

## POVEZANOST OSTEONEKROZE ČELJUSTI I TERAPIJE BISFOSFONATIMA

Tomislav BADEL<sup>1</sup>, Jadranka KEROS<sup>2</sup>, Ladislav KRAPAC<sup>3</sup> i Ivana SAVIĆ PAVIČIN<sup>2</sup>

*Zavod za stomatološku protetiku, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu<sup>1</sup>, Zavod za dentalnu antropologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu<sup>2</sup>, Poliklinika za reumatske bolesti, fizikalnu medicinu i rehabilitaciju "dr. Drago Čop"<sup>3</sup>, Zagreb, Hrvatska*

Primljeno u veljači 2010.

Prihvaćeno u lipnju 2010.

Terapija bisfosfonatima i njezina etiopatogenetska povezanost s aseptičkom osteonekrozom čeljusti važan je javnozdravstveni problem današnjice. Svrha je rada pregledom suvremene znanstvene literature utvrditi posljedice višestrukog djelovanja bisfosfonata (antiosteoklastična aktivnost, citotoksičnost na meka i koštana tkiva, antiangiogeneza, genski čimbenici, poremećena ravnoteža između osteoklasta i osteoblasta). Terapija bisfosfonatima jedan je od najčešćih uzroka razvoja osteonekroze čeljusti. Epidemiološki podaci pokazuju da se javlja u bolesnika koji su uzimali jedan ili kombinaciju nitrogenih bisfosfonata. Najvažniji čimbenici rizika za ovu nuspojavu su vrsta bisfosfonata (napose visokopotentni pamidronat i zoledronat koji se daju intravenski), njihova doza i duljina medikacije te vrsta bolesti zbog koje se propisuje terapija. Pojava osteonekroze čeljusti zabilježena je uglavnom u onkoloških bolesnika i u samo 5 % bolesnika s osteoporozom koji su liječeni bisfosfonatima. U patogenezi osteonekroze povezane s bisfosfonatima važno je, sa stajališta dentalnomedicinske prakse, dobro opće oralno zdravlje jer se osteonekroza javlja napose nakon prethodnoga parodontološkog i oralnokirurškog zahvata.

**KLJUČNE RIJEČI:** *bisfosfonati, maksila, mandibula, oralno zdravlje, osteoklasti, osteoporoza*

Osteonekroza je propadanje koštanog tkiva karakterizirano inhibicijom osteoblastogeneze te apoptozom osteocita (1). Etiopatogenetska osnova nekroze čeljusti, kao i nekroze drugih koštanih struktura u tijelu može biti povezana s bolestima (anemija srpastih stanica, sistemski lupus, dekompresijska bolest) i terapijskim metodama (kortikosteroidi, radioterapija) (1-3). Uz tzv. uvjetno spontane nekroze virusna ili bakterijska infekcija je obično samo sekundarna posljedica nekoga drugog uzroka (npr. postradijacijska nekroza) (4-6).

U povijesnom pregledu nastanka/pojave osteonekroze čeljusti najvažnija je uzročna povezanost s metabolički aktivnim fosforom kojem su bili kronično izloženi radnici u industriji šibica. Prvi slučaj opisan je 1845., a patogeneza je opisivana kao zubobolja koja bi uobičajeno završila ekstrakcijom.

Nakon toga je necijeljenjem rane došlo do izloženosti alveolarne kosti oralnoj mikroflori i razvoja manifestne osteonekroze. Tada je utvrđena i hiperostoza, kao i rijetko kada multipla sekvestrizacija alveolarne kosti čeljusti (7-9).

Tijekom XX. stoljeća osteonekroza čeljusti bila je aktualna profesionalna bolest radnika u vojnoj industriji ako je tehnološki proces proizvodnje streljiva uključivao sirovinu žuti fosfor (10, 11). Međutim, sigurnosni razlozi (žuti fosfor bio je lako upaljiv; letalna doza 1 mg kg<sup>-1</sup>) uvjetovali su uporabu crvenog fosfora za proizvodnju šibica, koji je alotropna modifikacija s fizikalnim i kemijskim osobinama znatno manje opasnim za radni okoliš (12, 13).

Suvremeno zanimanje za osteonekrozu čeljusti počelo je 2003. godine i uglavnom je vezano za

nuspojavu terapije bisfosfonatima, po čemu se ovaj oblik aseptičke osteonekroze naziva osteonekroza čeljusti povezana s terapijom bisfosfonatima (engl. *bisphosphonat-related osteonecrosis of the jaw*) (14).

Svrha ovoga rada je dati pregled dosadašnjih spoznaja o povezanosti terapije bisfosfonatima i nastanka posebnog oblika avaskularne i aseptičke osteonekroze čeljusti. Opisan je mogući višestruki međuodnos terapije osteoporoze i oralnozdravstvenih tegoba pri dentalnomedicinskim zahvatima.

## BISFOSFONATI

Temeljna molekularna struktura bisfosfonata je pirofosfat, po strukturi fosfoanhidridni lanac P–O–P, koji je u staničnome vodenom mediju izrazito nestabilan, tj. podložan razgradnji hidrolizom. Bisfosfonati su analog pirofosfata u kojem je geminalni atom molekule ugljik (P–C–P). Takva struktura daje molekuli sasvim drugačija fizikalno-kemijska svojstva: rezistenciju na hidrolizu i djelovanje pirofosfataze te time i postojanost u staničnome mediju. Zbog toga se suvremeni bisfosfonati dobro akumuliraju u koštanom matriksu s vrlo dugim poluživotom (dulje od 10 godina) (15, 16).

