

# ПРИЛОЖЕНИЕ НА БОГАТА НА ТРОМБОЦИТИ ПЛАЗМА ПРИ ЛЕЧЕНИЕ НА МЕДИКАМЕНТОЗНО ИНДУЦИРАНА ОСТЕОНЕКРОЗА НА ЧЕЛЮСТТА. КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Росен Цолов<sup>1</sup>, Георги Йорданов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив

<sup>2</sup>Катедра по образна диагностика, дентална алергология и физиотерапия, Факултет по дентална медицина, МУ-Пловдив

## USE OF PLATELET-RICH PLASMA IN THE TREATMENT OF MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW. A CASE REPORT

Rosen Tsolov<sup>1</sup>, Georgi Yordanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clinic of Maxillofacial Surgery, St. George University Hospital, Plovdiv

<sup>2</sup>Department of Diagnostic Imaging, Dental Allergology and Physiotherapy, Faculty of Dental Medicine, Medical University – Plovdiv

### РЕЗЮМЕ

**Увод:** Медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта (МИОНЧ) е зона на открита кост в лицево-челюстната област, която не зараства за повече от 8 седмици и засяга пациенти, подложени на бисфосфонатна медикаментозна терапия, без да са претърпели лъчево лечение в лицево-челюстната област.

**Описание на случая:** Изследването се проведе през 2018-2020 години. Място на проучването: Клиника по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив, България. С цел провеждане на изследването, получихме предварително информирано съгласие от пациентката, която е на 63 години. Поставихме диагноза: Медикаментозно индуцирана остеонекроза на долна челюст. Извършихме резекция на костта и подпомагане на зарастването на меките тъкани с мембрана от тромбоцити, богати на растежни фактори.

**Дискусия:** Лечението на медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта е все още предизвикателство, изпълнено с противоречия. За контрол на МИОНЧ са въведени множество лечебни подходи. Хирургичното лечение остава един от най-надеждните методи, но то трябва да претърпи своето осъвременяване и да се възползва от напредъка в научните изследвания и развитието

### ABSTRACT

**Introduction:** Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an area of uncovered bone in the maxillofacial region that does not heal within 8 weeks after identification by a healthcare provider, in a patient who is receiving or has been exposed to bisphosphonate therapy without previous radiation therapy to the craniofacial region.

**Case Description:** The survey was conducted in 2018/2019. It was conducted at the Clinic of Maxillofacial Surgery, St. George University Hospital, Plovdiv, Bulgaria. In order to conduct the study, we obtained informed consent from the patient, who was 63 years of age. We have diagnosed medication-related osteonecrosis of the lower jaw. We performed bone resection and applied platelet-rich plasma (PRF) in order to enhance soft tissue healing.

**Discussion:** Management of MRONJ remains a challenge and controversial topic. Multiple treatment approaches have been introduced to control MRONJ. Surgical treatment remains one of the most reliable methods but it also needs to take advantages of advanced scientific researches and technologies. One of these achievements is the use of a platelet-rich fibrin matrix (PRFM).

**Conclusion:** In addition to the established surgical treatment options, we can add the application of platelet-rich plasma as an adjuvant treatment for MRONJ.

на технологиите. Едно от тези достижения е мембраната от богат на тромбоцити фибрин (PRFM).

**Заклучение:** Като допълнение към установеното хирургично лечение можем да добавим приложението на богата на тромбоцити плазма като помощно средство в лечението на МИОНЧ.

**Ключови думи:** медикаментозно индуцираната остеонекроза на челюстта (МИОНЧ), мембраната от богат на тромбоцити фибрин, богата на тромбоцити плазма, бисфосфонати

## ВЪВЕДЕНИЕ

Според Американската асоциация по орална и лицево-челюстна хирургия бисфосфонатно индуцираната остеонекроза на челюстта се определя като зона на открита кост в лицево-челюстната област, която не епителизира за повече от 8 седмици. Тя засяга пациенти, които са подложени на бисфосфонатна медикаментозна терапия и не са претърпели лъчево лечение в лицево-челюстната област. В световен мащаб честотата на МИОНЧ се увеличава правопрпорционално на увеличаването на предписаните бисфосфонати. Честотата на МИОНЧ е по-висока при бисфосфонати (ВР), прилагани ежемесечно през парентерален път, отколкото с перорални ВР, приемани ежеседмично. Повечето случаи на МИОНЧ се появяват след хирургични интервенции на оралните тъкани (1). Обаче 30% от случаите се появяват спонтанно (2). Честотата на МИОНЧ е два пъти по-голяма в мандибулата (77%) в сравнение с максилата и повече при жените (72%) в сравнение с мъжете (3).

Патофизиологичните механизми не са напълно изяснени (4,5,6,7), но най-широко възприетата теория е, че изложената кост е следствие на разрушаване на остеобластно-остеокластния хомеостатичен цикъл, дължащ се на употребата на бисфосфонати (6,7). При нарушаване на хомеостатичния цикъл на остеобласт-остеокластите активността на остеобластите остава незасегната, което води до повишена костна маса и плътност (8,9,10,11,12). Доказано е също, че бисфосфонатите оказват влияние върху васкуларизацията и инхибират ангиогенезата.

В литературата се препоръчват различни протоколи за лечение на МИОНЧ. Решението за приемане консервативен подход или ин-

**Keywords:** medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), platelet-rich fibrin matrix, platelet-rich plasma, bisphosphonates

вазивна хирургична интервенция се основава главно на експертното мнение.

