокупното здравје на пациентите, преваленцата на BRONJ се движела помеѓу 2,5-18,6% кај пациентите третирани за рак на простата, помеѓу 1-7% кај пациентите третирани за рак на дојка, и помеѓу 2-11% кај пациентите третирани за мултипен миелом.^{111,112,113,114,94}

Најчесто користени бисфосфонати во првата група пациенти кои се на бисфосфонатна терапија и кои се под ризик за развој на BRONJ се bonviva и

alendronate, а во втората група пациенти кои се во O/I клинички стадиум и третата група пациенти во II и III клинички стадиум од болеста најчесто користен бисфосфонат е zolendronate, кој се опишува во литературата како најпотентен од останатите бисфосфонати.^{1,115,116} Неговата администрација е по интравенски пат и спаѓа во групата на бисфосфонати кои содржат аминокетонска група, а со тоа и нивната потентност е поголема, што може да предизвика и поголем ризик за развој на бисфосфонатна остеонекроза. Резултатите од ова истражување покажа дека пациентите кои користеле бисфосфонатна терапија по интравенски пат имаа поголем ризик за појава на остеонекроза што се совпаѓа со резултатите кои ги добиле King et al.¹¹⁷ во нивната студијата во која имаат опфатено 481 пациент прикажал дека неговите резултати покажуваат дека кај 453 пациенти (94.2%) се зголемил ризикот за појава на BRONJ во споредба со употребата на оралните бисфосфонати (28 пациенти- 5.8%).

Должината на третманот со бисфосфонати и појавата на остеонекроза предизвикана од истите, даде статистички несигнификантна разлика. Тоа значи дека без разлика колку долго пациентот ја користи оваа терапија, ризикот за развој на BRONJ, како компликација после изведени дентални интервенции е подеднаков за сите пациенти. Според Sandeep et al. 2013¹¹⁸ ризикот за развој на ONJ се зголемува со должината на третманот со бисфосфонати. Lo et al. 2010¹⁰² реферираат дека траењето на третманот повеќе од 4 години го зголемува ризикот од појава на BRONJ. Henri et al. 2011 во рандомизираната double-blind студија прикажува зголемен ризик за појава на BRONJ од 0.5% до 1.8% после тригодишен третман со интравенски бисфосфонати.

Во однос на тоа дали прекилот на терапијата влијае врз ризикот за развој на бисфосфонатна остеонекроза, резултатите покажаа дека кај пациентите кај кои е извршена екстракцијата на заб по предходно запазениот протокол нема развиено никакви компликации без разлика дали терапијата е прекината или не. Додека кај пациентите кај кои веќе имаме остеонекроза и имаат прекинатото со бисфосфонатната терапија имаме побрзо зараснување на раната. Според препораките на Америчката асоцијација на орални и максиларнофацијални хирурзи (Update 2014) прекилот на терапијата 3 месеци пред и 3 месеци после изведувањето на денталната процедура, според упатствата на Ruggiero, го

намалува ризикот за појава на BRONJ и го подобрува зараснувањето на раната.³⁶ Rasmusson et al. 2014¹¹⁹ ги опишуваат ризик факторите за појава на бисфосфонатна остеонекроза, каде се спомнува дека прекилот на бисфосфонатната терапија го намалува ризикот за појава на BRONJ. Corso, Varettoni et al.⁶⁷ пријавиле еден случај на BRONJ во група од 55 пациенти третирани со золендронска киселина еднаш на секои 3 месеци, споредено со 6 случаи кај група од 51 пациент третирани со месечни дози на золендронска киселина. Сепак, неколку случаи на развој на BRONJ биле пријавени дури и по прекилот на бисфосфонатот.^{120,121} Стоматолозите, оралните хирурзи и онколозите треба внимателно да ги разгледаат ризиците и придобивките од можните прекини на BPT(бисфосфонатна терапија) пред и после стоматолошките инвазивни процедури.¹²² Престанокот на BPT може да ги изложи пациентите на хиперкалцемија поврзана со малигнитет, неуспех во контролата на скелетни сродни настани (SRE) и прогресија на остеопорозата.¹²³

Нашето искуство, како и искуството на Wutzl et al.¹²⁴, потврдува дека прекилот на бисфосфонатна терапија BPT (Bisphosphonate therapy) не влијае на долгорочните резултати на оралните хируршки процедури во однос на појавата или влошувањето на BRONJ.

Во нивната анализа, заздравувањето на раните по екстракцијата на забите било независно од присуството или отсуството на BRONJ, од третираната регија (максиларна или мандибуларна), од медицинската дијагноза (основното заболување) и од администрација на BPT.

Како еден од ризик факторите за појава на BRONJ се спомнува полиморфизмот на RBMS3 генот, кој е поврзан со коскената густина (Bone density), коскено ремоделирање (bone turnover) и формирање на колаген.¹²⁵

Најчеста причина за развој на бисфосфонатната остеонекроза е екстракција на заб кај пациенти кои се на бисфосфонатна терапија. Во оваа студија екстракцијата на заб како причина за развој на BRONJ е кај 88.5% од пациентите, додека носење на протези е 3.8%, спонтано настанување на бисфосфонатната остеонекроза има кај 7.7%. Mavrokokki et al, 2007¹²⁶ кај австралиски пациенти третирани со бисфосфонати и развиена остеонекроза

како тригер (причина) за развој на истата била екстракција на заб (73%), што кореспондира со нашето испитување.

Почесто бисфосфонатната остеонекроза на вилиците се јавува во мандибулата во однос на максилата како што наведуваат и Agrillo и соработниците¹⁰⁴ кои реферираат 55.2% појава на остеонекроза во долната вилица, во 33% од случаите била локализирана во максила, а кај 11.8% од случаите се јавила бимаксиларно, кои резултати корелираат со резултатите во ова истражување каде се доби статистички сигнификантна разлика за $p < 0.05$ (Difference test), односно почеста фреквенција на појава на остеонекроза има во мандибулата.

Во нашето истражување дојдовме до сознание дека начинот на изведување на екстракцијата не игра голема улога во појавата на BRONJ. Најчесто кај овие пациенти екстракцијата беше извршена типично (по нехируршки пат), а со тоа не се намали или зголеми можноста за појава на бисфосфонатна остеонекроза на вилиците.

Терапијата која се спроведува за третман на BRONJ може да биде конзервативна или по хируршки пат. При изведувањето на конзервативниот третман најчесто се користи симптоматска терапија со давање на аналгетици, тоалета на раната со антисептични средства Chlorhexidine 0.2%, по потреба се вклучува и антибиотска или антимикотична терапија по предходно утврден антибиограм. Во склоп на хируршкиот третман се изведува секвестротомија, односно отстранување на коскените секвестри од раната и зарамнување на острите ивици. Една од методите која се користи при хируршкото отстранување на секвестрите е и употребата на velscore, направа која користи флуоресцентна светлина за демаркирање на остеонекротичното од здравото ткиво, при што со сигурност не останува аваскуларна некротична коска.^{127,128} Assaf et al.¹²⁹ дијагнозата на BRONJ ја потврдиле за секој пациент. Кај сите пациенти, освен еден, VELscore бил доволен за да се распознае границата помеѓу здрава и некротична коска со ретенција на визуелна флуоресценција (visual fluorescence retention- VFR) и губиток на визуелна флуоресценција (visual fluorescence loss- VFL). Mücke et al. 2016¹³⁰ во хируршкиот третман покрај мукопериостален флап користеле и милохиоиден флап во подрачјето каде е направена секвестротомија на некротичното ткиво. Тие нашле дека со користењето на

милохиоидниот флап намалени се рецидивите, како и постоперативното крварење. Хируршкиот третман на остеонекрозното ткиво, во споредба со конзервативниот третман го преферираат и Reich et al.¹³¹ Во нивната студија тие прикажуваат подолготрајни резултати после хируршки третман.

