

PRIMJENA TERAPIJE HIPERBARIČNIM KISIKOM U DENTALNOJ IMPLANTOLOGIJI

Dragana Gabrić Pandurić, dr. stom.
Doc. dr. sc. Tihomir Kuna

*Zavod za oralnu kirurgiju,
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu*

Radijacija ili terapija zračenjem se smatraju kontraindikacijama za ugradnju endosealnih dentalnih implantata. No, potreba za optimalnom rehabilitacijom pacijenata s dijagnozom malignih bolesti znatno mijenja takvo stajalište. Danas ne postoji jedinstveno mišljenje kada je idealno vrijeme za početak rehabilitacije dentalnim implantatima pacijenata s malignim bolestima, kako radijacijske doze utječu na preživljavanje implantata, je li zračenje nakon ugradnje dentalnog implantata moguće, ima li kemoterapija utjecaja na dentalni implantat te je li terapija hiperbaričnim kisikom u slučajevima pacijenata s dijagnozom malignih bolesti uopće potrebna? Mnoštvo je važnih pitanja koje bi terapeut trebao postaviti prije planiranja rehabilitacije postradijacijskih pacijenata te temeljiti odgovore i posljedičnu terapiju na današnjim znanstvenim dostignućima.

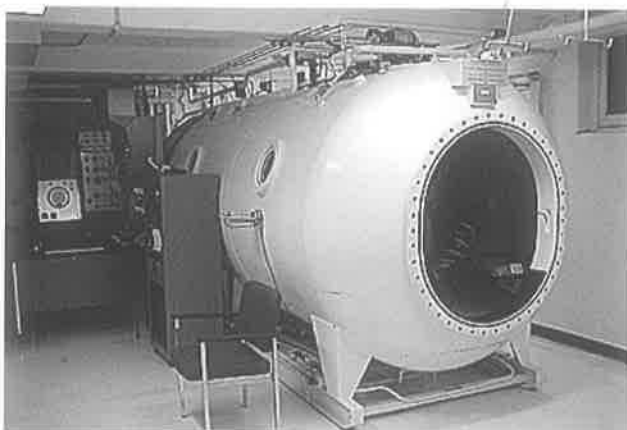
Istraživanja su pokazala da terapija hiperbaričnim kisikom omogućava postradijacijskim pacijentima bolju mastikaciju nakon implanto-protetske rehabilitacije, manja oštećenja oralne sluznice mobilnim protetskim nadomjescima, posebno u slučajevima prisutne kserostomije, te olakšano gutanje i govor.

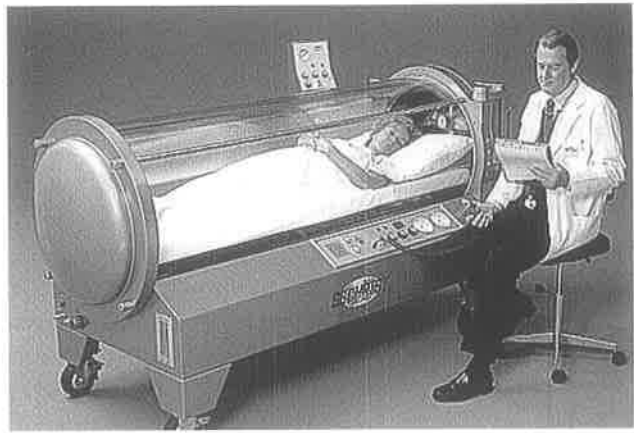
UVOD

Rehabilitacija onkoloških pacijenata sa sobom nosi rizik recidiva ili pojave udaljenih metastaza, zbog čega je

potrebno određeno vrijeme nakon terapije maligne bolesti radi njihova otkrivanja. Precizno razdoblje između kirurškog zahvata i ugradnje dentalnih implantata je još uvijek kontroverzno. Vrsta, veličina i lokalizacija tumora određuju terapijski postupak, što znači da je rehabilitacija individualna za svakog pacijenta. Posljedica kirurške terapije često su defekti obraza, maksilarnih sinusa, nosa i orbite, koji zahtijevaju kozmetičku i funkcionalnu rekonstrukciju zbog ispunjavanja socijalnog aspekta. Oseointegracija, kod onkoloških pacijenata nakon veće lokalne resekcije, disekcije vrata, kompliciranih defekata tkiva te kod sličnih negativnih posljedičnih čimbenika, je često nezadovoljavajuća. Istraživanja su pokazala da uspjeh implantološke terapije kod onkoloških pacijenata ne ovisi o spolu pacijenta, čak ni u slučaju osteoporoze te da visoka životna dob nije kontraindikacija implantološkoj terapiji. Nekoliko čimbenika ipak utječe na uspjeh implantološke terapije. Doza ionizacijskog zračenja znatno utječe na uspjeh implantološke terapije, veća doza proporcionalno donosi i veći postotak neuspjeha. Radijacijska doza je količina zračenja primijenjena na definiranom području.

