



УНИВЕРЗИТЕТ СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ – СКОПЈЕ
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ
Катедра за орална хирургија
Стручни студии за доктори по дентална медицина



Д-Р ЈЕТОН НЕЗИРИ

Проценка на ризик за појава на вилична остеонекроза при дентално имплантирање кај пациенти кои примаат бисфосфонатна терапија

- стручен труд -

Ментор:

Доц. Д-р. Гордана Апостолова

СКОПЈЕ, 2022



SS. CYRIL AND METHODIOUS UNIVERSITY FACULTY OF
DENTISTRY – SKOPJE



Department of Oral Surgery

Dental medicine, specialized professional studies of second cycle

D-R JETON NEZIRI

**Risk assessment for jaw osteonecrosis during dental implantation in
patients receiving bisphosphonate therapy**

- scientific academic paper -

Mentor:

Assoc.Prof. Gordana Apostolova

Skopje, 2022

Комисија за одбрана:

Претседател: Оливер Димитровски,
Професор, Стоматолошки факултет, УКИМ

Член : Даниела Велеска Стевковска
Професор, Стоматолошки факултет, УКИМ

Член : Гордана Апостолова
Доцент, Стоматолошки факултет, УКИМ

Научно поле: Стоматологија

Научна област: Орална Хирургија

БЛАГОДАРНОСТ

На почетокот на стручниот труд сакам да упатам една голема благодарност на сите оние кои што ми овозможија голема поддршка и помош при пишување на овој труд.

Особена благодарност и должам на мојата менторка за соработката, советите и континуираната помош, со цел трудот да ја добие конечната форма.

Конечно, благодарност до моето семејство за моралната, материјалната поддршка и разбирање за време на моите студии.

Апстракт

Остеонекроза на вилиците поврзана со бисфосфонати е еден од најважните компликации кај пациентите кои примаат терапија со бисфосфонати како превентивни или терапевски медикаменти за одредени состојби како остеопороза, мултипен миелом, хиперкалцемија, или малигни заболувања со коскени метастази (карцином на дојка, карцином на простата и бели дробови).

Иако оралната и интравенската администрација на бисфосфонати не се апсолутни контраиндикации за поставување на дентален имплант, оваа можна сериозна компликација бара мултидисциплинарен приод со цел достигнување на еден рационален пристап базиран на докази за дијагностицирање, превенција и управување на оваа патолошка појава.

Целта на овој труд е преку преглед и анализа на научни трудови пронајдени со пребарување на базите на податоци PubMed, GoogleScholar и Elsevier преку клучните зборови дентални импланти, бисфосфонати, BRONJ и MRONJ, да се утврди релацијата помеѓу поставата на дентални импланти и појава на остеонекрозата на виличните коски кај пациенти кои примаат различен тип на бисфосфонатна терапија.

За реализација на целите во овој труд беа прегледани и анализирани научни трудови пронајдени со пребарување на базите на податоци PubMed, Google Scholar и Elsevier преку клучните зборови дентални импланти, бисфосфонати, остеонекроза, BRONJ и MRONJ.

Анализите беа насочени кон утврдување на инциденцата за појава на вилична остеонекроза, можностите од превенција и третманските модалитети кај пациентите кои планираат стоматолошки третман со дентални импланти и кои веќе биле третирани со импланти.

Различните гледишта за односот помеѓу денталните импланти и бисфосфонатите беа анализирани во зависност од повеќе фактори, како: времетраењето на терапијата, патот на администрирање, дозата на лекот како и друга хронична терапија која пациентот ја прима или ја примал, а која влијае на ефектите на бисфосфонатите. Сите пациенти третирани со овие лекови треба да бидат информирани за ризикот од губење на имплантот или можноста за појава на вилична остеонекроза.

Врз основа на анализата на литературните податоци, резултатите покажаа дека денталното имплантирање кај пациентите кои примаат орална бисфосфонатна терапија не претставува ризик за појава на остеонекроза доколку не се присутни дополнителни предиспонирачки фактори.

Во однос на пациентите кои примаат интравенска терапија со бисфосфонати ги прикажуваме можните ризици кои понатаму ќе претставуваат водич за колегите имплантолози во однос на изборот на пациенти без ризик за дентално имплантирање

Клучни зборови: Остеонекроза, BRONJ и MRONJ, Бисфосфонати, Дентални импланти.

Abstract

Osteonecrosis of the jaw which is related to bisphosphonates is one of the most crucial complications at the patients who are taking therapy with bisphosphonates as a prevention or therapeutic medicament for certain cases such as osteoporosis, multiple myeloma or malign illnesses related to bone related metastasis (breast cancer, prostate cancer and lung cancer).

Although the oral and intravenous application of bisphosphonates are not absolute contraindications for applying a dental implant, this serious complication requires multidisciplinary approach in order to achieve a rational approach based on proof for diagnosis, prevention and management of this pathological issue.

The aim of this research is to assure the relation between applying dental implants and the presence of osteonecrosis at the jaw bones at patients who take different types of bisphosphonate therapy. It will be achieved through examination and analysis of scientific works which are derived from the data base of PubMed, Google Scholar and Elsevier focusing on crucial dental implant and bisphosphonate under the keywords: dental implants, bisphosphonates, BRONJ and MRONJ.

Bisphosphonates are one of the risk factors for the creation of osteonecrosis at the jaws, and oral surgeries (including dental implants) which are applied during or after the bisphosphonates therapy can cause great risks for the patient.

In order to come to a conclusion for this research, scientific analysis and works are going to be analyzed using data bases of PubMed, Google Scholar and Elsevier under the following keywords: dental implants, bisphosphonates, osteonecrosis, BRONJ and MRONJ.

The analysis will be focused in order to verify the incidents for cases of osteonecrosis, possibilities to prevent it and treatment models at the patients who are planning to go through dental treatment by applying dental implants, and those who have already taken this treatment or have applied dental implant.

Different views on the relation between dental implants and bisphosphonates will be analyzed depending on several factors such as: the length of the therapy, the way of administering, the dose of the medicine as well as other chronic therapies that the patient has taken and which affects the bisphosphonates. All the patients who were treated with these medicines need to be informed for the risk of losing the implant or the possibility of osteonecrosis.

Upon the basis of the analysis from the literature, we are expecting that the dental implant at patients who take oral bisphosphonate therapy does not cause a risk for osteonecrosis if there are no signs of additional predispositional factors. In terms of the patients who take intravenous therapy with bisphosphonates, we are expecting indicators of possible risks which in the future will be a guide to our colleagues who deal with implants so that they choose patients with no risks for the process of dental implant.

Keywords: Osteonecrosis, BRONJ and MRONJ, Bisphosphonates, Dental implants.

Содржина

1. Вовед	6
2. Преглед на литературата	8
3. Цел на истражувањето	13
4. Материјал и метод на истражувачката работа	14
5. Дискусија	15
5.1 Метаболизам на коски	15
5.2 Ремоделирање на коската	16
5.2.1 Остеобласти	16
5.2.2 Остеоцити	16
5.2.3 Остеокласти.....	16
5.3 Остеонекроза на вилиците предизвикана од употреба на Бисфосфонати (БРОНЈ).	
5.3.1 Патогенеза	18
5.3.2 Клиничка слика	20
5.3.3 Бисфосфонати.....	22
5.3.4 Индикации и контраиндикации за поставување имплант кај пациенти кои примаат бисфосфонати	24
5.3.5 Постменопауза.....	26
5.3.6. Влијание на начинот на примена на бисфосфонативрз поставата на дентални импланти.....	28
5.3.7 Поставување на дентален имплант пред, за време и по земање на бисфосфонатна терапија	29
5.3.8. Интраорални и екстраорални прегледи што треба да се направат пред поставување имплант кај пациенти кои употребуваат бисфосфонати	30
5.3.9 Превенција и терапија	32
5.3.9.1 Упатства и препораки за превенција на BRONJ	32
5.3.9.2 Видови на терапија	33
6.Заклучок	35
7.Користена литература	36

1. Вовед

Остеонекрозата на вилиците, која е поврзана со бисфосфонати е добро познат несакан ефект кај пациентите кои примаат бисфосфонати, како медикаментозен третман за остеопороза, мултипен миелом или малигни заболувања со коскени метастази.

Според Walter C.¹ и соработниците инциденцата на оваа појава се движи помеѓу 0.1% (кај пациентите со примарна остеопороза) и 1% (кај пациенти со секундарна остеопороза). Доколку пациентите примаат бисфосфонати за третман на малигни состојби тогаш процентот може да се искачи до 20% ако на тоа се надоврзат и дополнителни предиспонирачки фактори дефинирани како општи и локални фактори на ризик.

Од системските ќе ги издвоиме метаболните заболувања, заболувања кои се третираат со антиресорптивна терапија, дополнителна зрачна терапија во одредени регии и друго.

Од локалните фактори најчесто идентификувани се пародонтопатијата, екстракциите на заби, декубитални рани од несоодветни протетски надоместоци и вградување на дентални импланти во вилиците.

Најчеста појава на остеонекроза на вилиците е регистрирана кај пациентите на возраст од 69 ± 10 години и тоа заради две причини. Кај овие пациенти најчесто се сретнуваме со компромитирано општо здравје и потреба од системска терапија како и компромитирано орално здравје со губиток на голем број заби што понатаму претставува потреба за имплантолошка и коскена аугментативна реабилитација на пациентите. За избегнување на овие несакани последици треба да се следат светските напатствија за постава на дентални импланти кај оваа група пациенти.