Farmakološka uporaba bisfosfonata, inhibitora osteoklastične aktivnosti u kostima, povezana je ponajviše s liječenjem osteoporoze. To je metabolička bolest visoke pojavnosti posebice u žena i povezana s hormonskim statusom, fizičkom aktivnošću te prehranom (17, 18). I u brojnih drugih bolesti postoji indikacija primjene bisfosfonata: hiperkalcemije povezane s malignom bolešću, multiploga mijeloma, Pagetove bolesti te inhibicije metastaza tumora dojke i prostate u kostima (19-21). Međutim, postoji bitna razlika u njihovu uzimanju. Osteoporoza se liječi uobičajeno češće peroralnim uzimanjem bisfosfonata, i to dulji niz godina u nižim dozama, dok se kod malignih i teških zdravstvenih stanja oni daju u mnogo višim dozama intravenskom aplikacijom (20, 22).

S obzirom na kemijski sastav, dvije su glavne podskupine bisfosfonata: nitrogeni i nenitrogeni bisfosfonati. Etidronat (u dozama peroralno od 200 mg do 400 mg) i tiludronat (intravenski 50 mg; peroralno 200 mg) prvi su na tržištu plasirani bisfosfonati, ali kod njihove uporabe nije zabilježen ni jedan slučaj povezanosti s razvojem osteonekroze čeljusti. To su po strukturi nenitrogeni bisfosfonati koji imaju temeljnu indikaciju liječenja antiosteoklastične

aktivnosti kod bolesnika s Pagetovom bolešću, odnosno hiperkalcemijom (8, 22).

## EPIDEMIOLOGIJA OSTEONEKROZE ČELJUSTI POVEZANE S BISFOSFONATIMA

Iako se ne može utvrditi izravan etiopatogenetski mehanizam, na temelju brojnih opisa bolesnika i istraživanja skupina bolesnika može se reći da postoji više čimbenika rizika nastanka od osteonekroze čeljusti (23, 24).

Vrsta bolesti zbog koje se propisuju bisfosfonati važan je čimbenik nastanka osteonekroze čeljusti. U 626 opisanih bolesnika iz literature (25) s osteonekrozom čeljusti povezanom s bisfosfonatima najmanja je učestalost (5 %) bolesnika s osteoporozom. Osteonekroza čeljusti većinom se javlja u bolesnika s malignim bolestima, i to najviše u multiploga mijeloma (48 % bolesnika). Preostale maligne bolesti koje se dovode u vezu s nastankom osteonekroze čeljusti su karcinom dojke (36 % slučajeva) i prostate (7 % slučajeva).

Prikupljanjem podataka tijekom 2004. i 2005. u Australiji Mavrokkoki i sur. (26) utvrdili su 158 bolesnika koji su oboljeli od osteonekroze povezane s bisfosfonatima. Učestalost osteonekroze iznosila je između 0,01 % i 0,04 %, odnosno samo jedan na 2 260 do 8 470 bolesnika s osteoporozom.

Vahtsevanos i sur. (27) utvrdili su incidenciju osteonekroze povezane s bisfosfonatima u 8,5 % bolesnika s multiplim mijelomom, 3,1 % s karcinomom dojke i 4,9 % s karcinomom prostate. Walter i sur. (28) utvrdili su na uzorku od 51 bolesnice s karcinomom dojke incidenciju od 2 %. U istraživanju 75 preživjelih bolesnica s karcinomom dojke utvrđena je prevalencija od 5,3 %: tri pacijentice uzimale su zoledronat, a četvrta je najprije uzimala pamidronat, zatim zoledronat i ibandronat (29). Na uzorku od 43 bolesnika s karcinomom prostate utvrđena je prevalencija osteonekroze povezane s uzimanjem uglavnom zoledronata u 18,6 %, a koji su primali najmanje 14 puta parenteralno (30).

Vrsta preparata bisfosfonata također je povezana s nastankom osteonekroze čeljusti: unutar podskupine nitrogenih bisfosfonata razlikuje se njihova tzv. relativna potentnost (8, 23). To je učinak na antiosteoklastičnu aktivnost uspoređen s prvim bisfosfonatom na tržištu, etidronatom, koji ima vrijednost 1. Alendronat ima potentnost 1 000, a doza mu je 70 mg na tjedan ili

10 mg na dan peroralno i najčešći je propisivan bisfosfonat uopće (8). Prevalencija nastanka u literaturi opisanih bolesnika s osteonekrozom samo je 4 % (25). Alendronat je indiciran samo za osteoporozu (8). Risedronat je peroralni lijek potentnosti od 1 000 do 10 000 (doza 5 mg na dan ili 35 mg na tjedan) te se propisuje bolesnicima s osteopenijom, osteoporozom i Pagetovom bolešću (23). Pojava osteonekroze čeljusti opisana je u samo 0,5 % bolesnika s osteonekrozom povezanom s bisfosfonatima (25). Ibandronat je treći peroralni bisfosfonat, također potentnosti od 1 000 do 10 000. Uzima se rjeđe (doza 2,5 mg na dan, 150 mg na mjesec) za liječenje osteoporoze (23). Učestalost nastanka osteonekroze čeljusti utvrđena je u 0,5 % bolesnika kod peroralnog, odnosno 2 % bolesnika kod intravenskog davanja unutar opisanih slučajeva osteonekroze iz literature (tada je doza 3 mg) (23, 25).