Doza od 50 do 55 Gy nije kontraindikacija za ugradnju dentalnih implantata, a pacijenti pod iznimno visokim dozama (više od 120 Gy) imaju vrlo nisku stopu uspjeha implantološke rehabilitacije i rizik od nastanka osteoradionekroze. Vrlo velik utjecaj na oseointegraciju ima vremenski razmak od primjene radioterapije do početka ugradnje





implantata. Radioterapija primijenjena desecima godina prije implantološke rehabilitacije ima mnogo više negativnog učinka na uspjeh terapije od nedavno primljene radioterapije. Uzrok tome je, vjerojatno, činjenica što je prijašnje primjenjivana radioterapija bila niskih energija, za razliku od današnjih oblika zračenja visoke energije. Drugo objašnjenje je napredovanje progresivnog endarteritisa, koji nastaje u ozračenju kosti. Pacijenti, koji u anamnezi imaju davno primljenu radioterapiju, moraju biti liječeni s velikim oprezom, njihova rehabilitacija mora biti precizno planirana i izvedena te zahtijevaju prethodnu terapiju hiperbaričnim kisikom.

Od utjecaja radioterapije na oseointegraciju implantata, mnogo je manje poznat utjecaj kemoterapije (uglavnom se odnosi na kombinaciju 5-fluorouracil/ cisplatin/ metotreksat/ bleomicin/ vinkristin). Retrospektivne studije pokazale su negativan utjecaj kemoterapije na uspjeh dentalne implantologije te da je stopa preživljavanja implantata veća ako je kemoterapija primijenjena neposredno prije ili unutar mjesec dana nakon ugradnje implantata. Kvaliteta koštanog ležišta budućeg implantata ipak je najvažniji čimbenik uspjeha terapije. Razumljivo je kako će oseointegracija biti slabija u slučaju smanjenog kapaciteta cijeljenja kosti ležišta dentalnog implantata, kao posljedice ionizacijskog zračenja. U slučaju augmentacije kosti unutar ozračenog područja, takva kost ima tendenciju cijeljenja više poput neozračenosti.

Čimbenici koji se tiču samog implantata također utječu na uspjeh implantološke rehabilitacije. Poznato je da je povećana incidencija neuspjeha pri ugradnji kraćih implantata u slučaju zdrave kosti. Taj rizik i incidencija još više rastu u slučaju ugradnje kratkog implantata u ozračenu kost. Vrlo kratki implantati (3 do 7 mm) praktično su unaprijed osuđeni na neuspjeh. Preporučljivo je koristiti što je moguće duži implantat radi postignuća optimalnog bikortikalnog sidrišta. Implantati u obliku vijka sa strojno obrađenom površinom daju zadovoljavajuće rezultate, hrapavija površina je pogodnija za oseointegraciju. Opterećenje implantata po njegovoj dužinskoj osi omogućuje optimalnu raspodjelu sile. Obzirom na to da kod onkoloških pacijenata

nakon kirurške terapije to nije uvijek moguće zbog zaostalih defekata, koriste se pomoćni abutmenti. Njihova distribucija opterećenja i sile često ima negativan učinak na dugoročan uspjeh ugrađenog implantata. Uspjeh implantološke rehabilitacije također ovisi o vrsti protetskog nadomjeska na implantatima.

Najbolji uspjeh ima fiksna protetska konstrukcija, dok se pokrovne proteze povezuju s povećanim rizikom od neuspjeha. Najslabije rezultate imaju facijalne proteze za pokrivanje većih defekata sidrene na kombinaciji magneta i kvačica, na principu mosne ekstenzije. Poput kosti, i meka tkiva se ponašaju drugačije kod postradijacijskih pacijenata. Češće nastaju perforacije pokrovne sluznice između prve i druge kirurške faze. Rane komplikacije povezane s mekim tkivima su prerastanje implantata, ulceracije jezika i dehiscijencija intraoralne rane. Kasna komplikacija uključuje stvaranje fistule. Stupanj gingivitisa kod tih pacijenata je veći, a imaju i rizik od nastanka nekroze mekih tkiva dna usne šupljine.