Во третманот на BRONJ, како дополнителна терапија може да се користи и озонската терапија. Постојат бројни истражувања кои се поврзани за влијанието на медицинскиот озон врз зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза. Повеќе автори се занимавале со докажување на влијанието на озонската терапија врз зараснувањето на раната во предел на остеонекрозата кај пациентите кои примале или примаат бисфосфонатна терапија. Влијанието на озонот се должи на неговото антибактериско^{70,71}, антивирусно^{72,73} и антифунгално дејство⁷⁴, подобрување на оксигенацијата на ткивата, како и неговото влијание во епителизацијата на раната (Fillipi- 2011)⁷⁶, како и стимулирањето на локалниот имунитет. Основни форми на апликација на озон во оралната празнина се: озон гас, озонирано масло и озонирана вода.¹²

Bossi et all.¹³² го истражувале влијанието на медицинскиот озон во стимулирањето или супресијата на имуниот систем и користењето на озон во мали концентрации со неговото оксидативно влијание.

Најчеста причина заради која овие пациенти се јавуваат на клиниката е болката која ја чувствуваат и која не поминува и после примена на аналгетици. Еден од бенефитите на озонската терапија е и намалувањето на болката после нејзина примена. Во анализата на оваа студија може да се види дека намалувањето на болката после третманот со озон гас е значително поголема во однос на терапијата која вклучува примена на антибиотик. Calvo et all.¹³³ укажуваат на аналгетското дејство на озонската терапија во одредени концентрации. Истражувањето покажа дека трендот на опаѓање на болката е за поголем процент после примената на озонска терапија, во споредба со после примена на антибиотска терапија. Намалувањето на болката, заради аналгетското дејство на озонот всушност претставува најголема придобивка за третираните пациенти.

Agrillo et all.¹⁰⁴ ја примениле озонската терапија како гас инсуфлации во петгодишно истражување како конзервативен третман или како дополнителна

терапија кај минимална секвестротомија кај пациенти со бисфосфонатна остеонекроза на вилиците. Исто така тие го опишуваат и намалувањето на болката, како и намалувањето на секрецијата од остеонекротичната лезија. Добиените резултати од ова испитување се совпаѓаат со нивното истражување, со тоа што после употребата на озонската терапија не само што имаме губиток на пурулентен секрет и намалување на серозен секрет, туку за прв пат се јавува и целосно губење на секретот во и околу раната, споредено со резултатите после примена на антибиотска терапија, каде имаме само намалување на пурулентниот секрет и негово претварање во серозе, но немаме рана без никаква секреција.

Непријатниот мирис во усната шуплина кај овие пациенти претставува секојдневен проблем, кој бара брзо решавање. Мерењето на феторот според Халиметар скалата покажа дека после примена на антибиотска терапија покажува незначително намалување на непријатната миризба, додека после примена на озонската терапија имавме значително намалување, па дури и исчезнување на феторот. Ова истражување се совпадна со резултатите на Petrucci¹³⁴ и соработниците, кои примениле 15 дневен третман кој вклучува антибиотска и озонска терапија, како и дополнителни две озон инсуфлации во тек на хируршкиот третман (секвестротомија) во терапијата на бисфосфонатната остеонекроза на вилиците (BRONJ). Во нивното истражување го објаснуваат и влијанието на озонот во намалувањето на болката, како и намалувањето на fetor во устата после третманот.

Локалната хиперемија околу остеонекротичната или постекстракционата рана се јавува како симптом на инфекција од раната.^{104,134} Најчесто кај пациентите со развиена бисфосфонатна остеонекроза локалната хиперемија е проследена со спонтано крварење од раната. После примена на антибиотска терапија кај овие пациенти немаше значително подобрување во однос на симптомот крварење, додека после примената на озонската терапија локалната хиперемија беше сведена на минимум до смирување на хиперемијата и спонтаното крварење. Резултатот од статистичката анализа покажа статистичка сигнификантност $p < 0.05$ (Difference test, $p = 0.0018$, $p = 0.0023$) помеѓу регистрирањето на хиперемијата по антибиотска во споредба со озонска терапија.

Наодот на инфекција со ексудација од раната е пропратен симптом кај II и III клинички стадиум од болеста. Ексудацијата може да биде пурулентна или пак серозна, зависно од причинителот на истата. Најчесто за намалување на инфекцијата во и околу раната се употребува антибиотска терапија по однапред одреден антибиограм, како што беше случај и во оваа студија. Покрај вклучениот антибиотик терапијата беше дополнета и со озон гас инсуфлации аплицирани локално на раната. Статистичката анализа покажа дека кај 65.4% од пациентите после примената на озонската терапија нема ексудат во пределот на раната, за разлика од прегледот после антибиотска терапија каде кај пациентите кај кои наодот на секреција на пурулентен ексудат се намалува на сеценирање на серозен ексудат(76.9%), но нема комплетно исчезнување на секрецијата од раната. Кај пациентите кои имаат незначителни симптоми од O/I клинички стадиум кај 81.25% од пациентите нема секреција на ексудат во пределот на раната или фистулата после примена на озонска терапија, во споредба после примена на антибиотска терапија(62.5%-нема ексудат). Според индексот на динамика темпото на пораст после антибиотска терапија на немање ексудат е 33.3%, а после озонската терапија изнесува 11.1%, што го објаснува позитвното влијание на озонската терапија во намалување на ексудатот.

Влијание на озонот во епителизацијата на експонираната коска во пределот на раната го објаснува Fillipi- 2011⁷⁶ во неговата студија. Во ова испитување кај пациентите кај кои имаше експонирана коска, освен смирување на инфекцијата, беше следено и епителизацијата на раната и нејзиното зараснување. После примената на антибиотска терапија кај 56.25% од пациентите сеуште имаше експонирана коска, што значи дека и покрај применетата терапија немаше епителизација и зараснување на раната. После примената на озонската терапија, која влијае на побрзо епителизирање во предел на раната, кај 75% од пациентите експонирана коска веќе немаше или пак раната делумно беше затворена, без знаци на хиперемија или локално крварење. Зараснувањето на раната се регистрираше како делумно зараснување на раната после примена на антибиотска терапија, кај 81.25% кај втората група пациенти и одржување на стадиумот на болеста кај 12.5% од пациентите. Прогресија на стадиумот на болеста имаше кај 6.25% од

испитаниците, додека после примената на озонска терапија имаме комплетно зараснување кај 62.5%. Прогресијата на стадиумот на болеста е со истиот процент(6.25%), кај истите пациенти кај кои немаше одговор на ниедна од дадените терапии. Во третата група комплетно зараснување на раната после антибиотска терапија се регистрираше кај 3.8% од пациентите, делумно зараснување на раната имаше кај 23.1%, одржување на стадиум на болеста кај 38.5%, а прогресија дури кај 34.6% од случаите. После примената на озонската терапија имаме зголемување на процентот на комплетно зараснување на раната (42.3%), како и намалување на прогресијата на болеста (15.4%), што укажува на поволното влијание на озонската терапија во епителизацијата и зараснувањето на раната. Нашите резултати се многу блиски со резултатите добиени од испитувањата од страна Ripamonti et al.¹³⁵ кој во неговата студија го прикажува третманот на остеонекротозата на вилиците кај лезии поголеми од > 2.5 cm, со примена на озон (O₃) како гас инсуфлации во предел на лезијата. Тој го објаснува дејството на озонот како демаркирање и секвестрирање на остеонекротичното ткиво од здравото и последователно зараснување на раната. Phill Mollica¹³⁶ користи озон гас инсуфлации со директно вбригување на гасот во остеонекротичното ткиво со помош на специјални игли кои се аплицираат внатре во раната. После примена на оваа терапија тој добил демаркирање и секвестрирање на остеонекротичното ткиво од здравото ткиво, најчесто спонтано исфрлање на некротичното ткиво и епителизација со зараснување на раната.

Passaretti et al.¹³⁷ покрај озон терапијата користеле и терапија со ласер со ниски фреквенции во третманот на BRONJ. Тие аплицирале озон гас три пати неделно во траење од осум третмани. Исто така истовремена употреба на озонска терапија и ласер со ниска фреквенција користеле и Moraes et al.¹³⁸, но во оваа студија употребата на ласер беше исклучена.

Кај првата група пациенти (пациенти под ризик), користејќи го протоколот за екстракција на заби кај пациенти кои примале или примаат бисфосфонатна терапија зараснувањето на постекстракционата рана течеше без компликации кај 73.7% од пациентите или со минимални компликации од типот на сува алвеола кај 26.3%. Пациентите не се жалеа на болка или непријатен мирис од устата или било какви знаци на инфекција. На редовните

контролни прегледи не се дијагностицираше појава на BRONJ кај ниеден од пациентите кој примал или прима бисфосфонатна терапија, што укажува оправданоста на употреба на овој протокол кај овие пациенти за време на екстракција на заби.