Istaknuta prevalencija nastanka osteonekroze čeljusti utvrđena je kod visokopotentnih bisfosfonata kojima se liječe bolesnici s malignim bolestima intravenskim davanjem u znatno višim dozama. Pamidronat je bisfosfonat relativne potentnosti od 1 000 do 5 000, daje se intravenski u dozi od 90 mg u infuziji 250 mL NaCl tijekom dva sata svaka tri do četiri tjedna (8). Zoledronat je najpotentniji bisfosfonat (>10 000) u odnosu na referentni etidronat (potentnost 1), a daje se intravenski 4 mg u infuziji 100 mL NaCl tijekom 15 min svaki mjesec (8). Najveća je prevalencija osteonekroze čeljusti upravo u bolesnika koji su liječeni tim preparatima: 43 % slučajeva vezano za zoledronat, 27 % slučajeva za pamidronat i 23 % slučajeva za njihovo kombinirano davanje (24, 25). Po Vahtsevanosu i sur. (27) veći je rizik od nastanka osteonekroze čeljusti u onkoloških bolesnika koji su dobivali zoledronat.

Osim doze, dugotrajnosti medikacije i relativne potentnosti pojedinoga bisfosfonata, važnu ulogu ima i zdravlje usne šupljine, kao i potreba za ekstrakcijom zuba. Naime, u čak 37,8 % slučajeva osteonekroza čeljusti mogla se povezati s prethodnom ekstrakcijom zuba, a ništa rjeđe nije čimbenik rizika akutni parodontitis (28,6 % slučajeva). Međutim, velik udjel ima i spontani razvoj osteonekroze bez povezanosti s nekim oralno-dentalnim čimbenikom. Preostali čimbenici rizika su ovi oralnokirurški zahvati: parodontalni kirurški zahvat (11,2 %), dentalna implantacija (3,4 %) i apikotomija (0,8 % slučajeva) (25). Vahtsevanos i sur. (27) utvrdili su rizik od nastanka osteonekroze čeljusti u bolesnika s dentalnim protezama i onih koji su prethodno ekstrahirali zube.

Parodontitis, nikotinizam i endodontsko liječenje zuba nisu identificiran kao čimbenik rizika. Općenito se dobra oralna higijena smatra čimbenikom koji smanjuje rizik od nastajanja osteonekroze, iako su Walter i sur. (28) u svojih pacijentica utvrdili suprotno. U istraživanju na 75 preživjelih bolesnica s karcinomom dojke utvrđena je povezanost s prethodnom ekstrakcijom zuba u dvije bolesnice kod kojih se razvila osteonekroza povezana s bisfosfonatima (29).

Dugotrajnost uzimanja nitrogenog bisfosfonata u visokoj dozi te parenteralna aplikacija čimbenik su rizika jer se računa na njihovo kumulativno djelovanje. Ipak, pomalo je kontradiktoran podatak da onkološki bolesnici relativno kratko uzimaju bisfosfonate, jer zbog težine bolesti, u što se uključuje i metastaziranje tumora u koštano tkivo, često brzo dolazi do letalnog ishoda: 40 % bolesnika i 22 % bolesnica umire unutar prve godine, a prosjek primanja bisfosfonata je 3,5 mjeseci za bolesnike i 5,7 mjeseci za bolesnice (31). Incidencija osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima u onkoloških bolesnika je od 1 % do 12 % pri izloženosti lijeku u trajanju od 36 mjeseci, dok je u onih s osteoporozom manje od jednoga bolesnika po godini izloženosti (32).

## MOGUĆI PATOGENETSKI MEHANIZMI OSTEONEKROZE ČELJUSTI

Nije objašnjen jedinstveni patogenetski mehanizam kojim uzimanje bisfosfonata uzrokuje osteonekrozu čeljusti. Najveću potencijalnu važnost imaju mehanizmi farmakološkog djelovanja bisfosfonata: visok afinitet za hidroksilapatite, akumuliranje u koštanom tkivu te inhibiranje osteoklastične aktivnosti, što je uvjetovano strukturom postraničnih lanaca (R', R'') koji su vezani za osnovni lanac P-C-P (24, 33-35). Samo u podskupine bisfosfonata koji sadržavaju na R''-lancu nitrogenu skupinu, utvrđena je povezanost s osteonekrozom čeljusti (8).

### *Antiosteoklastično djelovanje*

Remodelacija, odnosno pregradnja čeljusne kosti pod stalnim je utjecajem žvačnih sila, koje se prenose preko zubi i njihova potpornog sustava na koštanu podlogu. Alveolarni nastavak čeljusti načinjen od zubnih čašica (alveola) funkcijska je tvorba, koja se gubitkom zuba neminovno resorbira. Intrakortikalna remodelacija humane čeljusti je 10 do 20 puta veća od primjerice remodelacije u ilijačnoj kosti (36). Na animalnome modelu utvrđeno je da se oralnom

medikacijom visokih doza (16 puta viših od onih u kliničkoj primjeni) risedronata (doza od 0,5 mg kg<sup>-1</sup> po danu) i alendronata (doza od 1,0 mg kg<sup>-1</sup> po danu) uzrokuje u godini dana smanjena remodelacija u čeljusti 40 % do 5 %, dok je u istome periodu u rebru remodelacija bila smanjena za 15 % do 5 % (37).

Pretpostavlja se da kumulativna doza može biti uzrokom supresije koštane pregradnje, što je posebice uočljivo u bolesnika s malignom bolešću (multipli mijelom i njime uzrokovana hiperkalcemija, metastaze i osteoklastična aktivnost tumora dojke, prostate i dr.). U terapiji malignih bolesti rabe se i do 12 puta više doze bisfosfonata nego u bolesnika s osteoporozom (38).