Начинот на администрација на бисфосфонатната терапија во голем дел ја детерминира безбедноста на имплантната терапија што е анамнестички многу важен податок дали администрацијата е орална или интравенска. Во најголем број остеонекрозата се појавува кај интравенските бисфосфонати што не значи дека нема и успешни имплантни постапки кај оваа група пациенти.

Ова укажува на фактот дека оралната и интравенската администрација на бисфосфонати не се апсолутни контраиндикации за поставување на дентален имплант, затоа што имплантите може успешно да се остеоинтегрираат.

Од овие причини се прави проценка на потенцијалниот ризик за можен развој на остеонекроза на вилиците кај пациенти кои примаат бисфосфонати предизвикан од самата имплантна постапка и за тоа треба да се разговара и да се информира пациентот.

Многу слична патолошка состојба се забележува и кај пациентите на радијациона терапија каде компликацијата се нарекува радиоостеонекроза. Кај овие пациенти присутната ксеростомија не дозволува соодветна протетска фиксација заради што пациентите се одлучуваат за постава на дентални импланти со што ќе ги избегнат декубитусите од непостојаната протеза

Поради ксеростомијата, доволната фиксација на протезата е прилично комплицирана, а имплантите може да ја подобрат ситуацијата и може да ја намалат инциденцата на остео радионекроза со избегнување на рани од притисокот на протезата, што крајно може да резултираат со коскена изложеност и евентуална појава на радиоостеонекроза.

Се смета дека доминантна причина за појава на остео некроза при администрирање на бисфосфонатна терапија е инхибирачкиот ефект на бисфосфонатите врз остео кластната активност, како и нивниот антиангиоген ефект и токсичен ефект врз меките ткива.

Влијанието на бисфосфонатите врз оралната микрофлора, како и создавањето на биофилм на местото на остео некрозата 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.

Промените започнуваат најчесто на местата каде е извршена стоматолошка интервенција со прекин на интегритетот на оралната мукоза заради што стоматолозите треба да земат исцрпна медицинска анамнеза пред било каква интервенција во однос на заболувања од интерес и хронична терапија.

2. Преглед на литературата

Бројни протоколи кои се однесуваат на бисфосфонатната терапија и можноста од појава на вилична некроза при постава на дентални импланти, укажуваат на лимитирани индикации за имплантирање, особено кај пациентите кои примаат бисфосфонатна антиресорптивна терапија.

Според студиите на Drake M. и соработниците², остеонекрозата на вилиците предизвикана од бисфосфонати, односно BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) се дефинира како експониран дел од вилична коска во оралната празнина кој перзистира повеќе од осум недели и покрај дадената терапија, а пациентот дава негативен анамнестички податок на прашањето дали примил или во моментот прима радиотерапија, како и за постоење на коскени метастази.

Остеонекрозата на вилиците предизвикана од орално администрирани бисфосфонати е поретка појава, со полесна клиничка слика и манифестација, попредвидлива со поповолна реакција на превземениот третман, споредено со остеонекрозата предизвикана од интравенски администрираните бисфосфонати. Инциденцата на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците се зголемува со зголемување на времетраењето на медикаментозната терапија.

Drake M. и сор.² посочуваат дека инциденцата на бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците се зголемува со зголемувањето на времетраењето на медикаментозната терапија.

Остеонекрозата на вилиците може да биде асимптоматска во долг период од недели и месеци и може да се препознае само според експонираната коска во оралната празнина.

Овие лезии се најчесто симптоматски кога ќе бидат секундарно инфицирани или кога постои траума на меките ткива, преку острите рабови на експонираната коска, што може да се случи спонтано или на место после извршена екстракција.

Според истата студија BRONJ се карактеризира со изумирање на коската како последица на широк спектар на системски и локални фактори кои го компромитираат протокот на крв. Главната причина за коскена некроза е дефект во васкуларизацијата.

Согласно истражувањето, механизмот кој бисфосфонатите придонесуваат во развој на виличната остеонекроза не е до крај познат и не постои јасен доказ дали инфекцијата е примарна или секундарна во патогенезата.

Согласно истражувањето на Американската асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи³, во 2014 година, се препорачува промена на името од Остеонекроза на вилицата поврзана со употреба на бисфосфонати во Остеонекроза на вилицата поврзана со лекови, (MRONJ) заради зголемениот број на максиларна и мандибуларна остеоонекроза кои се поврзани со други антиресорптиви лекови како “Denosumab” или антиангиогени третмани.

Истото здружение наведува неколку клинички стадиуми на болеста:

- Пациенти со ризик
- Клинички стадиум 0 - неспецифичен клинички наод и симптоми без појава на експонирана некротична коска во оралната празнина
- Клинички стадиум 1 - има експонирана или некротична коска без знаци за инфекција
- Клинички стадиум 2 - има експонирана или некротична коска со знаци на инфекција, болка и еритем (The American Society for Bone and Mineral Research, н.д.)

Од Американска асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи³ посочуваат дека ако постои сомневање за остеоонекроза, треба да се направат панорамски или томографски испитувања со цел да се отфрлат или потврдат други етиолошки фактори и патолошки состојби, како што се цисти или импактирани заби. За да се анализираат посуптилни коскени промени, може да се користат и мали ретроалвеоларни снимки. Ткивна биопсија треба да се направи само во случај на сомневање од постоење на метастази.

Во својата студија Sharma R. и Choudhary D.A.⁴ во 2017 година, ги истражувале индикациите и контраиндикациите за поставување имплант кај пациенти кои веќе примаат бисфосфонати (со потреба од продолжување на бисфосфонатната терапија за време на поставување на имплантот).

Според нивната студија, поставувањето на дентални импланти не е контраиндицирано за пациенти кои примаат бисфосфонатна орална терапија, под услов да се следат следните принципи:

(а) ако пациентот е третиран со орална терапија со бисфосфонати помалку од 3 години и нема никакви клинички потешкотии, тогаш забните импланти може да бидат поставени без промена на конвенционалниот хируршки третман;

(б) во случај кога пациентот е третиран со орална терапија со бисфосфонати помалку од 3 години и ако заедно со таа терапија примал и кортикостероиди, треба да се консултира терапевтот кој ја препишал терапијата за да се земе во предвид прекин на оралната терапија 3 месеци пред поставувањето на имплантите, секако, доколку дозволуваат системските услови. Терапијата не треба да се продолжува пред коската целосно да се регенерира;

(в) ако пациентот прима орална терапија со бисфосфонати повеќе од 3 години со или без кортикостероиди, треба да се консултира терапевтот кој ја препишал терапијата за да се земе во предвид прекин на оралната терапија и тоа 3 месеци пред поставувањето на имплантите, доколку дозволуваат системските услови, а терапијата не треба да се продолжува пред коската целосно да се регенерира;

(г) забните импланти се контраиндицирани на пациентите кои се третирани со интравенски бисфосфонати. На овие пациенти треба да им се даде целосно објаснување за можните ризици од појава на остеонекроза на вилицата поврзана со бисфосфонати со можност за губење на имплантот поради долготрајната системска бисфосфонатна терапија. Пред поставувањето на забните импланти од пациентот се бара писмена согласност. Доколку е потребна модификација или прекин на терапијата со бисфосфонати тоа треба го направи терапевтот кој ја препишал терапијата.

Jacobsen⁵ смета дека поставувањето на дентални импланти е контраиндицирано кај пациентите со малигни заболувања кои се лекувани со интравенски бисфосфонати, додека пак кај пациентите со остеопороза кои се лекувани со интравенски/орални бисфосфонати, денталните импланти не се контраиндицирани.

Duarte и Yoshinari^{6,7} прикажуваат дека кај пациентите кои примаат системски бисфосфонати се забележува значаен напредок на полето на остеоинтеграцијата на денталните импланти.

Astrand⁸ ги проучувал различните дози на администрација на алендронат. При зголемувањето на дозите на алендронатот била забележана намалена стапка на ресорпција околу нестабилни дентални импланти. Според прегледите, бисфосфонатите се истовремено зависни од дозата и времето на администрација, и имаат директна поврзаност со можноста за остеонекроза на вилицата.

Кока⁹ во своите истражувања правел споредба на поставување импланти кај пациентки во постменопауза, со и без терапија со бисфосфонати и ги споредувал стапките на преживување на денталните импланти кај оваа група испитаници. Испитаничките биле поделени во две групи, 55 жени биле лекувани со орални бисфосфонати кај кои биле поставени 121 дентален имплант и 82 жени кои не користат терапија со бисфосфонати кај кои биле поставени 166 импланти. Добиените резултати укажале на фактот дека оралните бисфосфонати не треба да се прекинуваат при постава на дентални импланти кај оваа група испитаници.

Мемон¹⁰ во својот труд го анализираше степенот на остеоинтеграција на денталните импланти кај жени во постменопаузалниот период. За таа цел биле поставени 153 дентални импланти кај 100 испитанички кои користат терапија со орални бисфосфонати. При тоа не биле забележани значајни разлики во споредба со контролната група (132 дентални импланти поставени кај 100 испитанички кои не користат терапија со бисфосфонати).

Бел¹¹ во своето истражување прикажува 95% успех за 101 поставен дентален имплант на 42 пациенти кои земале орална терапија со бисфосфонати, и тоа од 6 месеци до 11 години пред интервенцијата.

Слично, во студијата на Al-Sabbagh¹², каде биле поставени 515 дентални импланти кај 203 пациенти со дијагноза на остеопороза и кои примале терапија со бисфосфонати, и по 7 години следење не бил пронајден никаков ризик за неуспех на имплантот и појава на остеонекроза.