Терапијата со озон во превентивни цели ја користат Filipovic et all.¹³⁹ како заштита од постоперативна инфекција со апликација на озон пред, во тек и после екстракција на импактирани трети молари. Исто така ја испитувале и постоперативната болка и fetor кај овие пациенти.

Nogales¹⁴⁰ во своето review го опишува влијанието на озонираното масло во третманот на alveolitis sicca во споредба со терапија со антибиотик.

Stubinger¹⁴¹ ја објаснува ефективноста на озонот при локална употреба врз инфицирана интраорална рана после висока доза на радиотерапија кај 11 случаи.

Во in vitro евалуацијата на зараснување на раната Borges et all.¹⁴² го потенцираат антимикробниот потенцијал на озонската терапија, како и нејзиното антифунгално дејство.

Иако бактериостатките и бактерицидните ефекти на озонот врз патогените организми биле забележани од втората половина на 19 век, механизмите за овие дејства сè уште не биле задоволително објаснети. Озонот е силен гермицид кој има потреба од само неколку микрограми на литар за мерливо дејство. При концентрација од 1 g / m³ H₂O на 1С, озонот брзо ги деактивира колиформните бактерии, *Staphilococcus aureus* и *Aeromonas hydrophilia*.⁷¹

Леукоцитите се првиот одговор на организмот при една бактериска инфекција. Според индексот на динамиката во ова испитување се регистрира поголемо темпо на опаѓање на наодот на леукоцити после озонска терапија, во споредба после примената на антибиотска терапија.

Телото на бактериите е покриено со солидна клеточна мембрана. Нивните витални процеси се контролирани од комплексен ензимски систем. Озонот делува на метаболизмот на бактериската клетка, преку инхибирање и

блокирање на овој ензимски систем. Мало количество на озон поминува низ клеточната мембрана, а тоа доведува до деструкција на бактериите.⁸⁰

Клеточната мембрана на Грам-негативните микроорганизми како *E. coli* е комплексен повеќеслоен систем составен од внатрешна цитоплазматска мембрана изработена од фосфолипиди и протеини и инвагинира во цитоплазмата, пептидогликански слој и надворешна мембрана составена од многу полимери како што се полисахариди. Грам-позитивните бактерии имаат помалку комплексна, трислојна обвивка со дебел пептидогликански среден слој.

Најцитираното објаснување за бактерицидните ефекти на озонот се однесува на нарушување на интегритетот на обвивките преку пероксидација на фосфолипиди и липопротеини. Постојат докази и за интеракција со протеини, како што се објаснува во студијата на Ishizaki⁸⁷ и Murakami.¹⁴³ Една студија на Cech 1986⁸⁸ која го истражува ефектот на озонот врз *E. coli*, бил пронајден доказ за пенетрација на озонот низ клеточната мембрана и негова реакција со цитоплазматските супстанции при што настанува конвертирање на затворената кружна плазмидна ДНК во отворена кружна ДНК, што веројатно ќе ја намали бактериската пролиферација и нивната ефикасност. Забележливо е дека повисоко развиените организми(човекот) имаат ензимски механизми за рестабилитација на нарушената ДНК и РНК, што може да обезбеди делумно објаснување зошто, во клинички третман со озон во пропишаните дози, озонот се чини дека е токсичен за инфективни организми, а не за пациентот.⁷⁵

Антибактериското дејство на озонската терапија во оваа студија е прикажано кај зголемувањето на бројот на негативни брисеви кај инфекција со Грам+ и Грам- бактерии. Ова истражување е во корелација со истражувањата на Johanson et al.⁷², кои го потенцираат антибактериското дејство на озонот. Во ова испитување најслаб одговор на дадената антибиотска и озонска терапија даде Грам- бактерија *E. coli*, што најверојатно се должи на способноста за преживување на *E. coli*.¹⁴⁴

Вирусите се мали, независни партикли, изградени од кристали и макромолекули. За разлика од бактериите тие се размножуваат само во домаќинот каде се населуваат. Озонот ги деструира вирусите со дифундирање

низ протеинската покривка во срцето на нуклеинската киселина, што резултира со оштетување на вирусната РНК. Во поголеми концентрации, озонот ја деструира капсидата или надворешниот протеин со оксидација.⁸¹

Озонот поседува и фунгицидни ефекти, преку сеуште не разбрани механизми. Во една студија, озонот влијае во растот на *Candida*, чие дејство во голема мера зависи од фазите на нивниот раст. Озонот се врзува со клетки кои се со највисока чувствителност кон неговото присуство.⁷⁵ Интересно е тоа што, во друга студија, на Gallo¹⁴⁵ ниски дози на озон го стимулирале растот и развојот на *Monilia fructigen* и *Phytophthora infestans*, додека повисоките дози биле инхибитори.

Пациентите со бисфосфонатна остеонекроза на вилиците кај кои од тераписки причини се со пролонгирана антибиотска терапија, со цел да се намалат симптомите на болеста, од друга страна самата терапија ја нарушува рамнотежата во усната шуплина, па често доаѓа до појава на *Candida spp.*, што од своја страна може да ја потенцира инфекцијата во предел на остеонекрозата. Озонот со своето антифунгално дејство влијае позитивно на уништување на оваа габичка. Тоа се гледа според индексот на динамика на темпото на пораст на негативен брис на *Candida spp.* после примената на озонската терапија дури за над 80% од испитуваните случаи.

Многу често во литературата се сретнува *Actinomyces spp.* како најчесто изолиран во предел на бисфосфонатната остеонекроза. Во *in vivo* студија авторите Hansen⁵² et al. и Sedghizadeh et al.⁵³ имаат објавено дека појавата на BRONJ била поврзана со присуството на инфекција. Авторите се сомневаат дека бисфосфонатите можат да го инхибираат системот за имунолошкиот одговор против патогени бактерии како што се *Actinomyces*, кои можат да играат улога во создавањето на повторувачки воспалителни процеси кои би можеле да доведат до BRONJ^{52,53}). Сепак, во една студија каде експериментално е индуциран BRONJ, *Actinomyces* не бил пронајден во сите случаи каде има појава на некротична коска.^{146,147}). Покрај тоа, Wei, Pushalkar et al.¹⁴⁸ користеле молекуларна техника и пријавиле мало присуство на *Actinomyces* во нивните примероци кои биле земени од пациентите каде е дијагностициран BRONJ. Во ретроспективна кохортна студија Russmueller et al.¹⁴⁹ ја истражувале можната

улога на *Actinomyces* spp. во патогенезата на MRONJ. Тие правеле длабоки биопсии на некротична коска за време на хируршки третман на MRONJ и ги евалуирале со хистолошки и микробиолошки испитувања за присуство на *Actinomyces* spp. Помеѓу 2005 и 2014 година идентифицирале 111 пациенти со хистолошки потврден MRONJ. Во оваа наша студија *Actinomyces* spp. беа изолирани само кај два пациенти (еден од втората и еден од третата група). После примена на антибиотската терапија одредена по антибиограм, немаше повторна појава на истата. Со тоа не можеше да се докаже како озон гасот би влијаел на негово уништување.

Наодот на анаероби и факултативно анаероби после антибиотска и озон терапија беше позитивен само кај еден пациент (3.8%) и тоа кај бактеријата *Klebsiella Oxitoca* (факултативно анаеробна) што укажува на нејзина голема отпорност, односно резистенција на примената терапија.

Како најголем бенефит од ова истражување се доби подобрувањето на клиничкиот стадиум на болеста или пак негово стагнирање и спречувањето на понатамошна нејзина прогресија што беше зададено како една од основните цели на третманот на BRONJ. Тоа овозможи подобар квалитет на живот на пациентите, со намалена употреба на аналгетици и антибиотици во третманот на BRONJ.