Kronične bolesti koje uzrokuju smanjenje koštane pregradnje, kao npr. hipoparatiroidizam, nisu povezane s nastankom osteonekroze čeljusti. Isto tako, histološki nalazi potvrđuju prisutnost osteoklasta unutar osteonekrotične lezije u čeljusti, što su potvrdili i Hansen i sur. (39) u usporedbi s kontrolnim ispitanicima i bolesnicima pod radioterapijom (spinoceleularni karcinom i adenoidnocistični karcinom sa zahvaćenom mandibulom u svih bolesnika). I scintigrafija kosti pokazuje nesuprimiranu pregradnju kosti, a niska razina markera za pregradnju kosti može biti posljedica istodobnog uzimanja i bisfosfonata (24). Zbog toga treba naći objašnjenje povezanosti bisfosfonata s osteonekrozom čeljusti na specifičnijem tumačenju toksičnosti za koštano tkivo.

#### *Toksičnost za koštano tkivo*

Pretpostavka citotoksičnosti bisfosfonata zasniva se na kemizmu njihova osnovnog sastojka – pirofosfata (40). Nitrogenski bisfosfonati su podskupina bisfosfonata čije se djelovanje dovodi u vezu s pojavom osteonekroze čeljusti. To bi moglo biti podlogom za objašnjenje potencijalnoga razvoja osteotoksičnosti (8, 24, 35).

U staničnom metabolizmu nitrogenski bisfosfonati sudjeluju u ciklusu mevalonata ili ciklusu hidroksilmetilglutaril koenzim A (HMG-CoA) reduktaze. Bisfosfonat inhibira farnezil difosfat sinteazu u metabolizmu osteoklasta. Iz farnezil difosfata sintetizira se i kolesterol, zbog čega se lijekovima iz skupine statina liječe dislipidemije (41, 42). U objašnjenju djelovanja bisfosfonata prenilacija je najvažniji metabolički proces ciklusa HMG-CoA reduktaze kojim se izoprenoidni lipidi (geranilgeranil i farnezil) kovalentnim vezama sidre za male proteine stanične membrane osteoklasta. Nitrogenski bisfosfonati uzrokuju prestanak aktivnosti resorpcije

kosti i apoptozu osteoklasta, jer se gubi potporna uloga citoskeleta i integritet staničnih struktura (42, 43).

Apoptoza (programirana stanična smrt) otpočinje sintezom proteina i aktivacijom endogenih enzima, ali uz očuvanje staničnih organela koji imaju u tom procesu aktivnu regulatornu ulogu (44). Apoptoza se pokreće djelovanjem na transmembranski protein odgovoran za aktivaciju molekule Fas ili membranskoga biljega CD95. Fragmentirana apoptotska tjelešca nestaju fagocitozom, što je suprotno procesu nekroze, koja je pak praćena upalnim procesom i oštećenjem okolnoga zdravog tkiva zbog oslobađanja upalnih medijatora te slobodnih radikala (45). Neprenilirani proteini se tijekom medikacije bisfosfonatima akumuliraju u stanicama, a nejasno je bi li to mogla biti osnova mehanizma citotoksičnosti, s obzirom na to da sinteza novih proteina ovisi o koncentraciji onih koji nisu prenilirani (43).

Burr i Allen (46) utvrdili su osteonekrotične lezije bez prisutnosti osteoklasta u čeljusti pasa koji su dobivali oralno alendronat (doza 0,2 mg kg<sup>-1</sup> do 1,0 mg kg<sup>-1</sup> na dan) tijekom jedne, odnosno tri godine, te intravenski zoledronat (doza 0,06 mg kg<sup>-1</sup> na dan) tijekom šest mjeseci. Nastale lezije matriksa čeljusne kosti s incidencijom od 17 % do 25 % nakon jedne godine te u 25 % do 33 % nakon tri godine smatraju se preosteonekrozom, jer su psi bili bez kliničkih znakova.

Ipak nije objašnjeno zbog čega se osteonekroza javlja samo u čeljusnoj kosti, jer i kod primjene visokih doza bisfosfonata ne dolazi do generalizirane toksičnosti za koštano tkivo (24).

#### *Neravnoteža između osteoblasta i osteoklasta*

Bisfosfonatnom terapijom može se narušiti fiziološka ravnoteža između djelovanja osteoklasta i osteoblasta (35). Osteoklasti su višejezgrene stanice koje se diferenciraju fuzijom mononukleara iz mezenhimskih stanica koštane srži (47-49). Stvaranje osteoklasta potaknuto je prisutnošću osteoblasta tako što se na površini osteoblasta povećava sekrecija liganda aktivatora receptora nuklearnog faktora kapa (RANKL). RANKL se veže s aktivatorom receptora nuklearnog faktora kapa (RANK) iz nezrelih osteoklastičnih prekursorskih stanica. RANKL je esencijalan citokin odgovoran za stvaranje i aktivaciju osteoklasta (50). Kako bi se držao pod kontrolom učinak RANKL-a, osteoblasti luče osteoprotegerin, receptor koji se veže za RANKL i sprječava njegovo vezanje na receptore osteoklasta. Dolazi do supresije diferencijacije osteoblasta i smanjenja stvaranja

osteoklasta, što uzrokuje smanjenje resorpcije kosti (51, 52).