Контроверзно, Yip JK и соработниците¹³ во една ретроспективна студија (337 жени, 1181 имплант), заклучиле дека при орално користење на терапија со бисфосфонати, можноста за 2.69 пати повисока за неуспех на денталните импланти, во споредба со другите жени каде денталните импланти биле успешни, и врската помеѓу оралната терапија и неуспехот на имплантот се покажала како посилна во максилата отколку во мандибулата.

Aspenberg P.¹⁴ во своето истражување заклучил дека не постои јасна врска помеѓу бисфосфонатите и остеоинтеграцијата на денталните импланти. Бисфосфонатите ја зголемуваат механичката стабилност на имплантите ако се користат локално, додека ако се користат системски истовремено се зголемува ризикот на остеонекроза на вилицата.

Scougund¹⁵ администрирал бисфосфонати кај стаорции нанесувајќи ги локално во препарирани имплантни лежишта. Забележал рано формирање на коска околу забните импланти од легура Ti-32Nb-5Zr третиран со ибандронат. Поради овие контрадикторни резултати од истражувањата во хуманите и анимални студии, а кои се однесуваат на површините на имплантите третиран со бисфосфонати, потребни се понатамошни истражувања. Бисфосфонатите, без разлика дали се примани интравенски или орално, ја инхибираат остеокластната ресорпција на коските, а со тоа и коскениот метаболизам.

Flichy-Fernándezetal¹⁶ покажале дека бисфосфонатите, без разлика дали се примани интравенозно или орално, ја инхибираат остеокластичната ресорпција на коските, а со тоа и коскениот метаболизам.

Holziger¹⁷ го истражувал интервалот на развивање на остеонекроза на вилицата поврзана со употреба на бисфосфонати кај пациенти на кои им биле поставени дентални импланти. Испитаниците ги поделил во 3 групи: група со импланти поставени пред третман со бисфосфонати, група со импланти поставени за време на терапија со бисфосфонати и трета група испитаници со импланти поставени по терапија со бисфосфонати.

Забрзан развој на остеонекроза бил забележан кај импантите кои се поставиле за време или по терапија со бисфосфонати.

Канадската работна група за остеонекроза на вилицата заедно со Канадско здружение на орални и максилофацијални хирурзи¹⁸ има изработено протокол за заеднички пристап кај пациенти со остеонекроза на вилицата предизвикана од

бисфосфонати. Овие упатства од протоколот се засноваат на систематски преглед на литературни податоци со цел да се дадат насоки и препораки за дијагностицирање, идентификација на пациенти со ризик од ова заболување, како и препораки за превенција и управување со појавата, засновани врз тековните докази.

Според Блус и соработниците¹⁹, 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.

Арсовска²⁰ во своето истражување за ефектот на медицинскиот озон врз зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза, евидентирала дека повеќе светски 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 и неговото влијание во епителизацијата на раната, како и стимулирањето на локалниот имунитет.

3. Цел на истражувањето

Целта на овој труд е преку преглед и анализа на научни трудови пронајдени со пребарување на базите на податоци PubMed, GoogleScholar и Elsevier преку клучните зборови дентални импланти, бисфосфонати, BRONJ и MRONJ, да се утврди релацијата помеѓу поставата на дентални импланти и појава на остеонекротата на виличните коски кај пациенти кои примаат различен тип на бисфосфонатна терапија.

Бисфосфонатите се еден од можните фактори на ризик за развивање на остеонекроза на вилицата, а оралнохируршките интервенции (каде спаѓаат и денталните импланти), извршени за време на бисфосфонатниот третман или по него, може да го изложат пациентот на зголемен ризик.

4. Материјал и метод на истражувачката работа

За реализација на целите во овој труд беа прегледани и анализирани научни трудови пронајдени со пребарување на базите на податоци PubMed, Google Scholar и Elsevier преку клучните зборови дентални импланти, бисфосфонати, остеонекроза, BRONJ и MRONJ.

Анализите беа насочени кон утврдување на инциденцата за појава на вилична остеонекроза, можностите од превенција и третманските модалитети кај пациентите кои планираат стоматолошки третман со дентални импланти и кои веќе биле третираны со импланти.

Различните гледишта за односот помеѓу денталните импланти и бисфосфонатите беа анализирани во зависност од повеќе фактори, како: времетраењето на терапијата, патот на администрирање, дозата на лекот како и друга хронична терапија која пациентот ја прима или ја примал, а која влијае на ефектите на бисфосфонатите. Сите пациенти третираны со овие лекови треба да бидат информирани за ризикот од губење на имплантот или можноста за појава на вилична остеонекроза.

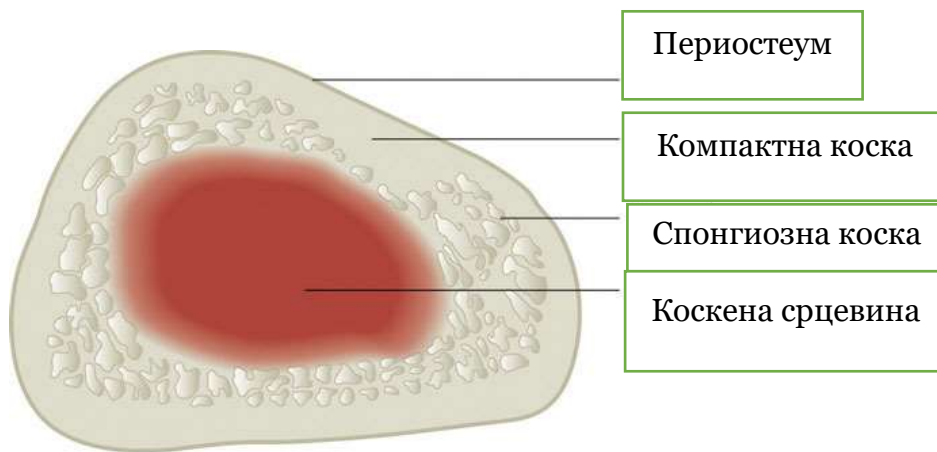
5. Дискусија

5.1 Метаболизам на коски

Коските се цврсто, минерализирано потпорно ткиво на еден организам со неколку основни функции:(21)

- Структурна поддршка на внатрешните органи
- Заштита на мозочните структури
- Минерален резервоар на калциум и фосфор
- Регулатор на киселоста
- Делува како депо за штетни метали (олово)

Постојат два вида коскена градба, трабекуларна (сунѓереста) и кортикална коска (густа, цврста). Кај вилчните коски на човекот, максилата има повеќе трабекуларна градба, додека мандибулата е еднадвор кортикална коска, а во внатрешноста трабекуларна (Слика 1).



Слика 1. Структурна градба на коска. Напречен пресек
(Bone Structure and Function, 2012)

По својот состав, зрелата коска е составена од протеини и минерали. Околу 60% од нејзината маса припаѓа на минералите, најмногу калциум и фосфор. Остатокот се вода и матрикс, кој 90% е составен од фиброзни протеини (колаген). Коскениот матрикс е составен од органски и неоргански дел. Органскиот е претставен со колаген тип 1, а во помали количини присутен е и колаген тип 3, 5, 10 и 12. Колагенот е протеин со околу 1000 аминокиселини во составот и должина

на нишки од околу 300нм. Во реакција со остеобластите, го произведуваат тројниот хеликс на проколагенот, кој им ја дава еластичноста на коските. Од неколагената група на протеини, во органскиот матрикс има фибронектин, остеопонтин, osteocalcin и коскен сиалопротеин.

Неорганскиот дел е претставен со 65-70% од масата на коската. Служи како јонски резервоар за калциум, фосфор и магнезиум

Овие јони формираат кристални структури околу колагените влакна, со што и ја даваат цврстината на коската. Ваквите кристали кои се градивна единица на коските се во форма на калциум хидроксиапатит ($\text{Ca}_{10}\text{P}_4\text{OH}_2$).[3]

5.2 Ремоделирање на коската

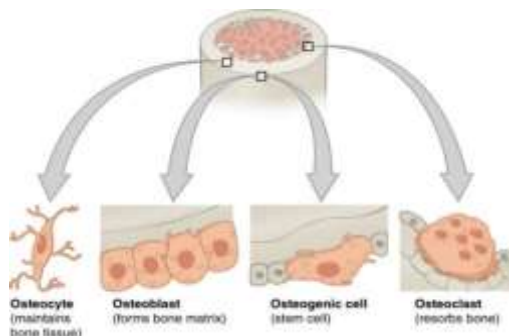
За да може скелетот да одговори на физиолошко-функционалните барања на организмот, коските кои навудум изгледаат исто, постојано се менуваат – ремоделираат. Коскено то ремоделирање се јавува поради потребата за калциум во екстрацелуларната течност, како и одговор на механичкиот стрес на коскено то ткиво.

Според Aubin J. E.²², Titorencu²³ и Curtis²⁴, коскениот метаболизам и патолошките појави на коските се случуваат на ниво на трите основни клеточни единици на ремоделирање на коската: остеобласти, остеокласти и остеоцити.

5.2.1 Остеобласти- сврзоткивни клетки со кубоидна форма кои се наоѓаат на површината на коските во екстрацелуларниот матрикс. Се нарекуваат и коскеноформирачки клетки затоа што го регулираат процесот на реминерализација на коската.

5.2.2 Остеоцити – сврзоткивни клетки кои произведуваат колаген тип 1 од кои е создаден екстрацелуларниот матрикс. Тие се всушност заробени остеобласти во коската по процесот на реминерализација и формирање на истата.