Во втората група испитаници кои се во O/I клинички стадиум пред терапијата 16 пациенти беа со O/I stage (клинички стадиум). После примената на антибиотска терапија/ Chlorhexidine 4 (четири) пациенти преоѓаат во II клинички стадиум, а 12 пациенти остануваат во истиот. После примена на озон терапија, од 12 пациенти кои се во O/I клинички стадиум кај 8 (осум) има зараснување на раната, кај двајца останува истиот клинички стадиум O/I, а кај еден пациент има прогресија на клиничкиот стадиум во II, додека кај 4 (четири) пациенти кои се во II клинички стадиум кај еден пациент има комплетно зараснување на раната, кај двајца пациенти се подобрува состојбата и преоѓаат во O/I клинички стадиум, а кај еден пациент останува истиот клинички стадиум II. Ова укажува на поволното влијание на озонската терапија како дополнителна терапија во третманот на веќе развиената бисфосфонатна остеонекроза и подобрување на состојбата на клиничкиот

стадиум одреден според AAOMS- update 2014³⁶ до комплетно зараснување на раната.

Кај третата група пациенти кои се во II и III клинички стадиум од BRONJ пред терапијата има 14 пациенти во II клинички стадиум. После примена на антибиотска терапија кај три пациенти има подобрување на клиничкиот стадиум во O/I, а 9 (девет) пациенти беа без значително подобрување на состојбата, освен ублажување на симптомите и останале во истиот II стадиум на болеста, а кај двајца пациенти дури има прогресија на клиничкиот стадиум од втори во III. После примената на озонската терапија кај 3 пациенти кои со предходната терапија прешле во O/I клинички стадиум има зараснување на раната, кај девет пациенти кои после примената на антибиотската терапија беа во II stage има зараснување на раната кај пет пациенти од нив што се совпаѓа со истражувањата на Agrillo et al.¹⁰⁴ кои имаат комплетно епителизирање на рана после применетата озонска терапија, кај три пациенти од нив прешле во O/I stage, а кај еден пациент нема промена на клиничкиот стадиум и се во II stage. Од двајцата пациенти кои после антибиотска терапија се во III stage, кај еден од нив состојбата се подобри и прејде во O/I stage и кај еден пациент состојбата не е променета и истиот е во III stage (клинички стадиум), односно немаше одговор на ниедна од применетите теарпии.

Кај третата група пациенти кои се во II и III клинички стадиум од BRONJ пред терапијата има 12 пациенти во III клинички стадиум. По примена на антибиотска терапија шест пациенти се со подобрена состојба и се во II stage, а кај шест пациенти состојбата останува во III stage(клинички стадиум), односно нема подобрување во зараснувањето. После примената на озонска терапија од шест пациенти кои прешле во II stage, кај три пациенти има комплетно зараснување на раната, кај два пациенти подобрување на клиничкиот стаиум во O/I, а кај еден пациент нема промена на состојбата и останува во истиот клинички стадиум II. Кај шест пациенти кои се во III клинички стадиум и покрај примената на антибиотска терапија нема никаква промена на состојбата и клиничкиот стадиум, но после примената на озонската терапија кај двајца пациенти имаше зараснување на раната, кај еден пациент подобрување и преоѓање во O/I stage, а три пациенти се без подобрување на состојбата и се во III stage (клинички стадиум), односно и двете терапии не дадоа соодветни резултати после нивната примена, освен смирување на

клиничките симптоми како болка, fetor и намалена ексудација и крварење од раната, како и намалување на локалната хиперемија околу раната. Позитивниот ефект на озонската терапија од оваа студија кај пациентите кои се во трет клинички стадиум на BRONJ се поистоветуваат и со други истражувања како што се испитувањата на Agrillo et al.¹⁰⁴ и Petrucci¹³⁴ со соработниците.

За време на третманот со бисфосфонати, критериумите за конзервативни и ендодонтски процедури не се разликуваат од третманот кај стандарден пациент. Редовни проверки на состојбата во усната шуплина секој 4 месеци се многу важни за време на терапијата со бисфосфонати, а третманот треба да се примени веднаш со цел да се спречи ширењето на инфекцијата до коскено ткиво и да ја ограничи потребата за можна хируршка процедура. Исто така, се препорачува пациентите да се обучат за одржување на совршена орална хигиена. Рутински чистење на забен камен и наслаги треба да се врши внимателно за да се избегне повреда на меките ткива. Не постои доказ за зголемен ризик од BRONJ после нехируршки процедури на пародонтот.¹⁵⁰ Користење на бисфосфонатите не ги менува критериумите за протетски третман, но сепак, посебно внимание треба да се посвети на правилно обликување(моделирање) на протезите. Тие не треба да ги трауматизираат ткивата на протетската основа (каде лежи протетското помагало). Gollner et al 2010¹⁵¹ Исто така препорачуваат и планирање на протетското помагало со изработка на телескоп коронки. И интравенозно и орално примени бисфосфонати не се контраиндикација за ортодонтски третман¹⁵², но сепак тие можат да го забават третманот на поместување на забите¹⁵³. Хируршките процедури бараат посебна превенција.^{154,155} Истражувањата покажуваат дека прекинот на бисфосфонатна терапија пред хируршка процедура не го намалува ризикот од BRONJ.¹⁵⁶ Тоа е докажано со тоа што концентрацијата на бисфосфонати во коските останува висока многу години по терапијата. Точното времетраење на периодот на полу-живот на бисфосфонати не е добро дефиниран поради технички потешкотии во обележувањето на нивната концентрација во урина и крв. Се проценува дека аллендронат може да остане во организмот 10 години, дури и по аплицирањето единечна доза.^{157,158} Ако е потребно да се изврши хируршка процедура во максилофацијалната област на пациент кој користи бисфосфонати, пациентот секогаш треба да биде

информираан за потенцијалниот ризик од коскена некроза. Исто така, се советува да се изврши постапката на атрауматски начин од страна на искусен хирург, но и се препорачува да се шие раната после процедурата, без премногу тензија, и да се одржува добра орална хигиена постоперативно, што помага во превенцијата од бактериска инфекција.^{159,160,161,162} Научните истражувања не даваат недвосмислени заклучоци во однос на примена на антибиотска терапија во превенција на BRONJ. Антибиотската профилакса се користи во орална хирургија за да се спречат инфекции во случаи со висок ризик, односно кај пациенти каде општите здравствени услови или специфичните медицински постапки би биле подложени на појава на постоперативни инфекции. Постојат многу причини да се користи антибиотик профилакса кај пациенти третирани со бисфосфонати поради нивниот специфичен механизам на дејствување, поврзани со потиснато ремоделирање на коските, инхибирана ангиогенеза, одложено лекување, имунолошка дисфункција и токсификација на меките ткива. Пеницилинот и натаму останува лек на избор како антибиотик профилакса, но одлуката кој антибиотик треба да биде се користи зависи од патогените, толеранцијата на пациентот или алергии и трошоци. Резултатите од микробиолошките испитувања земени од местото на екстракција за време на постапката може да биде корисно во овој поглед.^{163,164} Nastro et al.¹⁶⁵ нагласуваат дека антибиотиците не можат да навлезат во некротичното ткиво, па затоа се користат само за лекување на целулитис на ткивото во близина на коскената некроза. Според Hofert и Eufinger¹⁶⁶, подолга апликација на антибиотици може да има позитивно влијание врз процесот на заздравување на раната. Тие ги споредиле резултатите од 2 групи пациенти. Во првата група, терапијата со антибиотици била ординирана 1-8 дена, додека во втората траела 23-54 дена. Истражувачите забележале дека во 2-рата група, целосно лекување било постигнато во 70-87% од случаите, во споредба со 1-та група со осцилирачки резултати од 35% до 53%. Ефикасноста на овој пристап е потврдена и од страна на истражувањето кое ја има анализирано фреквенцијата на појава на BRONJ по стоматолошки процедури.¹⁵⁴ Појавата на BRONJ било забележано само во групата на пациенти кои не ја примиле терапијата со антибиотици. За профилакса при третманот најчесто се користи амоксицилин или амоксицилин со клавулонска киселина и метронидазол.