Bisfosfonati inhibiraju osteoklastičnu aktivnost indirektno preko mezenhimskih stanica koštane srži i osteoblasta. Zbog različitih fizikalno-kemijskih i bioloških karakteristika otežana je usporedba pojedinih nitrogenskih bisfosfonata. Čini se da pamidronat suprimira osteoblastičnu diferencijaciju mezenhimskih stanica čeljusti (koje na svojoj površini imaju RANKL), za razliku od križne kosti, u kojoj je također fiziološki izražena remodelacija. Pamidronat istodobno pojačava i resorpciju kosti stimulacijom zrenja osteoklasta. RANKL se veže na RANK te stimulira proliferaciju i diferencijaciju nezrelih osteoblasta i inhibira njihovu apoptozu (53, 54).

Iako primjena bisfosfonata uzrokuje sniženje razine kalcija u krvi, uočeno je da se njihovom dugotrajnom primjenom ni putem kompenzatorno povišene razine paratiroidnoga hormona u krvi neće korigirati razina kalcija. Ova se pojava u pacijenata s osteonekrozom čeljusti dovodi u moguću uzročni odnos s perzistentnim sekundarnim hiperparatiroidizmom (55).

#### *Antiangiogeneza (ishemija)*

Inhibicija angiogeneze u dobro prokrvljenome koštanom tkivu čeljusti jedan je od manje vjerojatnih patogenetskih procesa. U pacijenata s metastatskim malignim bolestima (multipli mijelom, metastaze u kostima uzrokovane karcinomom prostate, dojke i dr.) indicirana je uporaba bisfosfonata kao inhibitora čimbenika rasta endotela te tvorbe novih kapilara. To što u čeljusnoj kosti postoji izražen proces pregradnje ne može se izravno povezati s nastankom avaskularne nekroze tkiva (33-35). Iz anamnestičkih podataka bolesnika liječenih bisfosfonatima najčešći dentalnomedicinski zahvat kojemu su prethodno bili podvrgnuti, kao inicijacija razvoja osteonekroze čeljusti, jest ekstrakcija zuba. Vezano za ishemiju čeljusne kosti uzrokovanu bisfosfonatima, nije zabilježena komplikacija ekstrakcije "sindromom suhe alveole", tj. izostanak krvarenja i nestvaranje ugruška. Suprotno tomu, fiziološko cijeljenje postekstrakcijske rane zasniva se na ugrušku stvorenom krvarenjem, što u bolesnika s osteonekrozom čeljusti pokazuje i histološki utvrđen dominantni nalaz krvnih žila (39). Lijekovi za sprječavanje antiangiogeneze nisu dovedni u vezu s nastankom osteonekroze bilo gdje u koštanom sustavu, pa tako ni čeljustima. Ni klinička iskustva na velikoj skupini bolesnika koji su uzimali bisfosfonate nije potvrdila povezanost, inače *in*

*vitro* i *in vivo* utvrđenog, antiangiogenetskog učinka bisfosfonata (56, 57).

#### *Toksičnost za meka tkiva*

Negativan utjecaj bisfosfonata na meka tkiva, odnosno sluznicu usne šupljine jedna je od hipoteza u objašnjenju nastanka osteonekroze čeljusti. Toksičan utjecaj bisfosfonata na epitel oralne sluznice značio bi da je osteonekrotična lezija čeljusti nezacjeljena rana mukozne sluznice. U usnoj šupljini oralna sluznica u tankom sloju prekriva kost. To bi bilo objašnjenje zbog čega se osteonekroza čeljusti ne nalazi samo na alveolarnom nastavku nego i u drugim dijelovima usne šupljine, primjerice na torusima donje čeljusti, odnosno tvrdoga nepca, gdje je zbijena kost slabo vaskularizirana i prekrivena tankim slojem sluznice (24). U bolesnika koji je zbog osteoporozе uzimao bisfosfonat peroralno (npr. risedronat u dozi 2,5 mg na dan, tijekom manje od jedne godine) uočena je povezanost s nastankom osteonekrotične lezije na ležištu djelomične mobilne proteze oko pet mjeseci nakon prestanka medikacije (58). U nastanku lezije ključnu ulogu može imati i kronična iritacija oralne sluznice uzrokovana protezom (8, 23, 48, 59).

Afinitet, a time i potencijalni dokaz toksičnosti bisfosfonata na epitel sluznice utvrđen je u *in vitro* pokusu migracije bisfosfonata u kulturi stanica s prisutnosti i bez prisutnosti koštanoga tkiva, odnosno osteoklasta. Utvrđeno je da ako nema koštanog tkiva, bisfosfonati će se vezati za nekoštane stanice, u kojima inhibiraju ciklus mevalonata, i s neznatnim toksičkim učinkom na njih. U prisutnosti koštanoga tkiva bisfosfonati migriraju na koštanu površinu i vežu se za hidroksilapatite, bez učinka na nekoštane stanice. U dodatnoj prisutnosti osteoklasta bisfosfonati će se vezati za njih da spriječe resorpciju kosti. Međutim, s prisutnosti osteoklasta bisfosfonati migriraju i u nekoštane stanice, što bi mogla biti podloga pretpostavke citotoksičnosti oralnog epitela (60).

Cornish i sur. (61) pokazali su na eksperimentalnome modelu (humane stanice Caco-2) da nitrogeni bisfosfonat (zoledronat) inhibira rast epitelnih stanica, što je kvantificirano brojenjem stanica i inkorporacijom <sup>3</sup>H-timidina.