5.2.3 Остеокласти – се нарекуваат коскеноресорбирачки клетки (“clust”: да се скрши). Остеокластите потекнуваат од стем клетките во коскена та срцевина, за разлика од остеобластите кои се поврзани за фибробластите и други клетки од



Слика 2.Облик и функција на коскени клетки
(Lindsay M. Biga, Matern, Morrison-Graham, Quick, & Runyeon, 2019)

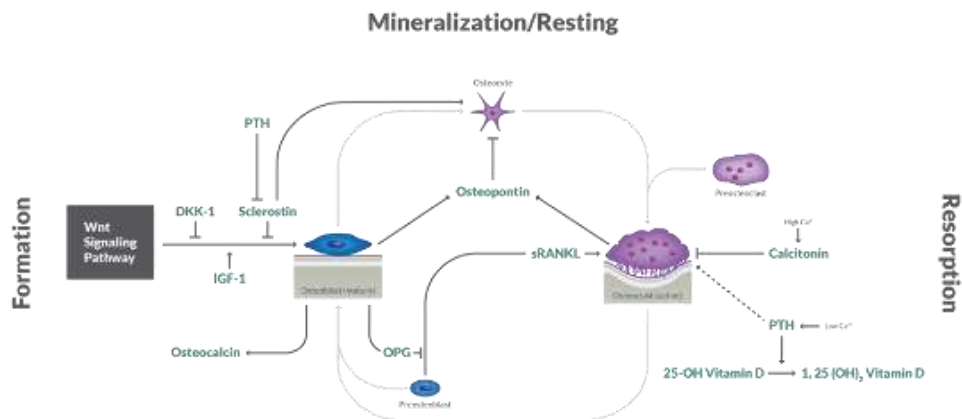
сврзното ткиво. Тие вршат ресорпција на минерализирана коска, откако ќе се прилепат на површината на коската. (Слика 2).

Според Teitelbaum S. L.²⁵ во физиолошки услови, ремоделирањето на коските е континуиран, координиран процес помеѓу остеобластите и остеокластите, кои се одвива преку рецепторен активатор.

Остеокластите се активираат поради ослободување на разградни ензими кои создаваат шуплини во веќе постоечката коска. Потоа, остеобластите ги исполнуваат шуплините со протеински матрикс, наречен остеоид, кој подоцна се минерализира за да се формира зрела коска.

Тоа е многу важно и според Fontana и соработниците²⁶ затоа што овозможува прилагодување на формата и организираната структура на коските на биомеханички сили, одржување на интегритетот на коските (репарација и микротрауми) и хомеостаза на калциум и фосфати.

Метаболизмот на коските е континуиран процес на апозиција и ресорпција на коските, кој е внимателно регулиран од динамичката врска меѓу остеокластите, остеобластите и низата хормонални и регулаторни влијанија (Слика 3).



Слика 3.Процес и регулација на метаболизмот на коските преку клеточни ензими и хормони (alpc0 cycle-bone-growth-resorption, n.d.)

Оптималните нивоа на овие сигнални молекули диктираат дали постои здрав, избалансиран метаболизам на коските. Нарушувањата во оваа метаболна рамнотежа каде ресорпцијата е поголема од апозицијата може да ја ослабне скелетната архитектура и да ја доведе до опасност од развој на хронични коскени заболувања како остеопороза.

Дисбаланс во метаболизмот на коските се случува во услови на нерамнотежа помеѓу формирање на коските со посредство на остеобласти и ресорпција на коските преку остеокласти. На тој начин коските ја губат својата густина и маса, стануваат порозни и фрагилни. Во услови на оваа патогенеза, доаѓа до појава на остеопороза и со земање терапија со бисфосфонати може да дојде до појава на остонекроза на коските.

Остонекрозата, која исто така се нарекува аваскуларна некроза или асептична некроза, е смрт на коскените клетки како резултат на намален проток на крв. Може да доведе до колапс на целото ткиво околу, како и самата коска. (Su, N и соработниците²⁷)

5.3 Остонекроза на вилиците предизвикана од употреба на Бисфосфонати (БРОНЈ)

5.3.1 Патогенеза

Според студиите на Drake M. и соработниците[2], остонекрозата на вилиците предизвикана од бисфосфонати, односно BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws) се дефинира како експониран дел од вилична коска во оралната празнина кој перзистира повеќе од осум недели и покрај дадената терапија, а пациентот дава негативен анамнестички податок на прашањето дали примил или во моментот прима радиотерапија, како и за постоење на коскени метастази. (Слика 4)

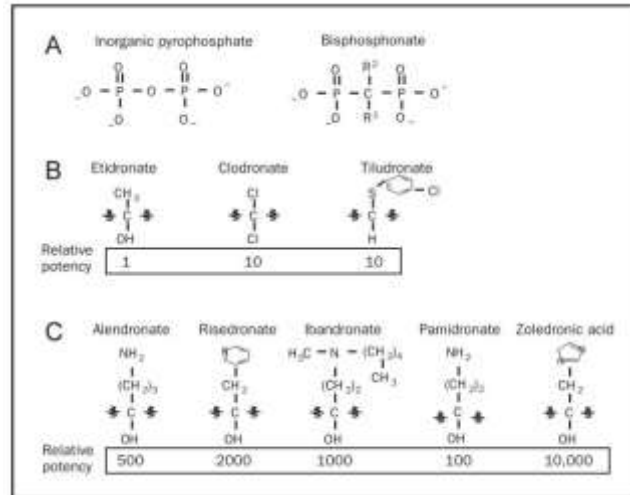
Остонекрозата на вилиците предизвикана од орално администрирани бисфосфонати е поретка појава, со полесна клиничка слика и манифестација,



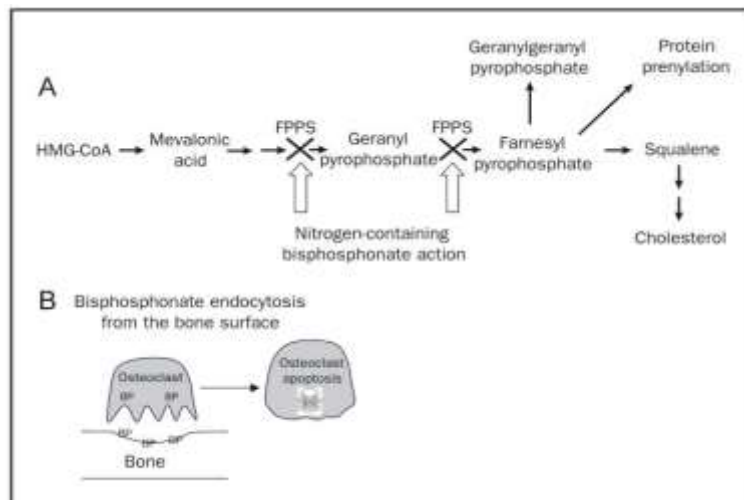
Слика 4. БРОНЈ во долна вилица, трансканин сектор
(Cornelio Blus¹, Giannelli, Denotti, & Orrù, 2013)

попредвидлива со поповолна реакција на превземениот третман, споредено со остеонекротата предизвикана од интравенски администрираните бифосфонати.

Drake M. и сор.² посочуваат дека инциденцата на бифосфонатно поврзаната остеонекротата на вилиците се зголемува со зголемувањето на времетраењето на медикаментозната терапија. (Слика 5)



Слика 5. Структура на бифосфонатите со потенцијал на остеоκластична инхибиција



Слика 6. А, Бифосфонати кои содржат азот селективно ја инхибираат farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) во остеоκластите. В, остеоκластната ендоцитоза на бифосфонат од коскената површина доведува до инхибиција на FPPS и апоптоза на остеоκластите. БП = бифосфонат што содржи азот; HMG-CoA = 3-hydroxy-3-methylglutarylcoenzyme A.

Остеонекрозата на вилиците може да биде асимптоматска во долг период од недели и месеци и може да се препознае само според експонираната коска во оралната празнина.

Овие лезии се најчесто симптоматски кога ќе бидат секундарно инфицирани или кога постои траума на меките ткива, преку острите рабови на експонираната коска, што може да се случи спонтано или на место после извршена екстракција.

5.3.2 Клиничка слика

Типичните знаци и симптоми вклучуваат болка, оток и инфекција на меките ткива, губење на заби и постојана супурација. Знаци и симптоми коишто можат да се појават пред развојот на клинички видлива остеонекроза вклучуваат ненадејна промена во пародонталното здравје или состојбата на меките ткива, неможност на оралната мукоза за заздравување, недијагностицирана болка во устата, губење на заби или инфекција на меките ткива.

Hayashida и сор.²⁸ опишуваат дека некои пациенти може да имаат и атипични знаци како трнење или чувство на тешка вилица, како и различен степен на дизестезии. (Слика 7)



Слика 7.Клиничка слика на БРОНЈ(Blanchaert&Harris, 2021)

Истите автори посочуваат дека ако постои сомневање за остеонекроза, треба да се направат панорамски или томографски испитувања со цел да се отфрлат или потврдат други етиолошки фактори и патолошки состојби, како што се цисти или импактирани заби. За да се анализираат посуптилни коскени промени, може да се користат и мали ретроалвеоларни снимки. Ткивна биопсија треба да се направи само во случај на сомневање од постоење на метастази.

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 остеонекротата 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.

Се претпоставува дека усната празнина како медиум е најмногу изложена на инфекции и канцерогени материи, што на некој начин е тригер за појава на БРОНЈ.

Појавите започнуваат најчесто на местата каде е извршена стоматолошка интервенција како што се екстракциите. Затоа стоматолозите треба да земат добра медицинска анамнеза пред било каква интервенција, во однос на заболувања и терапии.