Алтернатива за алергиски пациентите се еритромицин, клиндамицин и линкомицин.¹⁶⁷

Сепак, поради продолжениот период на администрирање на антибиотици, треба да се земат предвид употребата на клиндамицин внимателно, поради високата веројатност за несакани ефекти, вклучувајќи псевдомембранозен колитис. Некои студии покажуваат дека профилаксата на клиндамицин, исто така, може да биде недоволна за некои Грам-негативни бактерии, поради нивниот бактериостатски механизам на дејствување.^{168,169} Од друга страна, постојат автори кои не советуваат пропишување превенција со антибиотици за рутинска стоматологија, но препорачуваат бактериска профилакса само за пациентите од групата со висок ризик со кардиоваскуларни заболувања. Некои истражувања не ја потврдуваат ефикасноста на антибиотикот кој се употребува во спречување на BRONJ.^{155,170} Набљудувања кои се направи на 15 пациенти во Одделот за Хирургија во стоматологијата на Медицинскиот универзитет во Варшава укажуваат на добри резултати во спречувањето на BRONJ. Тоа било постигнато со употреба на антибиотици според следните упатства: антибиотик (амоксисилин 1 g на секои 12 часа) 3 дена пред хируршката процедура и на денот на постапката, а потоа за $\pm$ 21 ден до епителиализација на раната. На раната биле поставена сутура (конци), кои биле отстранети по 7-14 дена, а пациентот бил контролиран неделно до зараснување на раната. Покрај тоа, тромбоцитно богат фибрин (A-PRF), добиен од земена крв на пациентот пред постапката, го користеле за забрзување на заздравувањето на рани после екстракција. Исто така Gönen и Yilmaz¹⁷¹ користеле тромбоцитно богат фибрин (Platelet- rich- fibrin -PRF) во третманот на бисфосфонатна остеонекроза во третиот клинички стадиум. Други пак автори, како Cella со соработниците користеле стем клетки од коскена срцевина (Bone Marroww Stem cells- BMSC), за зараснување на раната во предел на остеонекротата. Оваа постапка се базира на принципот на хемокин/ хемокин- рецептор интеракција, при што настанува адхезија на молекулите на стем клетките на местото на повреденото ткиво. Кога се дава интравенски во предел на остеонекротата се акумулира голема количина на коскена срцевина богата со моноклеарни клетки кои може да обезбеди подобра остеогенеза.¹⁷² Студијата пак на Koneski¹⁷³ со соработниците укажува на

ветувачки опции за употреба на локален раствор на геранил гераниол во превенцијата и третманот на BRONJ. Ефективноста на антибиотичната профилакса која се користи е докажана во студија на Одделот за орална хирургија на Медицинскиот универзитет во Варшава од страна на Giovanni et al.¹⁷⁴ Во групата на пациенти кои добиле антибиотици 3 последователни дена пред постапката, на денот на постапката и 17 дена по изведената хируршка процедура, BRONJ не бил дијагностициран. Тешко е да се дефинираат недвосмислени правила за користење на профилакса во случаи на остеонекроза на вилиците, кои се резултат на терапија со бисфосфонати. Во секој случај треба да се разгледа индивидуално за секој пациент, земајќи го предвид доброто на пациентот. Лекарите треба да запомнат дека шансите да се сретнат со луѓе кои користат бисфосфонати (и мажи и жените) се многу значајни и зачестени. Овие пациенти може да не го информираат стоматологот за употреба на овој лек или едноставно не се свесни дека тоа би можело да влијае на процесот на заздравување на раните. Се чини разумно дека треба да посвети поголемо внимание на општата медицинска анамнеза, што би овозможило соодветна примена на профилаксата.

Антибиотскиот третман што го користеле кај нивните BPT пациенти (пациенти на бисфосфонатна терапија) Vescovi et al. 2013¹⁷⁵ бил избран врз основа на литературни протоколи за двата вида на антибиотик (амоксцилин или алтернативен антибиотик со широк спектар за субјекти кои се алергични на пеницилин) и распоред (на секои 12 часа почнувајќи три дена пред хируршката процедура и 14 дена по процедурата т.е. до втората контролна посета и отстранување на сутурата).

Според Американската академија на орални и максилофацијални хирурзи (AAOMS) и упатствата на Американската дентална асоцијација (ADA), екстракцијата на забите кај пациенти под BPT треба да биде минимално инвазивно, со ограничена манипулација на коските и меките ткива AAOMS2007³³. Исто така се препорачуваат муко-перистостални покривки на пост-екстракционите алвеоли- Campisi¹⁷⁶.

Надоврзувајќи се на овие и други протоколи од литературата, во оваа студија е применет протоколот за припрема со антибиотска и озонска терапија пред, за време и после хируршки процедури (до вадење на сутурите). После

примена на антибиотска терапија наодот на брисот е позитивен кај 5.3% од пациентите, а додека после примената на озонската терапија наодот на брис е негативен кај сите пациенти. Тоа укажува на потребата од примена на озонска терапија како дополнителна терапија во постапките за припрема пред како и при изведување на хируршките процедури во устата кај пациенти на бисфосфонатна терапија. Исто така озонската терапија применета во припремата на пациентите за хирушка процедура во устата ги намалува хиперемията, крварењето и ексудатот околу забот кој треба да се екстрахира и соседните заби, а со тоа ја намалува можноста за постоперативни компликации, споредено со само примена на антибиотска терапија каде кај 5-6% од пациентите сеуште има ексудат, локална хиперемия или крварење околу забот кој треба да се екстрахира. Иако мал процент, сепак постои ризик за појава на остеонекроза кај пациентите на бисфосфонатна терапија. Со примена на предходно утврдениот протокол од оваа студија за екстракција на заби кај пациентите на бисфосфонатна терапија, зараснувањето на екстракционите рани беше без поголеми компликации, а тоа укажува на неговата оправданост во примената во секојдневната стоматолошка пракса

8. Заклучоци

Врз основа на добиените резултати од ова истражување, за тоа како делува озонската терапија на епителизацијата на раните во усната шуплина кај пациенти кај кои е извршена екстракција на заби, а истите се на бисфосфонатна терапија или веќе имаат клиничка слика на BRONJ, дојдовме до следните заклучоци:

- Озонот има позитивно дејство врз епителизацијата на раната, односно влијае во зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза на вилиците
- Применувајќи го претходно утврдениот протокол за екстракција на заби кај пациенти со бисфосфонатна терапија од оваа студија се доби комплетно зараснување на екстракционите рани без поголеми компликации кај сите пациенти, што ја оправдува препораката за негово идно применување во секојдневната стоматолошка пракса
- Подобрувањето на клиничките параметри во регија на бисфосфонатната остеонекроза по примена на озон терапијата влијае во подобрување или одржување на клиничкиот стадиум на болеста (без прогресија), што е една од целите на терапијата на пациентите со BRONJ
- Локалната апликација на озон гасот значително ги подобрува клиничките симптоми (feter и болка) и го олеснува и подигнува квалитетот на животот на пациентите, што ја оправдува неговата употреба во третманот на BRONJ
- Во нашето истражување се потврди бактерицидното, бактериостатското и фунгицидното дејство на озонот врз оралниот биофилм кој се смета за еден од основните причинители за развој на BRONJ и неговата прогресија.

Од предходно добиените заклучоци кои се донесени врз основа на добиените резултати од оваа студија, озонската терапијата ја препорачуваме за превенција од развој на BRONJ кај пациенти кај кои се екстрахира заб, а примале или примаат бисфосфонатна терапија, како и за третман на пациенти со развиена клиничка слика на BRONJ.