#### *Genski čimbenici*

Smatra se da bi jedan od skupine čimbenika u nastanku osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima mogli biti i geni, međutim, teško ih je pojedinačno identificirati (62). U objašnjenju nastanka bolesti i doprinosu genotipa riziku od nastajanja

bolesti važan je velik broj polimorfizama (najčešće polimorfizam pojedinačnog nukleotida, odnosno zamjenu pojedinačnih nukleotida) u genomskoj DNA (63).

Osteonekroza čeljusti je avaskularna nekroza, za čiji bi nastanak mogao biti odgovoran gen za CYP2C8 koji sudjeluje u metabolizmu arahidonske kiseline - bitnom dijelu regulacije kardiovaskularne homeostaze i tonusa krvnih žila (64). Ipak za razvoj osteonekroze potrebno je i sinergističko djelovanje bisfosfonata izravno na stanice oralne sluznice. I gen za matriks metaloproteinazu 2 mogao bi se dovesti u vezu s osteonekrozom čeljusti, jer je taj gen jedini povezan s patološkim promjenama na kostima. On je istodobno odgovoran i za pojavu fibrilacije atrijske, jedne od nuspojava zabilježenih u terapiji bisfosfonatima (65).

## KLINIČKA SLIKA

Razvoj osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima najčešće se klinički dijagnosticira kao posljedica prethodne ekstrakcije zuba, tj. oblika lokalne traume i invazivnog zahvata za oralnu mukozu i dublje koštane strukture. Klinička slika uključuje isprva patološki tijek cijeljenja postekstrakcijske rane (bol i otečenost mekih tkiva), zatim ulceraciju rane s ekspanzijom čeljusne kosti, razvoj fistule i naknadno gubljenje preostalih zubi. Progresijom bolesti navedene simptome može pratiti i parestezija donje usne (32, 66). Osteonekroza čeljusti, osim lokalnih simptoma, stvara i poremećaj svakodnevne funkcije stomatognatskoga sustava, npr. otežano jedenje, govorenje te halitozu (23, 32, 67).

## DIJAGNOSTIKA I TERAPIJA

Temeljni kriteriji za postavljanje dijagnoze osteonekroze čeljusti povezane s bisfosfonatima su: prijašnja ili trenutačna terapija bisfosfonatima i otvorena nekrotična rana koja traje dulje od 8 tjedana, bez prethodne primijenjene radioterapije u čeljusnoj (maksilofacijalnoj) regiji (21). Glavni terapijski princip je minimalna kirurška, odnosno invazivna, terapija. Ovisno o kliničkom stadiju razvoja osteonekrotične lezije, uglavnom se preporučuje toaletna rana, jer klasična kirurška obrada ne daje zadovoljavajuće rezultate. Suprotno tomu, kod klasičnog osteomijelitisa ili osteonekroze kao

posljedice radioterapije orofacijalne regije indicirano je kirurško zbrinjavanje rane (2, 33, 34, 67). Kod osteonekroze povezane s bisfosfonatima primjenjiva je terapija u hiperbaričnoj komori (68). Opisan je i povoljan biostimulirajući učinak aplikacije lasera na osteonekrotičnu ranu (69).

Klinički razlikujemo tri stadija osteonekrotične rane. I. je stadij ekspanzirana koštana lezija bez drugih simptoma, napose bolova. Radiološka dijagnostika nije potrebna u prvom stadiju jer tada još nisu zahvaćene dublje koštane strukture. U II. stadiju kost je ekspanzirana, a rana inficirana, što je praćeno bolovima. Preporučuju se analgezija i antimikrobna terapija te po potrebi kirurška obrada rubova rane da se izbjegne iritacija sluznice. U III. stadiju osim ekspanzirane koštane površine, inficirane rane i bolova, dolazi do težeg ograničenja oralne funkcije pacijenta te je tek tada najčešće nuždan kirurški zahvat. Kirurške indikacije su: ekstraoralna fistulizacija rane, progredirajuća osteoliza (do ruba npr. korpusa mandibule) i patološka fraktura čeljusne kosti (34, 70).

Radiološka dijagnostika najčešće obuhvaća panoramski ili pojedinačni retroalveolarni prikaz zubi, odnosno postekstrakcijske rane. U II. i III. stadiju bolesti vidljive su radiolucetne promjene unutar okolne koštane strukture i nepravilnosti površinskog ruba kosti. Osteonekrozu u gornjoj čeljusti mogu pratiti dodatni simptomi vezani za regiju maksilarnih sinusa, npr. kronični sinusitis. Tada je potrebna i proširena radiološka dijagnostika, od koje se najviše rabe tehnike komjutorizirane tomografije (MSCT i CBCT) (71).

## ZAKLJUČCI

Do sada nije objašnjen jedinstveni mehanizam etiopatogenetske povezanosti osteonekroze čeljusti i terapije nitrogenim bisfosfonatima, a koji čine: toksični utjecaj bisfosfonata na čeljusnu kost, antiosteoklastičko djelovanje, stvaranje neravnoteže između osteoblasta i osteoklasta, antiangiogenetsko djelovanje, kao i posredstvo genetskih čimbenika. U kliničkim osvrtima umjesto opisa pojedinačnih ili niza bolesnika, prednost se daje znanstvenim studijama provedenim na velikim skupinama bolesnika s različitim indikacijama i načinom primjene bisfosfonata. Istaknut je rizik od nastajanja u onkoloških bolesnika koji primaju bisfosfonate intravenski u relativno višim dozama i kroz duže vrijeme, i to visokopotentnoga pamidronata

i zoledronata. Klinička slika osteonekroze često je varijabilna i nepredvidiva, a terapija je uglavnom palijativna i minimalno invazivna - saniranje bolne i eksponirane kosti te zaštita od infekcije.