Во литературниот преглед наведовме дека Американската асоцијација на орални и максилофацијални хирурзи³ во 2014 година ги наведува клиничките стадиуми на болеста:

1 Пациенти со ризик

2 Клинички стадиум 0 - неспецифичен клинички наод и симптоми без појава на експонирана некротична коска во оралната празнина

3 Клинички стадиум 1 - има експонирана или некротична коска без знаци за инфекција

4 Клинички стадиум 2 - има експонирана или некротична коска со знаци на инфекција, болка и еритем.

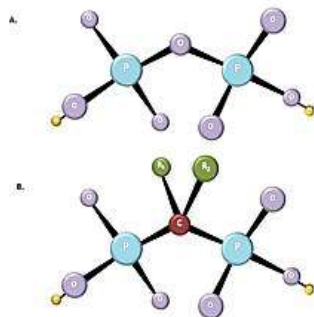
5 Клинички стадиум 3 - експонираната и некротичната коска екстендира под алвеоларниот дел од коската, што може да резултира со патолошка фрактура, екстраорална фистула, ороантрална или ороназална комуникација.

5.3.3 Бисфосфонати

Бисфосфонатите се класа на лекови кои кои го превенираат губитокот на коскена маса, и се користат во третманот на остеопороза и слични заболувања.

Тие се најчесто препишуваните лекови кои се користат во третманот на остеопороза. Се нарекуваат бисфосфонати бидејќи во својата структура содржат две фосфонатни (PO(OH)₂) групи (Слика 8).

Слика 8. Хемиска структура на пирофосфат (А, горе) и бисфосфонат (В, долу). Р = фосфор, О = кислород, Н = водород, С = јаглерод, R = страничен синцир.



Кај бисфосфонатите, централниот кислороден атом е заменет со јаглероден атом. Сите бисфосфонати имаат заедничка структура фосфор-јаглерод-фосфор со два странични синцири (R1 и R2 на сликата). Страничниот синцир R2 ги одредува хемиските особини на лекот, и ги разликува поединечните бисфосфонати. Ваквата хемиска структура овозможува висок афинитет за калциум хидроксиапатитот, овозможувајќи брзо и специфично насочување кон скелетот. (Rogers M.J.,²⁹)

Бисфосфонатите се антиресорптивни медикаменти коишто се користат во третманот на одредени состојби настанати поради малигнитети, вклучувајќи ги тука хиперкалцемијата, коскените метастази од карцином на дојката, карцином на простата и белите дробови, како и третманот на милтипниот миелом, остеопорозата, Пеџетовата болест и други коскени заболувања.

Покрај тековно одобрените употреби, бисфосфонатите обично се препишуваат за превенција и третман на различни скелетни состојби, како што е ниска густина на коските и osteogenesis imperfecta. [Coleman³⁰ и Holen³¹]

Најчесто, пациентите кои се на бисфосфонатна терапија, истата ја зимаат преку уста (орално), капковно (интравенска инфузија) или со инјектирање. Максимално намалување на ресорпцијата на коските се јавува во рок од

приближно 3 месеци од започнувањето на терапија со орален бисфосфонат, дадена дневно, неделно или месечно и останува приближно константна со продолжување на третманот.

Бисфосфонатите се аналози на пирофосфатите, кои се природни модулатори на коскениот метаболизам. Тие се потентни инхибитори на остеокластно посредуваната коскена ресорпција, имаат цитотоксичен ефект на зрелите остеокласти и го инхибираат формирањето на остеокластите од нивните прекурсори. (Kumar³²)

Бисфосфонатите ја намалуваат способноста на остеокластите да го ограничат просторот, да атхерираат за коскената површина и да создадат протони кои се неопходни за продолжување на коскената ресорпција. (Colucci и сор.³³)

Главна функција на бисфосфонатите е да ја инхибира остеокластната коскена ресорпција преку интраклеточен механизам. Депонирањето на бисфосфонатите е на површината на коските, што резултира со нивен директен контакт со остеокластите. Исто така ја промовираат и остеокластната апоптоза преку намалување на развојот на остеокластниот прогенитор и неговото мобилизирање. (Hughes и сор.³⁴)

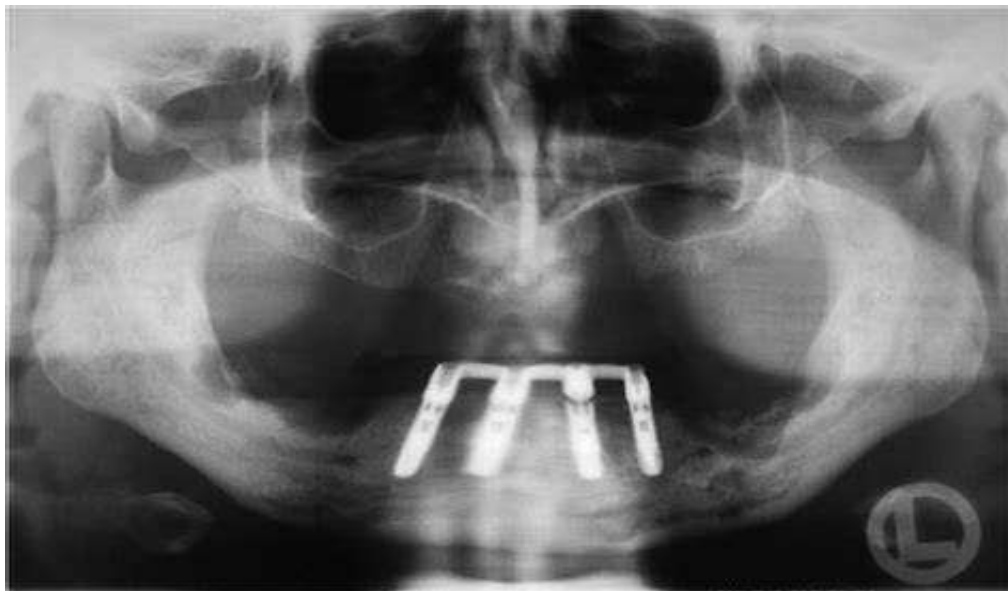
Познато е дека бисфосфонатите кои содржат основен примарен азотен атом во алкалниот синџир, како што е алендронатот се 10-100 пати попотентни во инхибирањето на коскената ресорпција отколку претходните генерации на бисфосфонати како што е клодронатот, кои ги немаат овие карактеристики. Оние бисфосфонати коишто содржат трет азотен атом како што се ибадронатот и олападронатот се уште попотентни во инхибирањето на коскената ресорпција. Според Russell³⁵, ризендронатот и золедронатот се меѓу најпотентните бисфосфонати, бидејќи содржат азотен атом во хетероцикличниот прстен.

Бисфосфонатно поврзаната остеонекроза на вилиците не е нова болест или феномен, бидејќи таканаречената „фосфатна вилица – се спомнува уште во 19. век, кога била позната како состојба настаната како резултат на депозиција на фосфор во коските и вилиците кај работниците во индустрија за производство на кибрити. Според Miles³⁶ и Myers³⁷ кај нив се развиле забоболки, гингивитис, апсцеси, коскена загуба, изобличување на коските, лош здив и ексудат, со конечни церебрални компликации.

Согласно истражувањето на Drake и соработниците², механизмот со кој бисфосфонатите придонесуваат во развој на виличната остеонекроза не е до крај познат и не постои јасен доказ дали инфекцијата е примарна или секундарна во патогенезата.

Според истата студија, BRONJ се карактеризира со изумирање на коската како последица на широк спектар на системски и локални фактори кои го

компромитураат протокот на крв. Главната причина за коскена некроза е дефект во васкуларизацијата (Слика 9).



Слика 9. Ефект на дентални импланти врз остеонекрозата на вилиците поврзана со бисфосфонати
(Effect of Dental Implants on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, 2014)

5.3.4 Индикации и контраиндикации за поставување имплант кај пациенти кои примаат бисфосфонати

Во својата студија Sharma R. и Choudhary D.A.⁴ во 2017 година, ги истражувале индикациите и контраиндикациите за поставување имплант кај пациенти кои веќе примаат бисфосфонати (со потреба од продолжување на бисфосфонатната терапија за време на поставување на имплантот).

Според нивната студија, поставувањето на дентални импланти не е контраиндицирано за пациенти кои примаат бисфосфонатна орална терапија, под услов да се следат следните принципи:

1 Пациентот третиран со орална терапија со бисфосфонати <3 години

Ако пациентот е третиран со орална терапија со бисфосфонати помалку од 3 години и нема никакви клинички потешкотии, тогаш денталните импланти може да бидат поставени без промена на конвенционалниот хируршки третман;

2 Пациентот третиран со орална терапија со бисфосфонати <3 години и кортикостероиди

Во случај кога пациентот е третиран со орална терапија со бисфосфонати помалку од 3 години и ако заедно со таа терапија примал и кортикостероиди, треба да се консултира терапевтот кој ја препишал терапијата за да се земе во предвид прекин на оралната терапија 3 месеци пред поставувањето на имплантите, секако, доколку дозволуваат системските услови. Терапијата не треба да се продолжува пред коската целосно да се регенерира;

3 Пациентот третиран со орална терапија со бисфосфонати >3 години, со или без кортикостероиди

Ако пациентот прима орална терапија со бисфосфонати повеќе од 3 години со или без кортикостероиди, треба да се консултира терапевтот кој ја препишал терапијата за да се земе во предвид прекин на оралната терапија и тоа 3 месеци пред поставувањето на имплантите, доколку дозволуваат системските услови, а терапијата не треба да се продолжува пред коската целосно да се регенерира;