TERAPIJA HIPERBARIČNIM KISIKOM

Onkološka terapija, kirurška terapija, zračenje, kemoterapija, imunoterapija i sve kombinacije navedenih, povezane su s određenim komplikacijama. Napredak medicinskog znanja i tehnologije omogućili su porast kvalitete terapije onkoloških pacijenata. Potrebno je uvijek imati na umu da svaki pacijent koji prima ili je primao radioterapiju ima povećani rizik nastanka osteoradionekroze, to jest koštane smrti kao posljedice zračenja. Rizik od nastanka osteoradionekroze je najveći unutar 12 mjeseci nakon zračenja. Nekoliko čimbenika stvara predispoziciju za pojavu osteoradionekroze: neodgovarajuće vrijeme cijeljenja postekstrakcijske rane prije radioterapije, traumatske ekstrakcije kod ozračenosti kosti, konzumacija alkohola i cigareta, te neki prehrambeni čimbenici. Primjena terapije hiperbaričnim kisikom omogućuje smanjenje rizika od nastanka osteoradionekroze na minimum kod onkološki tretiranih pacijenata te veći postotak uspjeha implantološke rehabilitacije (Tablica).

Uspješnost terapije dentalnim implantatima u ozračenju kosti (20, 21, 22, 23).

Položaj ležišta implantata	Ekstraoralno	Gornja čeljust	Donja čeljust
Bez terapije hiperbaričnim kisikom	58% - 65%	55%-86%	67%-99%
Uz terapiju hiperbaričnim kisikom	97%	91%-100%	100%

Osnovni cilj radioterapije je djelovanje na tumorsku promjenu uz minimalan učinak na susjedna normalna tkiva, pri čemu ne treba zaboraviti da su posljedice kroničnog zračenja ireverzibilne. Razumijevanje učinka terapije hiperbaričnim kisikom na postradijacijsku kost nužno zahtijeva prethodno poznavanje učinka i posljedica zračenja na tkivo na molekularnoj osnovi. Fizička ili inicijalna faza počinje kao interakcija ionizacijskog zračenja s molekulama unutar biološkog tkiva. Rezultat te interakcije je ekscitacija ili ionizacija molekula. Kada je atom ekscitiran, prebacuje svoje elektrone u drugu orbitu, čime postaje kemijski više reaktivan. Nakon tog inicijalnog fizičkog doticaja, prijenos energije se nastavlja u slijedeću fazu, fiziokemijsku fazu, radi proizvodnje reaktivnih molekula. Posljedica te faze je cijepanje triju važnih celularnih molekula: nukleinskih kiselina, proteina i masti te naposljetku njihova alteracija. Posljednja faza, biološka faza, može trajati od nekoliko sekundi do mnogo godina. Posljedice zračenja tkiva su uzrokovane oštećenjem stanica unutar tih tkiva.

Stanična oštećenja su nepopravljiva i kao takva zaostaju u tkivu te mogu rezultirati smrću kompletnog tkiva (osteoradionekroza ili radionekroza mekih tkiva). Marx tvrdi da histopatološki ozračeno tkivo prolazi kroz 6 faza: hipereimija, endarteritis, tromboza, gubitak staničnosti, hipovaskularizacija i napokon fibroza. Danas se više koristi "princip 3H", koji uključuje hipovaskularizaciju, hipocelularnost i hipoksično tkivo.

Terapija hiperbaričnim kisikom uvedena je u standardni protokol implantološke rehabilitacije postradijacijskih pacijenata još 1988. godine. Razlog tome je što je tada to bio jedini klinički tretman, temeljen na znanstvenim istraživanjima, za kojeg je bilo poznato da sprječava negativan učinak zračenja. Tadašnji osnovni cilj je bio smanjiti neprihvatljivo visok postotak neuspjeha implantološke terapije kod pacijenata koji su primali vrlo visoke doze zračenja. Točan mehanizam kojim kisik djeluje na subcelularnoj razini još se istražuje. Ono što je danas poznato jest da se kisik u hiperbaričnim uvjetima ponaša sinergistički s nekoliko čimbenika rasta, potičući koštani rast i oporavak kosti. Novije studije pokazale su da kisik može i samostalno djelovati poput čimbenika rasta. Terapija hiperbaričnim kisikom omogućava angiogenezu, koštani metabolizam te oporavak kosti, sprječava negativan učinak zračenja i djeluje kao stvarni stimulator oseointegracije.