### Napomena

Rad je napravljen u sklopu znanstvenog projekta "Istraživanje koštanog tkiva stomatognatskog sustava" Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH br. 065-0650445-0441.

### LITERATURA

1. Almazrooa SA, Woo S-B. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc* 2009;140:864-75.
2. Southerland JH, Patton LL. Management of spontaneous osteoradionecrosis: a case report. *Spec Care Dentist* 1993;13:200-4.
3. Rainsford M. Osteomyelitis of the Jaw. *Proc R Soc Med* 1945;38:452-5.
4. Čupar I. Kirurgija glave i vrata. Knjiga prva. Zagreb: JAZU; 1975.
5. Uglešić V, Batagin M. Difuzni sklerozirajući osteomijelitis gornje čeljusti: pregled literature i prikaz slučaja. *Acta Stomatol Croat* 1988;22:297-304.
6. Bernier S, Clermont S, Maranda G, Turcotte JY. Osteomyelitis of the jaws. *J Can Dent Assoc* 1995;61:441-2, 445-8.
7. Hellstein JW, Marek CL. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21<sup>st</sup> century? *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:682-9.
8. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: history, etiology, prevention, and treatment. Hanover Park (IL): Quintessence Publishing Co., Inc.; 2007.
9. Žuškin E, Mustajbegović J, Vlasta Dečković-Vukres, Zavalčić M, Bogadi-Šare A, Poplašen-Orlovac D, Prohić A, Bubaš M. Prepoznavanje potrebe zdravstvene skrbi o radnicima tijekom povijesti. *Arh Hig Rada Toksikol* 2006;57:201-12.
10. Myers ML, McGlothlin JD. Matchmakers' "phossy jaw" eradicated. *Am Ind Hyg Assoc J* 1996;57:330-2.
11. Miles AE. Phosphorus necrosis of the jaw: "phossy jaw". *Br Dent J* 1972;133:203-6.
12. Duraković Z, i sur. Klinička toksikologija. Zagreb: Grafos; 2000.
13. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, and Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological Profile for White Phosphorus 1997 [pristup 27. prosinca 2009] Dostupno na <http://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp103.pdf>.
14. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaw: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-7.
15. Wong YK, Cheng JC. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Report of 2 cases and strategies on prevention and management. *Quintessence Int* 2008;39:195-201.
16. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. A comparative review. *Drug Saf* 1996;14:158-70.
17. Recker RR, Lewiecki EM, Miller PD, Reiffel J. Safety of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Am J Med* 2009;122:22-32.
18. Čurković B, Grazio S, Babić-Naglić D, Anić B, Vlak T, Hanih M. Preporuke Hrvatskog reumatološkog društva u prevenciji, dijagnostici i liječenju postmenopausalne osteoporoze. *Reumatizam* 2008;55:26-30.
19. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA. Zoledronic acid: a review of its use in the management of bone metastases of malignancy. *Drugs* 2008;68:507-34.
20. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
21. Favus MJ, Vokes TJ. Paget disease and other dysplasias of bone. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, urednici. *Harrison's principles of internal medicine*. 16<sup>th</sup> ed. Berkshire: McGraw-Hill; 2004. Chapter 334.
22. Gutt R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104:186-93.
23. Dannemann C, Grätz KW, Twahlen R. Die Bisphosphonat-assoziierte Osteonekrose der Kiefer. *Schweiz Monatschr Zahnmed* 2008;118:113-8.
24. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw - who gets it, and why? *Bone* 2009;44:4-10.
25. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008;36:95-103.
26. Mavrokkoki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415-23.
27. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009;27:5356-62.
28. Walter C, Grötz KA, Kašaj A, Albrich S, Schmidt M, Nauroth B, Al-Nawas B. A prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Acta Stomatol Croat* 2009;43:271-8.
29. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009;115:1631-7.
30. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008;54:1066-72.
31. Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G. Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2008;17:896-903.
32. Khan AA, Sándor GK, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, Peters E, Hanley DA, Chaudry SR, Lentle B, Dempster DW, Glorieux FH, Neville AJ, Talwar RM, Clokie CM, Mardini MA, Paul T, Khosla S, Josse RG, Sutherland S, Lam DK, Carmichael RP, Blanas N, Kendler D, Petak S, Ste-Marie LG, Brown J, Evans AW, Rios L,