9. Референци

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61(9): 1115-1117
2. Holen I, Coleman RE. Bisphosphonates as treatment of bone metastases. *Current Pharmaceutical Design.* 2010; 16(11): p 1262:1271
3. Sommerfeldt DW, Rubin CT. Biology of bone and how it orchestrates the form and function of the skeleton. *European Spine Journal.* 2001; 10(2): 86- 95
4. Aubin JE. Bone stem cells. *Journal of cellular Biochemistry.* 1998; 30(31): 73-82
5. Titorencu I, Pruna V, Jinga VV, Simionescu M. Osteoblast ontogeny and implications for bone pathology: an overview. *Cell Tissue Research.* 2014; 355(1): 23- 33
6. Curtis TA, Ashrafu SH, Weber DF. Canalicular communication in the cortices of human long bones. *Anatomical Record.* 1985; 212(4): 336- 344
7. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science.* 2000; 289(5484): 1504- 1508
8. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modelling and remodelling. *Archives of biochemistry and Biophysics.* 2008; 473(2): 139- 146
9. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE et al. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1999; 96(1): 133- 138
10. Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics.* 2007; 119(2): 150- 162
11. Azuma Y, Sato H, Oue Y, Okabe K. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone.* 1995; 16(2): 235- 245

12. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science*. 1989; 245(4920): 855- 857
13. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwasi A, Hulley PA et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annales of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1117: 209- 257
14. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H et al. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *Journal of Clinical Investigation*. 1991; 88(6): 2095- 2105
15. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine Reviews*. 1998; 19(1): 80- 100
16. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev*. 2000; 42(3): 175- 195
17. Bellido T, Plotkin LI. Novel actions of bisphosphonates in bone: preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*. 2011; 45(1): 50- 55
18. Pozzi S, Vallet S, Mukherjee S, Cirste P, Vaghela N et al. High- dose zoledronic acid impacts bone remodeling with effects on osteoblastic lineage and bone mechanical properties. *Clinical Cancer Research*. 2009; 15(18): 5829- 5839
19. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *Journal of Musculoskeletal Neuronal Interactions*. 2007; 7(1): 2- 8
20. Siris ES. Management of Paget`s disease of bone in the area of new and more potent bisphosphonates. *Endocrine Practice*. 1997; 3(4): 264- 266
21. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Current Opinion in Rheumatology*. 2005; 17(4): 462- 466
22. Giordano SH, Fang S, Duan Z, Kuo YF, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Use of intravenous bisphosphonates in older women with breast cancer. *Oncologist*. 2008; 13(5): 494: 502
23. Saad F, Hotte SJ. Guidelines for the management of castrate- resis tant prostate cancer. *Can Urol Assoc J*. 2010; 4(6): 380- 384
24. Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer

- and lytic bone metastases. Protocol 19 Aredia Breast Cancer Study Group. New England Journal of Medicine. 1996; 335(24): 1785- 1791
25. Major P. The use of zoledronic acid, a novel, highly potent bisphosphonates for the treatment of hypercalcemia of malignancy. The Oncologist. 2002; 7(6); 481- 491
26. Roodman GD. Mechanisms of bone metastases. New England Journal of Medicine. 2004; 350(16): 1655- 1664
27. Pyram R, Mahajan G, Gliwa A. Primary hyperparathyroidism: Skeletal and non- skeletal effects, diagnosis and management. Maturitas. 2011; 70(3): 246- 255
28. Silverman SL. Bisphosphonate use in conditions other than osteoporosis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2011; 1218: 33- 37
29. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2004; 62(5): 527: 534
30. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2011; 40(3): 277- 284
31. Khan Aa, Sandor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. Journal of Bone and Mineral Research. 2007; 30(1): 3- 33
32. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws- 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5): 2- 12
33. American Association of oral and Maxillofacial surgeons, position paper on bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. Approved by the Board of Trustees, September 25, J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 369
34. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single centre experience in 303 patients. British Journal of Haematology. 2006; 134(6): 620- 623

35. Jadu L, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate- related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Annals of Oncology*. 2007; 18(12): 2015- 2019
36. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related osteonecrosis of the Jaw- 2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*
37. Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: so many hypothesis, so few data. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009; 67(5): 61- 67
38. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action and clinical use in osteoporosis- an update. *Hormone and Metabolic Research*. 1997; 29(3): 145- 150
39. Mavropoulos A, Rizzoli R, Ammann P. Different responsiveness of alveolar and tibial bone to bone loss stimuli. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007; 22(3): 403- 410
40. Huja SS, Fernandez SA, Hill KJ, Li Y. Remodeling dynamics in the alveolar process in skeletal mature dogs. *Anatomical Record. Part A, Discoveries in Molecular, Cellular, and Evolutionary Biology*. 2006; 288(12): 1243- 1249
41. Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2005; 23: 36- 42
42. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Annals of Internal Medicine*. 2006; 144(10): 753-761
43. Van den Wyngaert T, Huizing MT, Vermorken JB. Osteonecrosis of the jaw related to the use of bisphosphonates. *Current Opinion in Oncology*. 2007; 19(4): 315- 322
44. Moreira MS, Katayama E, Bombana AC, Marques MM. Cytotoxicity analysis of alendronate on cultured endothelial cells and subcutaneous tissue. a pilot study. *Dental Traumatology*. 2005; 31(6): 329- 335

45. Landsperg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008; 66(5): 839- 847
46. Hikita H, Miyazawa K, Tabuchi M, Kimura M, Goto S. Bisphosphonate administration prior to tooth extraction delays initial healing of the extraction socket in rats. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2009; 27(6): 663- 672
47. Yamagishi S, Abe R, Inagaki Y, Nakamura K, Sugawara H. Minodronate, a newly developed nitrogen- containing bisphosphonate, suppresses melanoma growth and improves survival in nude mice by blocking vascular endothelial growth factor signalling. *American Journal of Pathology*. 2004; 165(6): 1865- 1874
48. Aguirre JI, Altman MK, Vanegas SM, Franz SE, Bassit AC et al. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. *Oral Diseases*. 2010; 16(7): 674- 685
49. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone- stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Research*. 2002; 62(22): 6538- 6544
50. Aas JA, Paster BJ, Stokes LN, Olsen I, Dewhirst FE. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43(11): 5721- 5732
51. Kobayashi Y, Hiraga T, Ueda A, Wang L, Matsumoto- Nakano M et al. Zolendronic acid delays wound healing of the tooth extraction socket, inhibits oral epithelial cell migration, and promotes proliferation and adhesion to hydroxyapatite of oral bacteria, without causing osteonecrosis of the jaw in mice. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2010; 28(2): 165- 175
52. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates- histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology and Medicine*. 2006; 35(3): 155- 160
53. Sedghizodeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costeron JW. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to

- bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2008; 66(4): 767- 775
54. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(3): 589- 592
55. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(5): 1156- 1161
56. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. *Nature Rev Micro*. 2010; 8(9): 623- 633
57. Hu Q, Han X, Zhou X, Ding S, Ding C, Yu S. Characterization of biofilm formation by *Riemerella anatipestifer*. *Vet. Microbiol*. 2010; 144(3-4): 429- 436
58. Stewart PS, Franklin MJ. Physiological heterogeneity in biofilms. *Natur rev. microbiology*. 2008; 6(3): 199- 210
59. Simmons WL, Bolland JR, Daubenspeck JM, Dybvig K. A Stochastic Mechanism for biofilm Formation by *Mycoplasma Pulmonis*. *Journal of Bacteriology*. 2007; 189(5): 1905- 1913
60. Van den Wyngaert T, Claeys T, Huizing MT, Vermorken JB, Fossion E. Initial experience with conservative treatment in cancer patients with osteonecrosis of the jaw (ONJ) and predictors of outcome. *Annals of Oncology*. 2009; 20(2): 331-336
61. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and on observational longitudinal study of an Italian series of cases. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2012; 50(5): 425- 429
62. Wilde F, Heufelder M, Winter K, Hendricks J, Frerich B. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates- related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011; 111(2): 153-63
63. Rupel K, Ottaviani G, Gobbo M, Contardo L, Tirelli G. A systematic review of therapeutical approaches in bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Oncology*. 2014; 1049- 1057

64. Seth R, Futran ND, Alam DS, Knott PD. Outcomes of vascularized bone graft reconstruction of the mandible in bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. *Laryngoscope*. 2010; 120(11): 2165- 2171
65. Lemound J, Eckardt A, Kokemüller H, Von See C, Voss PJ. Bisphosphonate-assotiated osteonecrosis of the mandible: reliable soft tissue reconstruction using a local myofascial flap. *Clinical Oral Investigations*. 2012; 16(4): 1143- 1152
66. Allen MR, BurrDB. Bisphosphonate effects on bone turnover microdamage, and mechanical properties: What we think we know and what we know that we don`'t know. *Bone*. 2011; 49(1): 56- 65
67. Corso A, Varettoni M, Zappasodi P, Klersy C, Mangiacavalli S et al. A different schedule of zolendronic acid can reduce the risk of the osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Leukemia*. 2007; 21(7): 1545- 1548
68. Stanton, D. C. and E. Balasanian. Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(5): 943- 950
69. Campisi G, Fidele S, Colella G, Casto AL, Fusco V. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *Journal of Rheumatology*. 2009; 36(2): 451-453
70. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, Mc Cauley LK. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2015; 30(1): 3- 23
71. Lohr A, Grattzek J. Bacterial and paracitcidal effects of an activated air oxidant in a closed aquatic system. *J Aquaric Aquat Sci*. 1984; 4(41/2): 1- 8
72. Johansson E, Claesson R, Van Dijken JW. Antibacterial effect of ozone on cariogenic bacterial species. *J Dent*. 2009; 37: 449-53
73. Roy D, Engelbrecht RS, Chian ES. Comparative inactivation of six enteroviruses by ozone. *Am Water Works Assoc J*. 1982; 74(12): 660- 664
74. Riesser V, Perrich J, Silver B, Mc Cammon J. Possible machanisme of poliovirus inactivation by ozone, in *Forum on Ozone Disinfection. Proceedings of the International Ozone Institute*. Syracuse, NY.1977: p186- 192