Hiperbarična oksigenacija se postiže stavljanjem pacijenta u velike čelične hiperbarične komore (baro-komore), u kojima je zrak komprimiran na 2.4 puta normalnog atmosfer-

skog tlaka (Slike 1a i 1b). Vlažan 100%-tni kisik daje se kroz oronazalnu masku ili endotrahealni tubus, a izdahnuti kisik i ugljični dioksid se odvede izvan komore. Pacijenti udišu kisik kontinuirano 90 minuta po tretmanu. Standardni protokol za terapiju hiperbaričnim kisikom sastoji se od 30 sati terapije prije početka implantološke rehabilitacije, koja se završava kroz 20 posjeta (trajanje tretmana je 90 minuta), i 15 sati postoperativne terapije koja završava unutar 10 posjeta. Svaku seansu u baro-komori strogo nadzire osposobljen tim. Maksimalna stimulacija neovaskularizacije i fibroplazije događa se između 20 i 30 sati ekspozicije na 2.4 atmosfere. Postoperativna terapija hiperbaričnim kisikom samostalno, bez prijašnje preoperativne ekspozicije, ne može pospješiti revaskularizaciju tkiva. Razlog postoperativne terapije u trajanju od 15 sati je redukcija potencijala za dehisijenciju rane stimulacijom produkcije kolagena i uklanjanja uvjeta hipoksije.

Kontraindikacije za terapiju hiperbaričnim kisikom su optički neuritis, virusne infekcije, emfizem, astma, epilepsija i psihijatrijske bolesti.

Jedini nedostatak toga liječenja je visoka cijena. Pacijenti uglavnom sami snose trošak liječenja hiperbaričnim kisikom za potrebe implantološke rehabilitacije. Dugoročnom evaluacijom ta se terapija pokazala sigurnom i ugodnom pacijentima.

POKUSNA I KLINIČKA ISTRAŽIVANJA

Zračenje utječe na stanice koje stvaraju kost, osteoblaste i osteocite, reducirajući njihov kapacitet stvaranja novog koštanog tkiva. Osnovne koštano-resorptivne stanice, osteoklasti, migriraju unutar koštanog tkiva nakon radioterapije i nastavljaju resorpciju kosti. S vremenom stvara se neravnoteža između formacije i resorpcije koštanog tkiva, u korist resorpcije. Radioterapija također za posljedicu ima redukciju broja kapilara zbog progresivnog endarteritisa. Kako vrijeme od primljene radioterapije odmiče, hipovaskularizirana kost je sve manje pogodna za ugradnju dentalnih endosealnih implantata.

Primjena hiperbaričnog kisika pokazala je ohrabrujuće rezultate, povećano stvaranje novog koštanog tkiva, povećan oporavak kosti i povećanje vaskularizacije ozračenih kosti. Neovaskularizacija je posljedica stimulacije fibroblasta tijekom terapije hiperbaričnim kisikom. Ozračena tkiva imaju parcijalni tlak kisika (PO₂) između 5 i 15 mmHg, dok tijekom terapije hiperbaričnim kisikom PO₂ iznosi od 100

do 250 mmHg. Kratka ekspozicija tkiva u uvjetima hiperoksije rezultira stimulacijom prisutnih fibroblasta unutar hipoksičnog tkiva. Stimulirani fibroblasti stvaraju novi kolagen koji se ponaša poput okvira za proliferaciju endotela iz kapilara okolnog normalnog tkiva u hipoksično tkivo. Višestruka ekspozicija hiperbaričnom kisiku dovodi do napredovalog urastanja kapilara u novostvoreni matriks vezivnog tkiva.

Rezultati pokusnih istraživanja primijenjeni u kliničkoj praksi dokazali su uspješnost terapije hiperbaričnim kisikom u smanjivanju negativnog učinka zračenja na koštano tkivo i povećanu oseointegraciju dentalnih implantata. Potrebno je shvatiti da hiperbarična terapija ne može ponovo oživjeti mrtvo koštano tkivo niti omogućiti potpuno cijeljenje osteonekrotične rane. Također je važno znati da hiperbarični kisik ne inducira povećanu vaskularizaciju kod neozračenog, zdravog tkiva te se ne može očekivati ubrzano cijeljenje tkiva čiji potencijal cijeljenja nije kompromitiran.