4 Пациенти третирани со интравенски бисфосфонати

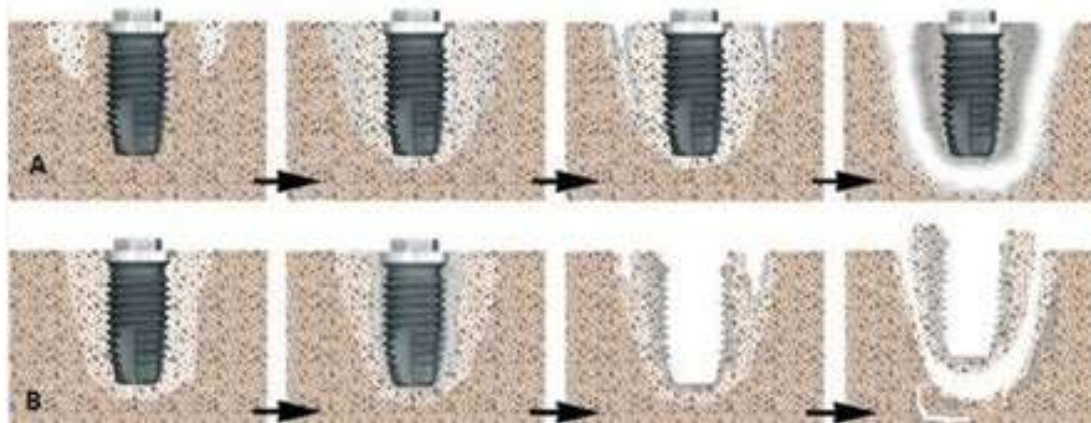
Денталните импланти се контраиндицирани на пациентите кои се третирани со интравенски бисфосфонати.

На овие пациенти треба да им се даде целосно објаснување за можните ризици од појава на остеонекроза на вилицата поврзана со бисфосфонати со можност за губење на имплантот поради долготрајната системска бисфосфонатна терапија.

Пред поставувањето на дентални импланти од пациентот се бара писмена согласност.

Доколку е потребна модификација или прекин на терапијата со бисфосфонати тоа треба го направи терапевтот кој ја препишал терапијата.

За пациентите на кои може да им биде потребна обемна инвазивна орална хируршка интервенција, како и на оние со повеќекратни фактори на ризик за остеонекроза (фактори поврзани со третман со одредени лекови: потенцијал за висок бисфосфонати, траење на терапијата и локални системски фактори: слаба орална хигиена, пушење, пародонтопатија, глукокортикоидна терапија, дијабетес, слаб имунитет, обезност и историја на малигнитет) од суштинско значење е клиничкото размислување и проследување на случајот. (Слика 10)



Слика 10.Предлог модел на БРОНЈ поврзан со дентален имплант
(Ballantyne, 2016)

Jaskobsen⁵ смета дека поставувањето на дентални импланти е контраиндицирано кај пациентите со малигни заболувања кои се лекувани со интравенски бисфосфонати, додека пак кај пациентите со остеопороза кои се лекувани со интравенски/орални бисфосфонати, денталните импланти не се контраиндицирани.

Duarte⁶ и Yoshinari⁷ прикажуваат дека кај пациентите кои примаат системски бисфосфонати се забележува значаен напредок на полето на остеоинтеграцијата на денталните импланти.

Astrand⁸ ги проучувал различните дози на администрација на алендронат. При зголемувањето на дозите на алендронатот била забележана намалена стапка на ресорпција околу нестабилни дентални импланти. Според прегледите, бисфосфонатите се истовремено зависни од дозата и времето на администрација, и имаат директна поврзаност со можноста за остеонекроза на вилицата.

5.3.5 Постменопауза

Прегледот на литературата за поставување импланти кај пациенти во постменопауза, со и без терапија со бисфосфонати ги покажа следните резултати:

Кока⁹ во своите истражувања правел споредба на поставување импланти кај пациенти во постменопауза, со и без терапија со бисфосфонати. Тој ги споредувал стапките на преживување на денталните импланти кај постменопаузални жени. Испитаничките биле поделени во две групи, 55 жени биле лекувани со орални бисфосфонати кај кои биле поставени 121 дентален имплант и 82 жени кои не користат терапија со бисфосфонати кај кои биле поставени 166 импланти. Добиените резултати укажале на фактот дека оралните бисфосфонати не треба да

се прекинуваат при постава на дентални импланти кај оваа група испитаници. (слика 11)

Метоп¹⁰ во својот труд го анализирал степенот на осеоинтеграција на денталните импланти кај жени во постменопаузалниот период. За таа цел биле поставени 153 дентални импланти кај 100 испитанички кои користат терапија со орални бисфосфонати. При тоа не биле забележани значајни разлики во споредба со контролната група (132 дентални импланти поставени кај 100 испитанички кои не користат терапија со бисфосфонати).

Бел¹¹ во своето истражување прикажува 95% успех за 101 поставен дентален имплант на 42 пациенти кои земале орална терапија со бисфосфонати, и тоа од 6 месеци до 11 години пред интервенцијата.

Слично, во студијата на Al-Sabbagh¹², каде биле поставени 515 дентални импланти кај 203 пациенти со дијагноза на остеопороза и кои примале терапија со бисфосфонати, и по 7 години следење не бил пронајден никаков ризик за неуспех на имплантот и појава на остеонекроза.

Контроверзно, YipJK и соработниците¹³, во една ретроспективна студија (337 жени, 1181 имплант), заклучиле дека при орално користење на терапија со бисфосфонати, можноста за 2.69 пати повисока за неуспех на денталните импланти, во споредба со другите жени каде денталните импланти биле успешни, и врската помеѓу оралната терапија и неуспехот на имплантот се покажала како посилна во максилата отколку во мандибулата.

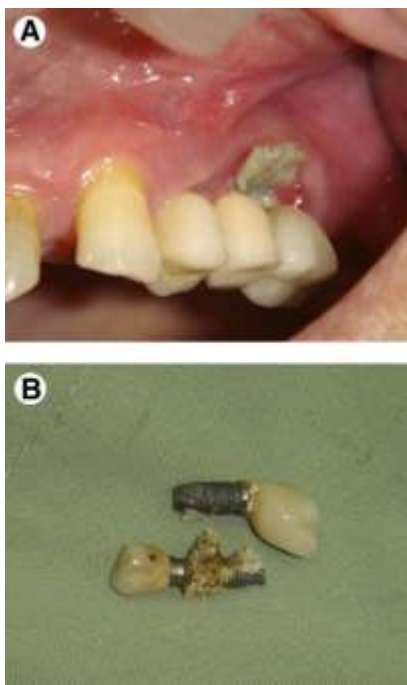


Слика 11. Клиничките фотографии не покажуваат докази за остеонекроза поврзана со бисфосфонати (ValleyCentreDentalGroup, n.d.)

5.3.6. Влијание на начинот на примена на бисфосфонати врз поставата на дентални импланти

Aspenberg P.¹⁴ во своето истражување заклучил дека не постои јасна врска помеѓу бисфосфонатите и остеоинтеграцијата на денталните импланти. Бисфосфонатите ја зголемуваат механичката стабилност на имплантите ако се користат локално, додека ако се користат системски истовремено се зголемува ризикот на остеонекроза на вилицата.

Бисфосфонатите имаат различен ефект на местата за опоравување на коската и на местата за реконструкција на коската. Коската може да биде формирана на страната за опоравување, но овој лек го намалува формирањето на коската до слично ниво како ресорпцијата на коската во страната за реконструкција. Тоа може да ги објасни зголемените вредности на обратниот вртежен момент на игличките за фиксација на импланти обвиеени со бисфосфонати. Кај пет пациенти кај кои биле користени имплантите обвиеени со бисфосфонати, се забележала зголемена стабилност и резонантна фреквенција. Од друга страна, откриен е зголемен ризик од остеомиелитис кога коската што содржи бисфосфонат не се ресорбира пред да заврши фазата на заздравување. (Слика 12)



Слика 12.Остеонекроза на вилицата поврзана со бисфосфонати после поставување дентални импланти (Lazarovici, etal., 2010)

Scouglund¹⁵ администрирал бисфосфонати кај стаорции ги нанесувал локално во препарираниите имплантни лежишта. Забележал рано формирање на коска околу денталните импланти од легура Ti-32Nb-5Zr третиран со ибандронат. Поради овие контрадикторни резултати од истражувањата во хуманите и анимални студии, а кои се однесуваат на површините на имплантите третиран со бисфосфонати, потребни се понатамошни истражувања.

Flichy-Fernándezetal.¹⁶ покажале дека бисфосфонатите, без разлика дали се примани интравенозно или орално, ја инхибираат остеокластичната ресорпција на коските, а со тоа и коскениот метаболизам.

Според Robert EM³⁸ оралните бисфосфонати се разликуваат на три начини од тие кои се индуцирани од интравенозни бисфосфонати:

- ❖ подолг период на изразување на бисфосфонати е потребен пред да се развие изразената коска,
- ❖ количината на изразената коска е помала и симптомите се послаби, и
- ❖ престанокот на оралните бисфосфонати може да доведе до постепен напредок.

5.3.7 Поставување на дентален имплант пред, за време и по земање на бисфосфонатна терапија

Holziger¹⁷ го истражувал интервалот на развивање на остеонекроза на вилицата поврзана со употреба на бисфосфонати кај пациенти на кои им биле поставени дентални импланти. Испитаниците ги поделли во 3 групи: група со импланти поставени пред третман со бисфосфонати, група со импланти поставени за време на терапија со бисфосфонат и трета група испитаници со импланти поставени по терапија со бисфосфонати.

Забрзан развој на остеонекроза бил забележан кај импантите кои се поставиле за време или по терапија со бисфосфонати.