75. Matus V, Lyskova T, Konev V. Fungi growth and sporulation after a single treatment of spores with ozone. *Mikol Fitopathol.* 1982; 16(5): 420- 423
76. Fillipi A. The influence of ozonised water on the epithelial wound healing process in the oral cavity. *Clinic of oral surgery, radiology and oral medicine.* University of Basel, Switzerland. 2011; Available at www.Oxiplus.Net
77. Gerard V Sunnen MD. Ozone in Medicine: Overview and Future Directions. *Ozonics international.* 1988; 1(3): pp159- 174
78. Saini R. Ozone therapy in dentistry: A strategic review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011; 2(2): 151-153
79. Schonbein C. Notice of C Sch, the discoverer of ozone. *Annual Report of the Board of Regents of the Smithsonian Inst.* 1868; Washington, DC, US Government Printing Office. 1869; 185- 192
80. Wolff H. *Das Medizinische Ozone Heidelberg.* VFM. Publications. 1979
81. Tiwari S, Avinash A, Katlyal S, Iyer A, Jain S. Dental appliations of ozone therapy: A review of literature. *The Saudi Journal for Dental Research.* 2016; dx.doi. org/10- 1016/ j sjdr. 2016.06. 005
82. Garg R, Tandon S. Ozone: a new face of dentistry. *Int J Dent Sci.* 7. 2009; p2
83. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: a clinical review. *J Nat Sci Biol Med.* 2011; 2(1): pp66- 70
84. Broadwater WT, Hoehn RC, King PH. Sensitivity of the three selected bacterial species to ozone. *Appl Microbiol.* 1973; 26(3): 391- 3
85. Why consider ozone therapy/ oxygen SPA as alternative treatment dallas fortworth. Available from: <http://www.holisticbodiworker.com/ozonetherapydocumentation.html>
86. Mudd JB, Leavitt R, Ongun A, Mc Manu ST. Reaction of ozone with aminoacids and proteins. *Atmol Environ.* 1969; 3: 669- 682
87. Ishizaki K, Sawadaishi D, Miura K, Shinriku N. Effect of ozone on plasmid DNA of *Esherichia coli* in situ. *Water Res.* 1987; 21(7): 823- 828
88. Cech T. RNA as an enzyme. *Scientific American.* 1986; 5(5): 64- 76
89. Bocci V. Autohaemotherapy after treatment of blood with ozone, a reappraisal. *Int Med Res.* 1994; 22: 131- 44
90. Makkar S, Makkar M. Ozone- Treating Dental Infections. *Indian J Stomatol.* 2011; 2(4): 256-59

91. Rothchild JA, Harris B, Mollica P. Current concepts of oxygen ozone therapy for Dentistry in the United States. Dental Economics. 2007
92. Seidler V, Linetskiy I, Hubálková H, Staňková H, Šmucler R, Mazánek J. Ozone and Its Usage in General Medicine and Dentistry. A Review Article. Prague Medical Report. 2008; 109(1): 5- 13
93. Hoefert S, Yuan A, Munz A, Grimm M, Elayouti A. Clinical cours and therapeutic outcomes of operatively and non- operatively managed patients with denosumab- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). J Craniomaxillofac Surg. 2017; 45(4): 570- 578
94. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S et all. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009; 27: 5356
95. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active- controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012; 23:1341
96. Kyrgdis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, Andreadis C, Boukovinas I et al. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. A case- control study of risk factors in breast cancer patients. J Clin Oncol. 2008; 26: 4634
97. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K et all. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012; 41:1397
98. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O`Brien Simpson N et all. Oral health risk factors for bisphosphonate- associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2013; 71: 1360
99. Edwards BJ, Gounder M, Mc Koy JM, Boyd I, Farrugia M et all. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast- track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. 2008; 9(2): 1166- 72
100. Sigua- Rodrigez EA, Ribeiro RC, Brito ACR, Alvarez- Pinzon N, Albergaria- Barbosa JR. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw: A Review of the literature. Int J Dent. 2014; 2014: 192320
101. Manfredi M, Merigo E, Guidoti R, Meleti M, Vescovi P, Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. In J Oral Maxillofac Surg. 2011; 40(3): 277- 284

102. Lo JC, O`Ryan FS, Gordon NP, Yang Y, Hui R et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68(2): 243- 53
103. Hansen PJ, Knitschke M, Draenert FG, Irle S, Neff A. Incidence of bisfosfonate- related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) in patients taking bisphosphonates for osteoporosis treatment- a grossly underestimated risk. *Clin Oral Investig.* 2013; 17(8): 1829- 37
104. Agrillo A, Ramieri V, Fabio F, Riccardi E. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 years experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Europ Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16(12): 1741- 8
105. Reid IR, Miller P, Lyles K, Fraser W, Brown JP et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget`s disease. *N Engl J Med.* 2005; 353: 898- 908
106. Langston AL, Campbell MK, Fraser WD, Mac Lennan G, Selby PL et al. Randomized trial of intensive bisphosphonate treatment versus symptomatic management in Paget`s disease of bone. *J Bone Miner Res.* 2010; 25(1): 20- 31
107. Malmgren B, Aström E, Södrhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfect treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med.* 2008; 37(4): 196- 200
108. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.* 2006; 144(10): 753- 61
109. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS et al. A systemic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cncer.* 2010; 18(8): 1099- 106
110. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nature Rev Rheumatil.* 2011; 8(2): 90- 6
111. Abu- Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J et al. “ Bis- phossy jaws”- high and low risk factors for bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 2008; 36(2): 95- 103
112. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients

- treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(6): 826- 36
113. Walter C, Al- Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW et al. Prevalence and risk factors of bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol.* 2008; 54(5): 1066- 72
114. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M. Bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynaecological malignancies. *Gynecol Oncol.* 2009; 112(3): 605- 9
115. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003; 21(21): 4253- 4254
116. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica.* 2007; 92(9): 1289- 90
117. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol.* 2009; 36(3): 478- 90
118. Sandeep K, Veena J. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. 2013; 3(1): 25-30
119. Rasmusson L, Abtahi J. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: An update on pathophysiology, risk factors, and treatment. *Int J Dent.* 2014; Article ID 471035
120. Gallego L, Junquera L. Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 47(1): 67- 8
121. Del Conte A, Bernardeshi P, La Ferla F, Furrisi G, D` Alessandro M et al. Bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw 32 months after interruption of zoledronate in a patient with multiple myeloma. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 1179- 1182
122. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M et al. Surgery- triggered and non surgery- triggered Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicentre study. *Oral Oncol.* 2011; 47(3): 191- 4

123. Schmidt GA, Horner KE, Mc Danel DL, Ross MB, Moores KG. Risks and benefits of long- term bisphosphonate therapy. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67: 994- 1001
124. Wutzl A, Sulzbacher I, Pohl S, Seemann R. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2012; 34(2): 194- 200
125. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras Al. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist.* 2012; 17(2): 279-87
126. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65(3): 415- 23
127. Yoshiga D, Sasaguri M, Matsuo K, Kokuryou S, Habu M et all. Intraoperative detection of viable bone with fluorescence imaging using Visually Enhanced Lesion Scope in patient with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw: clinical and pathological evaluation. *Osteoporos Int.* 2015; 26(7): 1997- 2006
128. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Flietel R. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication- related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(8): 1073- 80
129. Assaf AT, Zrnc TA, Riecke B, Wikner J, Zustin J. Intraoperative efficiency of fluorescence imaging by Visually Enhanced Lesion Scope (VELscope) in patients with bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *J Craniomaxillofac Surg.* 2014; 45(5): 157- 64
130. Mücke T, Kerdt S, Jung M, Mitchell DA, Wolff KD et all. The role of mylohyoid flap in the treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016; 44(4): 369- 73
131. Reich W, Bilkenroth U, Schubert J, Wikenhauser C, Eckert AW. Surgical treatment of bisphosphonate- associated osteonecrosis: Prognostic score and long- term results. *J Cranio Maxillofac Surg.* 2015; 43(9): 1809- 1822