ZAKLJUČAK

S obzirom na to da zračenje ima negativni učinak na tkiva i ostavlja teške posljedice, potreban je opširan plan terapije u rehabilitaciji pacijenata nakon terapije malignih bolesti. Preporučljivo je implantološku terapiju onkoloških pacijenata provoditi u ustanovama koje su za to kvalificirane. Primjena terapije hiperbaričnim kisikom postradijacijskih pacijenata postala je u svijetu standardni rutinski postupak prije provođenja dentalne implantološke rehabilitacije.

Literatura:

1. Granström G. Placement of dental implants in irradiated bone. The case for using hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006.;64:812-8.
2. Granström G. Osseointegration in irradiated cancer patients: an analysis with respect to implant failures. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005.;63:579-85.
3. Stofka S, Liang TS. The use of hyperbaric oxygen therapy before dental treatment in postirradiated patients. *Compendium.* 1994.;15:200-7.
4. Maier A, Gaggl A, Klemen H, Santler G, Anegg U, Fell B, Karcher H, Smolle-Jüttner FM, Friehs GB. Review of severe osteoradionecrosis treated by surgery alone or surgery with postoperative hyperbaric oxygenation. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2000.;38:173-6.
5. Donoff RB. Treatment of the irradiated patient with dental implants: the case against hyperbaric oxygen treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006.;64:819-22.
6. Kanatas AN, Lowe D, Harrison J, Rogers SN. Survey of the use of hyperbaric oxygen by maxillofacial oncologists in the UK. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005.;43:219-25.
7. Shaw RJ, Sutton AF, Cawood JI, Howell RA, Lowe D, Brown JS, Rogers SN, Vaughan ED. Oral rehabilitation after treatment for head and neck malignancy. *Head Neck.* 2005.;27:159-70.
8. Harrison JS, Stratemann S, Redding SW. Dental implants for patients who have had radiation treatment for head and neck cancer. *Spec Care Dentist.* 2003.;23:223-9.
9. Granström G. Radiotherapy, osseointegration and hyperbaric oxygen therapy. *Periodontol* 2000., 2003.;33:145-62.
10. Coulthard P, Esposito M, Worthington HV, Jokstad A. Therapeutic use of hyperbaric oxygen for irradiated dental implant patients: a systematic review. *J Dent Educ.* 2003.;67:64-8.
11. Wolfaardt JF. Strength of evidence concerning the use of HBO before implant placement in irradiated bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 2000.;58:124.
12. Coppola D, Andaloro F, Levrini L. Rehabilitation, using prosthetic implants, in patients with cancer of the oral cavity. *Minerva Stomatol.* 1999.;48:43-6.
13. Mericske-Stern R, Perren R, Raveh J. Life table analysis and clinical evaluation of oral implants supporting prostheses after resection of malignant tumors. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1999.;14:673-80.
14. Granström G, Tjellstrom A, Branemark PI. Osseointegrated implants in irradiated bone: a case-controlled study using adjunctive hyperbaric oxygen therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999.;57:493-9.
15. Andersson G, Andreasson L, Bjelkengren G. Oral implant rehabilitation in irradiated patients without adjunctive hyperbaric oxygen. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1998.;13:647-54.
16. Meraw SJ, Reeve CM. Dental considerations and treatment of the oncology patient receiving radiation therapy. *J Am Dent Assoc.* 1998.;129:201-5.
17. Schwartz HC. Is the use of hyperbaric oxygen necessary? *J Oral Maxillofac Surg.* 1998.;56:281.
18. Brown JM. Re-extraction HBO: empirism or science? *J Oral Maxillofac Surg.* 1997.;55:1193.
19. Keller EE. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol without adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997.;55:972-80.
20. Larsen PE. Placement of dental implants in the irradiated mandible: a protocol involving adjunctive hyperbaric oxygen. *J Oral Maxillofac Surg.* 1997.;55:967-71.
21. Granström G, Tjellstrom A, Branemark PI. Bone-anchored reconstruction of the irradiated head and neck cancer patient. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993.;108:334.
22. Ueda M, Kaneda T, Takahashi H. Effect of hyperbaric oxygen therapy on osseointegration of titanium implants in irradiated bone: a preliminary report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1993.;8:41.
23. Barber HD, Seckinger RJ, Baker SB. Evaluation of osseointegration of implants placed in radiated bone. *J Oral Maxillofac Surg.* 1994.; 52:149.