- Compston JE; Canadian Taskforce on Osteonecrosis of the Jaw. Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2009;36:478-90.
33. Ficarra G, Beninati F. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: an update on clinical, pathological and management aspects. *Head Neck Pathol* 2007;1:132-40.
  34. Sambrook PN, Ebeling P. Osteonecrosis of the jaw. *Curr Rheumatol Reports* 2008;10:97-101.
  35. Sarin J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonates-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis* 2008;14:277-85.
  36. Han ZH, Palnitkar S, Rao DS, Nelson D, Parfitt AM. Effects of ethnicity and age or menopause on the remodeling and turnover of iliac bone: implication for mechanisms of bone loss. *J Bone Miner Res* 1997;12:498-508.
  37. Mashiba T, Turner CH, Hirano T, Forwood MR, Jacob DS, Johnston CC, Burr DB. Effects of high-dose etidronate treatment on micromechanical properties in beagle bone before occurrence of spontaneous fractures. *Bone* 2001;29:271-8.
  38. Brown HK, Holen I. Anti-tumour effects of bisphosphonates - what have we learned from *in vivo* models? *Curr Cancer Drug Targets* 2009;9:807-23.
  39. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35:155-60.
  40. Bosak A. Organofosforni spojevi: klasifikacija i reakcije s enzimima. *Arh Hig Rada Toksikol* 2006;57:445-57.
  41. Rainer Ž. Statini u primarnoj i sekundarnoj prevenciji koronarne bolesti. *Medicus* 2003;12:85-90.
  42. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanism of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res* 2006;12(Suppl 20):6223S-30S.
  43. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanism of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis Int* 2008;19:733-59.
  44. Žlender V. Apoptoza – programirana smrt stanice. *Arh Hig Rada Toksikol* 2003;54:267-74.
  45. Boranić M. Psihoneuroendokrini činitelji i apoptoza. *Acta Med Croat* 2009;63:27-31.
  46. Burr DB, Allen MR. Mandibular necrosis in beagle dogs treated with bisphosphonates. *Orthod Craniofac Res* 2009;12:221-8.
  47. Boyce BF, Yao Z, Zhang Q, Guo R, Lu Y, Schwarz EM, Xing L. New roles for osteoclasts in bone. *Ann NY Acad Sci* 2007;1116:245-54.
  48. Bell NH. RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling. *J Clin Invest* 2003;111:1120-2.
  49. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13: E318-24 [pristup 24. veljače 2010]. Dostupno na <http://www.medicinaoral.com/medoralfree01/v13i5/medoralv13i5p318.pdf>.
  50. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 2008;42:848-60.
  51. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaw: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
  52. Hall V. Actinomyces - Gathering evidence of human colonization and infection. *Anaerobe* 2008;14:1-7.
  53. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. *Science* 1999;284:1318-22.
  54. Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, Johansson A, Aduse-Opoku J, Curtis MA, Hughes FJ. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Porphyromonas gingivalis*: a putative role of the Arg-gingipains. *Microb Pathog* 2007;43:46-53.
  55. Yarom N, Yarom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporosis Int* 2007;18:1363-70.
  56. Grbic JT, Landesberg R, Lin SQ, Mesenbrink P, Reid IR, Leung PC, Casas N, Recknor CP, Hua Y, Delmas PD, Eriksen EF. Incidence of osteonecrosis of the jaw in women with postmenopausal osteoporosis in the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly pivotal fracture trial. *J Am Dent Assoc* 2008;139:32-40.
  57. Green JR. Bisphosphonates: preclinical review. *Oncologist* 2004;9(Suppl 4):3-13.
  58. Takagi Y, Sumi Y, Harada A. Osteonecrosis associated with short-term oral administration of bisphosphonate. *J Prosthet Dent* 2009;101:289-91.
  59. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004;292:490-5.
  60. Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, Ebetino FH, Rogers MJ. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone* 2008;42:848-60.
  61. Cornish J, Bava U, Reid I. Bisphosphonate-treated bone is toxic to epithelial cells-mechanism of ONJ? *Bone* 2009;44(Suppl 2):S283.
  62. De Gobbi M, Viprakasit V, Hughes JR Fisher C, Buckle VJ, Ayyub H, Gibbons RJ, Vernimmen D, Yoshinaga Y, de Jong P, Cheng JF, Rubin EM, Wood WG, Bowden D, Higgs DR. A regulatory SNP causes a human genetic disease by creating a new transcriptional promoter. *Science* 2006;312:1215-7.
  63. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Dis* 2009;15:382-7.
  64. Viccica G, Vignali E, Marcocci C. Role of the cholesterol biosynthetic pathway in osteoblastic differentiation. *J Endocrinol Invest* 2007;30(Suppl 6):8-12.
  65. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:159-61.
  66. Yarom N, Lazarovici TS, Elad S. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: incidence, clinical features, prevention, and treatment recommendations. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010;8:27-31.
  67. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis – Severe complication in Maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev* 2007;33:58-63.



68. Freiburger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(Suppl 1):96-106.
69. Vescovi P, Nammour S. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) therapy. A critical review. *Minerva Stomatol* 2010;59:181-213.
70. Cesar A, Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104:83-93.
71. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009;15:88-92.

**Summary****RELATIONSHIP BETWEEN OSTEONECROSIS OF THE JAW AND BISPHOSPHONATE TREATMENT**

Bisphosphonate treatment and its aetiopathogenic association with aseptic osteonecrosis of the jaw is one of the more prominent public health issues today. The aim of this review is to see into the mechanisms of bisphosphonate effects on bones described in literature (anti-osteoclastic activity, cytotoxicity, anti-angiogenesis, genetic factors, and imbalance between osteoclasts and osteoblasts). Bisphosphonate treatment is the dominant cause of jaw necrosis. Epidemiological data show an exclusive incidence of osteonecrosis of the jaw in patients who took one or a combination of nitrogen-containing bisphosphonates. Risk factors vary by the bisphosphonate potency (particularly risky are the highly potent pamidronate and zoledronate, which are given intravenously), dosage, duration of treatment, and the illness. Jaw necrosis is most common in oncology patients, and only 5 % in patients with osteoporosis. From a dental-medical point of view, a good oral health is important because osteonecrosis often appears after a periodontal or oral surgical procedure.

**KEY WORDS:** *bisphosphonates, mandible, maxilla, oral health, osteoclasts, osteoporosis*

**CORRESPONDING AUTHOR:**

doc. dr. sc. Tomislav Badel  
Zavod za stomatološku protetiku  
Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu  
Gundulićeva 5, 10000 Zagreb  
E-mail: [badel@sfzg.hr](mailto:badel@sfzg.hr)