132. Bocci V, Larini A, Bianchi L. Oxygen- ozone therapy. A critical evaluation, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, The Netherlands. 2002; 1- 440
133. Calvo B, CatalaL, Perez JL, Catalá L, López L et all. Ozone therapy on cerebral blood flow and a preliminary report. Evidence- based complementary and Alternative Medicine. 2004; 1: 315- 319
134. Petrucci MT, Galluci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foa R. Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Haematologica J. 2007; 92(9): 1289- 1290
135. Ripamonti CL, Cislighi E, Mariani L, Manniezzo M. Efficasy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil susoension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: preliminary results of a phase I- II study, Oral Oncol. 2001; 47(3): 185- 90
136. Mollica P. Intergration of ozone therapy for head and neck infective and chronic disease. Journal of ozone therapy. 2018; 2(2): 1-2
137. Passaretti A, Zuccarini F, Tordiglione P, Araimo Morselli FSM, Imperiale C et all. Potential of ozone therapy. J Cranil Max Fac Surg. 2017; 45: 364- 370
138. Moraes MB, Lopes GS, Nascimento RD, Goncalves FCS, Santos LM, Raldi FV. Use of ozone therapy together to low power laser in osteonecrosis induced bisphosphonates- clinical case. Braz Dent Sci. 2016; 19(1): 129- 134
139. Filipovic I, Divic Z, Duski R, Gnjatovic N, Galic N, Prebeg D. Impact of ozone healing after alveolotomy of impacted lower third molars. Saudi Med J. 2011; 32(6): 642- 4
140. Nogales CG, Ferrari OH, Kantorovich EO, Lage- Marques IL. Ozone therapy in medicine and dentistry. J Cont Dent Pract. 2008; 9(4): 75- 84
141. Stübinger S, Sader R, Fellipi A. The use of ozone in dentistry and maxillofacial surgery. A review. Quintessence International. 2006; 37(5): 353- 356
142. Borges GA, Elias ST, da Silva SM, Magalhães PD, Macedo SB et all. In vitro evaluation of wound healing and antimicrobial potential of ozone therapy. J Cranio Max Fac Surg. 2017; 45: 364- 370

143. Murakami H, Mizuguchi M. Effect of denture cleaner using ozone against methicillin resistant staphylococcus aureus and E. coli. T1 phage. Dent Mater. 2002; 21: 53- 60
144. Raum E, Lietzau S, Von Baum H, Marre R, Brenner H. Changes in Escherichia coli resistance patterns during and after antibiotic therapy: A longitudinal study among outpatients in Germany. 2008; 14(1): 41- 48
145. Gallo R. The AIDS virus. Scientific American. 1987; 256(1): 46- 74
146. Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, Lerman MA, Anderson KC. Bony changes in the jaws of rat treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate- related osteonecrosis in cancer patients. Oral Oncol. 2009; 45(2): 164- 72
147. López- Jornet PF, Camacho- Alonso, Molina Miñano F, Góme- Garcia F, Vicente- Ortega V. An experimental study of bisphosphonate- induced jaws osteonecrosis in Sprague- Dawley rats. J Oral Pathol Med. 2010; 39(9): 697- 702
148. Wei X, Pushalkar S, Estilo C, Wong C, Farooki A. Molecular profiling of oral microbiota in jawbone samples of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. Oral Dis. 2012; 18(6): 602-12
149. Rusmüller G, Seemann R, Weiss K, Stadler V, Speiss M et al. The association of medication- related osteonecrosis of the jaw with Actinomyces spp. infection. Sci Rep. 2016; 6: 31604
150. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis. Recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. 2011; pp 2- 47
151. Göllner M, Holst S, Fenner M, Schmitt J. Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat- polymerized resilient liner: a clinical report. J Prosthet Dent. 2010; 103(4): 196- 201
152. Rinchuse DJ, Sosoviska MF, Robison JM, Pendelton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2007; 131: 321- 326
153. Schwartz JE. Ask us: Some drug affect tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2005; 127: 644

154. Montefusco V, Gay F, Spina F et all. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma*. 2008; 49(11): 2106- 2162
155. Lodi G, Sardella A, Salis A, Demarosi F, Farozzi M, Carrassi A. Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(1): 107- 110
156. European Medicines Agency. CHMP Assessment Report in Bisphosphonates and Osteoporosis of the jaw. London. 2009 <https://www.ema.europa.eu/documents/report/chmp/-assessment-reprt-bisphosphonate-osteonecrosis-jaw,procedure-under-article-53-regulation-ec-no/2004-en.pdf>. Accessed March 20, 2018
157. Villa JC, Gianakos A, Lane JM. Bisphosphonate treatment in osteoporosis: optimal duration of therapy and the incorporation of a drug holiday. *HSS J*. 2016; 12(1): 66- 73
158. Konchur R, Goss AN. The oral health status of patients on bisphosphonates for osteoporosis. *Australian Dental Journal*. 2008; 53: 354- 357
159. Marx RE, Sawatari Y, Fortin et all. Bisphosphonate- induced exposed bone (osteonecrosis/ osteoporosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005; 63: 1567- 1575
160. Mozzati M, Arata V, Gallessio G. Tooth extraction in osteoporotic patients taking oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*. 2013; 24: 1707- 1712
161. Frank S, Fiolna K, Wojtowicz A. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. A review of the literature [in Polish]. *Dental Forum*. 2013; 41: 79- 82
162. Heufelder MJ, Hendriks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014; 117: 429- 435
163. Steph J, Al Qranei SM, Adel S, Alag L, Almas K. Tooth extraction protocols for patients on bisphosphonate therapy: An update. *Journal of the International Academy of Periodontology*. 2018; 20(1): 38- 47

164. Nieckula P, Stempniewicz A, Tobaja M. Prophylaxis of osteonecrosis in the case of patients treated with bisphosphonates: A review paper. *Dent Med Probl.* 2018; 55(4): 425- 429
165. Nastro E, Musolin C, Allegra A et all. Bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol.* 2007; 117: 181- 187
166. Hoefert S, Eufinger H. Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011; 69: 362- 380
167. Bermudez- Beharand EB, Serrera- Figallo MA, Gutiérrez- Corrales A et all. Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent.* 2017; 9: 141- 149
168. Ching- Hsiang Y, Khong- Yik C, Solomkin J, Pao Yuan L, Yuan- Cheng C, Yur- Ren K. Surgical site infections among high- risk patients in clean- contaminated head and neck reconstructive surgery: concordance with preoperative oral flora. *Ann Plas Surg.* 2013; 71: 55- 60
169. Cannon RB, Houlton JJ, Mendez E, Futran ND. Methods to reduce postoperative surgical site infections after head and neck oncology surgery. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 405- 413
170. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate- Associated Osteonecrosis of the jaw. Update recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc.* 2008; 38: 603- 611
171. Gönen ZB, Yilmaz Asan C. Treatment of bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw using platelet- rich fibrin. *Cranio.* 2017; 35(5): 332- 336
172. Cella L et all. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head and Face Medicine.* 2011; 7:16
173. Koneski F, Popovic- Monevska D, Gjorgoski I, Krajoska J, Popovska M, Muratovska I et all. In vivo effects of geranylgeraniol on the development of

- bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaws. J Craniomaxillofac Surg. 2018; 46(2): 230- 236
174. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. J Oncol Pract. 2006; 2: 7- 14
175. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C. Conservative Surgical Management of stage I Bisphosphonate- Related osteonecrosis of the jaw. Int J Dent. 2014; 2014: 107690
176. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L et al. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol. 2007; 6: 168-72