Според ретроспективните истражувања, во однос на неуспех на имплантите не постојат значајни разлики помеѓу пациенти кои користат бисфосфонати и оние кои не користат, и ниједен случај на осетонекроза не бил забележан во овие истражувања.

5.3.8. Интраорални и екстраорални прегледи што треба да се направат пред поставување имплант кај пациенти кои употребуваат бисфосфонати

- За да се процени здравствената состојба на пациентот треба да се бараат интра и екстра орални испитувања, слики и лабораториски испитувања како комплетна крвна слика и тестови за коагулација, гликоза во крвта (на гладно), уреа, креатинин, заедно со специфичен преглед за да се оцени реасорпција на коските, наречен Ц-терминален телопептид (СТХ). (Cheng³⁹ и Kunchur⁴⁰)

Ц-терминалниот телопептид дозволува проценување на ризикот од остеонекроза кај пациенти кои биле лекувани со бисфосфонати повеќе од 3 години.

Ниво на СТХ во серум овозможува проценка дали пациентот ќе развие финален неуспех (ОЈ):

- вредности помали од 100 pg/ml - висок ризик;
- вредности помеѓу 100 и 150 pg / ml – среден ризик;
- вредности помеѓу 150 и 299 pg / ml – мал ризик;
- повеќе од 300 pg / ml – не постои ризик.

Ниските вредности на Ц-терминалниот телопептид укажуваат на потребата за престанок на лекувањето најмалку 6 месеци претходно за да се нормализира нивото во серум. Доколку прекилот на лековите не евозможен, пациентот треба да биде информиран за ризикот од неуспех. (Kunchur⁴⁰)

На пациентите кои користат бисфосфонати повеќе од 3 години или, пак, кортикостероиди, им се предложува да го прекинат третманот 6 месеци пред и по поставувањето на имплантите, враќајќи го користењето по комплетното оздравување. Во овој случај, терапевтската модификација или престанокот на третманот треба да биде направена во договор со лекарот и со пациентот. Пациентот треба да потпише Формулар за согласност и треба да биде информиран за сите можни ризици. (Altundal H⁴¹)

Операцијата за поставување на дентални импланти која е во релација со остеонекроза на вилицата поради употреба на бисфосфонат е ретка, но, сепак, можноста за појавување на истата е присутна. Кај пациенти кои ќе примат бисфосфонати, улогата на оралните хирурзи е да ги дијагностицираат и третираат сите основни патолошки состојби, а сите инвазивни стоматолошки процедури треба да бидат закажани најмалку 3 месеци пред започнувањето на терапија со бисфосфонати. Но, кога бисфосфонатот е неопходен, како кај пациентите со малигнитет, тогаш стоматолошкиот третман може да започне истовремено со

употребата на бисфосфонатот, бидејќи потребно е време истиот да се исталожи вовеличните коски. (Robert EM³⁸)

Кај пациентите кои употребуваат орални бисфосфонати помалку од 3 години, кои имаат барем еден ризичен медицински фактор, серумскиот СТХ може да се евалуира за да се процени ризикот од остеонекроза. Кога Ц-терминалниот телопептид го има количински повеќе од 150 pg/ml во серумот, ризикот за остеонекроза по поставувањето на имплантот е минимален. (Robert EM³⁸ и Seemann R⁴²)

Доколку Ц-терминалниот телопептид е под оваа вредност, докторот советува да се направи пауза од употребата на лековите најмалку 3 месеци пред поставувањето на имплантот и 3 месеци по поставувањето на имплантот. (Flichy-Fernández A.J.⁴³)

Според Советот на американското стоматолошко здружение за изјави за научни тези, прекинувањето на бисфосфонатите може да не влијае врз ризикот за појава на остеонекроза. Стоматологот треба да го информира пациентот за алтернативните опции за лекување.

Edwards и сор.⁴⁴ и Lerman и сор.⁴⁵ порачуваат стоматолозите да користат механичко и терапевтско одржување на забните импланти за да се спречи развојот на периимплантитис, особено кај овие пациенти. Без разлика во кој стадиум е, мора да се препише орално плакнење со 0.12% раствор на хлорхексидин три пати дневно.

За вториот стадиум, каде инфекцијата е придружена со болка, се предлага антибиотик (пеницилин 500 mg, 4 пати дневно).

За третиот стадиум е нормално да се карактеризира со поголема болка, експозиција на коската и немање реакција на антибиотиците, но тоа може да се контролира со хируршки дебирдман или ресекција.

Во различни стадиуми, 120 пациенти со остеонекроза зараснале со целосна повторна епителизација која се случува во 23% од инвазивните хируршки оперативни зафати кај пациентите.

Doh⁴⁶ истражувал случај на остеонекроза, поврзан со поставување на дентален имплант.

Третманот бил направен со активирање на остеобластната активност со употреба на терапија со Терипаратид (ТПТД) (рекомбинантна човечка ПТХ) заедно со конзервативен третман. Во овој случај, забележано е одвојување на секвестри и успешен третман со целосно заздравување на епителот.

5.3.9 Превенција и терапија

5.3.9.1 Упатства и препораки за превенција на BRONJ

Остеонекрозата врзана со употреба на бифосфонати (BRONJ) бара мултидисциплинарен приод со цел достигнување на еден рационален пристап базиран на докази за дијагностицирање, превенција и управување на оваа патолошка појава.

Канадската работна група за остеонекроза на вилицата заедно со Канадско здружение на орални и максилофацијални хирурзи¹⁸ има изработено протокол за заеднички пристап кај пациенти со остеонекроза на вилицата предизвикана од бифосфонати. Овие упатства од протоколот се засноваат на систематски преглед на литературни податоци со цел да се дадат насоки и препораки за дијагностицирање, идентификација на пациенти со ризик од ова заболување, како и препораки за превенција и управување со појавата, засновани врз тековните докази.

Превенцијата и препораките за третман се засноваат на тековни податоци, што е ограничено на извештаи за случаи, серии на случаи, истражувања, ретроспективни студии и потенцијални студии за набљудување.

Кај сите пациенти на онкологија, треба да се направи темелен стоматолошки преглед, вклучувајќи радиографии, пред започнување на интравенска терапија со бифосфонат. Altundag и сор.⁴⁷ препорачуваат кај оваа популација, секоја инвазивна стоматолошка постапка да биде завршена пред започнување на терапија со бифосфонати.

Додатоците на витамин Д и калциум при терапија на бифосфонати заради елиминација на несаканите ефекти поврзани со хипокалцемија, може да ја зголемат ресорпцијата на коските и да ја намалат ефикасноста на бифосфонатите. Затоа, витамин Д и додаток на калциум не смеат да се препорачуваат рутински за време на администрација на бифосфонат.

Сите постапки кои не се итни треба по можност да се одложат во период од 3 до 6 месеци по прекин на терапијата со бифосфонати. Пациентите со остеопороза кои примаат орални или интравенски бифосфонати, а имаат санирано забало и одржуваат добра орална хигиена, можеби и немаат потреба од стоматолошки преглед.

Прекин на пушењето, ограничување на внесот на алкохол и одржување добра орална хигиена треба да биде потенцирано кај сите пациенти кои примаат терапија со бифосфонати.

Агресивниот дебридмент во овој случај е контраиндициран. Пациентите со воспоставен BRONJ треба да се соодветно згрижени и да добијат медицинска поддршка, вклучувајќи контрола на болка, третман на секундарна инфекција, отстранување на некротични остатоци и мобилни секвестри.

5.3.9.2 Видови на терапија

Според Блус и соработниците¹⁹, BRONJ е значаен клинички проблем кој се карактеризира со болка, улцерација на мукозата, инфекција и колонизација на бактерии што не дозволува зараснување на раната во предел на експонираната коска. Тоа драматично влијае на квалитетот на животот на пациентите заради што кај овие пациенти се потребни алтернативни третмани за BRONJ.

Алтернативите за третман на BRONJ главно се фокусирани на конзервативни или хируршки процедури, во зависност од клиничкиот стадиум. Прекин на бисфосфонатната терапија може да се разгледа по консултација со специјалистот кој ја препишал истата и во зависност од здравјето на пациентот.

Специфичен третман за секој стадиум:

- 1 Пациенти со ризик: Потребна е едукација на пациентите
- 2 Стадиум 0: Симтоматски третман, која подразбира аналгетици и антибиотици.
- 3 Стадиум 1: Антибактериски раствори за уста (0,12% р-ор на хлорхексидин), Клиничко следење на три месеци
- 4 Стадиум 2: Орални антимицробни раствори (0,12% р-орна хлорхексидин), симтоматски третман со орални антибиотици, дебридмант со цел прекинување на иритацијата на меките ткива и контрола на инфекцијата
- 5 Стадиум 3: Антибактериски раствори за уста, антибиотска терапија и контрола на болката, хируршки дебридмент/ресекција со цел долготрајно справување со инфекцијата и болката

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.

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.

Арсовска²⁰ во своето истражување за ефектот на медицинскиот озон врз зараснувањето на раната кај бисфосфонатната остеонекроза, евидентирала дека повеќе светски автори се занимавале со докажување на влијанието на озонската терапија врз зараснувањето на раната во предел на остеонекروزата 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 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.

Главни карактеристики на озонот се: антимикубно 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.

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 ѕид на микроорганизмите. На пример, озон на ниво од 0,4 ppm за 4 минути може да ја убие секоја бактерија, вирус или фунги.

6.Заклучок

Пациентите кои се лекувани со интравенски бисфосфонати имаат поголема шанса за развивање на остеонекроза на вилиците по поставување на дентални импланти.

Стапката на успешни импланти кај пациенти кои примаат орални бисфосфонати е многу висока, па не претставува ризик фактор.

За да се процени вистинскиот ризик помеѓу употребата на бисфосфонатите и поставување на дентални импланти, критериумите за истражување мора да бидат унифицирани и да се земе во предвид, освен начинот на администрирање, и времетраењето на третманот, евентуална дополнителна терапија, престанокот на употребата на лекот, локалните аспекти на поставувањето на денталниот имплант и индивидуалните карактеристики на пациентот.

Лекарот кој го води основното заболување треба да го советува пациентот за ефектот на бисфосфонатите и нивното негативно влијание врз виличните коски, а кога ќе се појави потреба од хируршка интервенција во орофацијалната регија потребно е да се добие согласност од лекарот и од самиот пациент кој ќе биде запознаен со сите ризици и несакани интеракции помеѓу лековите и потребната стоматолошка интервенција.

7.Користена литература

1. Walter C., Al-Nawas B., Wolff T., Schiegnitz E., & Grötz K. A. (2016). Dental implants in patients treated with antiresorptive medication - a systematic literature review. *International journal of implant dentistry*. 2(1):9.
2. Drake M. T., Clarke B. L. & Khosla S. (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic proceedings*. 83(9): 1032–1045.
3. Salvatore L.R., Dodson T.B., Aghaloo t., Carlson e.R., Ward B. B., Kademani D. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. Volume 80(2):920-943
4. Sharma, Rahul & Anand, Dhruv & Choudhary, Ashish & Vikram, Jay & Hasti, Anurag & Lecturer, Senior. (2017). Bisphosphonates and dental Implants – A literature review. *Annals of Prosthodontics and Restorative dentistry*. 3: 60-62.
5. Jacobsen C, Metzler P, Rossle M, Obwegeser J, Zemann W, Gratz KW. Osteopathology induced by bisphosphonates and dental implants: Clinical observations. *Clin Oral Investig* 2013;17(1):167- 175.
6. Duarte PM, de Vasconcelos Gurgel BC, Sallum AW, Filho GR, Sallum EA, Nociti FH, Jr. Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen-deficient rats. *J Periodontol* 2005;76(1):107-114.
7. Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials* 2002;23(14):2879-2885.
8. Astrand J, Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: High doses are needed in rats. *Acta Orthop Scand* 2002;73(1):24-30
9. Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res* 2010;54(3):108-111.
10. Memon, S., Weltman, R. L., & Katancik, J. A. (2012). Oral bisphosphonates: early endosseous dental implant success and crestal bone changes. A retrospective study. *The International journal of oral & maxillofacial implants*, 27(5): 1216–1222.

11. Bell B. M., & Bell R. E. (2008). Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 66(5): 1022–1024.
12. Al-Sabbagh M., Robinson F. G., Romanos G., & Thomas M. V. (2015). Osteoporosis and bisphosphonate-related osteonecrosis in a dental school implant patient population. *Implant dentistry*, 24(3): 328–332.
13. Yip J. K., Borrell L. N., Cho S. C., Francisco H., & Tarnow D. P. (2012). Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women. *Journal of clinical periodontology*, 39(4): 408–414.
14. Aspenberg P. (2009). Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta orthopaedica*, 80(1): 119–123.
15. Skoglund Björn & Holmertz Jonas & Aspenberg Per. (2004). Systemic and local ibandronate enhance screw fixation. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 22: 1108-13..
16. Flichy-Fernández A. J., Balaguer-Martínez J., Peñarrocha-Diago M., & Bagán J. V. (2009). Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 14(7): E355–E360.
17. Holzinger D., Seemann R., Matoni N., Ewers R., Millesi W., & Wutzl A. (2014). Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10);E1:1937-1938.
18. Kha, A. A., Sándor G. K., Dore E., Morrison A. D., Alsahli M., Amin F., Peters, E., Hanley D. A., Chaudry S. R., Dempster D. W., Glorieux F. H., Neville A. J., Talwar R. M., Clokie C. M., Al Mardini M., Paul T., Khosla S., Josse R. G., Sutherland S., Lam D. K. Canadian Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (2008). Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *The Journal of rheumatology*, 35(7): 1391–1397.
19. Blus C., Szmukler-Moncler S., Giannelli G., Denotti G., & Orrù G. (2013). Use of Ultrasonic Bone Surgery (Piezosurgery) to Surgically Treat Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ). A Case Series Report with at Least 1 Year of Follow-Up. *The open dentistry journal*. 94-101.
20. Markovska Arsovska M. Therapeutic effects of ozone gas in treatment and prevention of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw., Doctoral dissertation, Faculty of Dentistry, Skopje, N.Macedonia, 2019

21. Yoshinobu Ide , Hiroko Agematsu. Structure of jaw bone (2007). Clin Calcium; 17(2):164-71
22. Aubin J. E. (1998). Bone stem cells. Journal of cellular biochemistry. Supplement, 30-31: 73–82.
23. Titorencu I., Pruna V., Jinga V.V. & Simionescu M. (2014). Osteoblast ontogeny and implications for bone pathology: an overview. Cell and tissue research, 355(1): 23–33.
24. Curtis T. A., Ashrafi S. H., & Weber D. F. (1985). Canalicular communication in the cortices of human long bones. The Anatomical record, 212(4): 336–344.
25. Teitelbaum S. L. (2000). Bone resorption by osteoclasts. Science (New York, N.Y.); 289(5484): 1504–1508.
26. Fontana J., Patrik M. d., Ivák P., Šajdíková Š., Nováková L., Pavelka M., & Trnka J. (2014). Functions of Cells and Human Body. 3rd Faculty of Medicine, Charles University in Prague.
27. Su N., Yang J., Xie Y., Du X., Chen H., Zhou H., & Chen, L. (2019). Bone function, dysfunction and its role in diseases including critical illness. International journal of biological sciences, 15(4): 776–787.
28. Hayashida S., Soutome S., Yanamoto S., Fujita S., Hasegawa T., Komori T., Kojima Y., Miyamoto H., Shibuya Y., Ueda N., Kirita T., Nakahara H., Shinohara M., & Umeda M. (2017). Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research. 32(10): 2022–2029.
29. Rogers M.J., Marcia J.K., Munoz M.A. (2020) Molecular mechanisms of action of bisphosphonates and new insights into their effects outside the skeleton. Bone; 139:115493
30. Coleman R. E. (2002). Future directions in the treatment and prevention of bone metastases. American journal of clinical oncology, 25(6 Suppl 1), S32–S38.
31. Holen I., & Coleman R. E. (2010). Bisphosphonates as treatment of bone metastases. Current pharmaceutical design, 16(11), 1262–1271.
32. Kumar V., & Shahi A. K. (2014). Nitrogen containing bisphosphonates associated osteonecrosis of the jaws: A review for past 10 year literature. Dental research journal, 11(2), 147–153.
33. Colucci S., Minielli V., Zambonin G., Cirulli N., Mori, G., Serra M., Patella V., Zambonin Zallone A., & Grano M. (1998). Alendronate reduces adhesion of

human osteoclast-like cells to bone and bone protein-coated surfaces. *Calcified tissue international*, 63(3): 230–235.

34. Hughes D. E., Wright K. R., Uy, H. L., Sasaki A., Yoneda T., Roodman G. D., Mundy G. R., & Boyce B. F. (1995). Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*. 10(10): 1478–1487.

35. Russell R. G., & Rogers M. J. (1999). Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 25(1): 97–106.

36. Miles A. E. (1972). Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *British dental journal*. 133(5): 203–206.

37. Myers M. L., & McGlothlin J. D. (1996). Matchmakers "phossy jaw" eradicated. *American Industrial Hygiene Association journal*. 57(4): 330–332.

38. Robert EM. Oral and intravenous bisphosphate induced osteonecrosis of the jaws. *History E, Prevention, and Treatment 2nd Ed.*, New Malden, Quintessence Publishing Co, Inc. 2007.p:9-93.

39. Cheng A., Daly C., Logan R., Stein B. and Goss A. (2009). Alveolar bone and the bisphosphonates. *Australian Dental Journal*. 54: S51-S61.

40. Kunchur R, Need A, Hughes T, et al (2008) A preliminary investigation of the CTX test in the identification of patients at risk of bisphosphonate associated ONJ. *Aust Dent J*. 53:354.

41. Altundal H., & Güvener O. (2004). The effect of alendronate on resorption of the alveolar bone following tooth extraction. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 33(3): 286–293.

42. Seemann R., Holzinger D., Matoni N., Ewers R., Millesi W.& Wutzl A. (2014). Effect of dental implants on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 72(10);E1:1937-1938.

43. Flichy-Fernández, A. J., Balaguer-Martínez, J., Peñarrocha-Diago, M., & Bagán, J. V. (2009). Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 14(7), E355–E360.

44. Edwards B. J., Hellstein J. W., Jacobsen P. L., Kaltman S., Mariotti A., Migliorati C. A., & American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw (2008). Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral

bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*. 139(12): 1674–1677.

45. Lerman M. A., Xie W., Treister N. S., Richardson P. G., Weller E. A., & Woo S. B. (2013). Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral oncology*; 49(9): 977–983.

46. Doh, R. M., Park, H. J., Rhee, Y., Kim, H. S., Huh, J., & Park, W. (2015). Teriparatide therapy for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *Implant dentistry*; 24(2): 222–226.

47. Altundag, O., Altundag, K., Selim Silay, Y., Gunduz, M., Demircan, K., & Gullu, I. (2004). Calcium and vitamin D supplementation during bisphosphonate administration may increase osteoclastic activity in patients with bone metastasis. *Medical hypotheses*; 63(6): 1010–1013.