## КЛИНИЧЕН СЛУЧАЙ

Пациентката е с инициали А.Е., която през 2012 г., след поставена диагноза карцином на апендикса, претърпява десностранна хемиколектомия. През 2013 г. е започната химиотерапия с ексджива поради установени метастази в костите. През 2015 г., след екстракция за зъби 45 и 46, раната не заздравява, оголва се долночелюстната кост и се появяват силни болки. Неколкократно е правен опит за лечение в кабинети по дентална медицина, които, по данни на пациентката, са се състояли в загладване на оголената кост и насищане на организма с антибиотици. През 2018 г. пациентката постъпва за лечение в клиниката по лицево-челюстна хирургия, УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив. След снемане на анамнезата и клиничното изследване, пациентката се запознава с вида и тежестта на заболяването си. Проведен е обстоен разговор и са обсъдени различните възможности за лечение. Предостави се допълнителна информация за манипулацията. Пациентката подписа информирано съгласие за участие в клиничното изследване за лечение на МИОНЧ с мембрана от богат на тромбоцити фибрин. Извършени са ортопантомография и компютърната томография преди и след операцията. Под антибиотична защита извършихме хирургично лечение с богат на тромбоцити фибрин в следната последователност:

1. Почистване на оперативното поле
2. Поставяне на анестезия
3. Отпрепарирание мукопериостално ламбо
4. Ексцизия на остеонекротичното огнище
5. Поставяне на PRF

#### 6. Поставяне на шев.

Първата стъпка в хирургичното лечение е почистването на оперативното поле с антисептични препарати. Почистихме с марля, напоена с йодасепт.

След почистване на оперативното поле направихме необходимата локална анестезия. В областта, подложена на операция, инжектирахме локална анестезия с убистезин 4%.

След поставянето на анестезията се преминава към отпрепарирание на мукопериосталното ламбо. С помощта на микрохирургична дръжка за скалпел и острие №11 или №15 се направи инцизия (хоризонтална и вертикална) на лигави-



Фиг. 1. Клинична изява на МИОНЧ



цата, като дълбочината на разрезите достига до костта.

В зависимост от локализацията на остеонекротичното огнище се оформя трапецовидно или триъгълно мукопериостално ламбо, което се отпрепарира внимателно с малък распатор или фриер в зависимост от размера и случая кост.

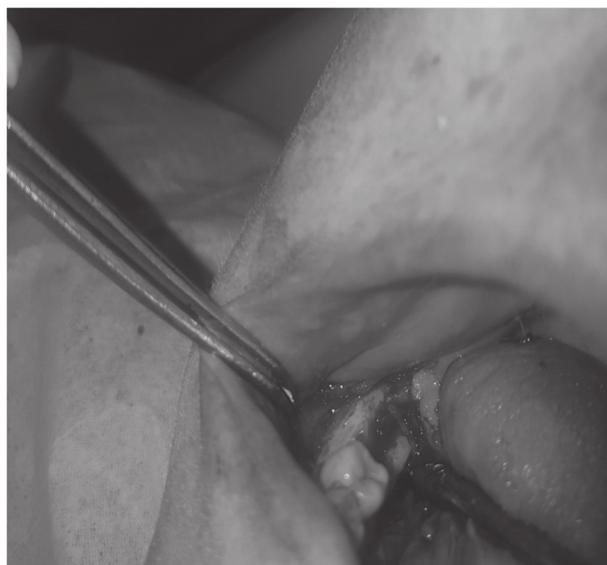
С помощта на скалпел, ножичка, распатор или фриер се прерязват и отпрепарират всички мускулни и съединително-тъканни прикрепвания. Мукопериосталното ламбо се хваща с анатомична пинцета и внимателно, с помощта на скалпел или хирургична ножица, се прерязва периостът по цялата дължина в основата му. По този начин се създава мобилност на ламбото и възможност за работа по остеонекротичното огнище.

Следващата стъпка в хирургичната процедура е ексцизията на остеонекротичното огнище. С помощта на костни фрези и кюрети се прави секвестретома и отстраняване на грануляционната тъкан. Мястото се тампонира до постигане на хомеостаза.

Поставянето на мембраната с богатия на тромбоцити фибрин – PRF, се осъществява след подсушаване на мястото. Тя се поставя внимателно с помощта на пинцета.

PRF мембраната се зашива с помощта на микроиглодържател и игла ½ с атравматичен резорбируем конец 000 или 0000. Поставената и защитата PRF мембрана се покрива с мукопериосталното ламбо, което също се зашива. Техниката на зашиване на PRF мембраната се състои от вертикален шев, посредством който се фиксират върховете на ламбото (коронарните краища).

В останалите участъци ламбото се зашива чрез обикновен прекъснат шев. След като всич-



Фиг. 2, 3. Отпрепарирание на мукопериостално ламбо

ки шевове са вече поставени, ламбото се притиска със стерилна марля за 3-5 минути. Шевове-те се премахват на седмия ден след операцията.



Фиг. 4. Ексцизия на остеонекротично огнище



### **Описание на техниката за направа на PRF мембрана**

Непосредствено преди оперативната интервенция се приготвя богатият на тромбоцити фибрин. PRF мембраната (PRFm) приготвихме по метода на Choukroun (56,57) след подсушаване на кръвния съсирек от богат на тромбоцити фибрин, получен от центрофугирането на кръвта на пациента. Последователност на технологи-ята: Кожата на ръката в областта на предмишницата се почиства с помощта на напоен с препарат (дезинфектант) тампон, след което се прави венепункция. С помощта на игломерно устройство №20, свързано с 10-милилитрова стерилна спринцовка без антикоагулант, се вземат 10



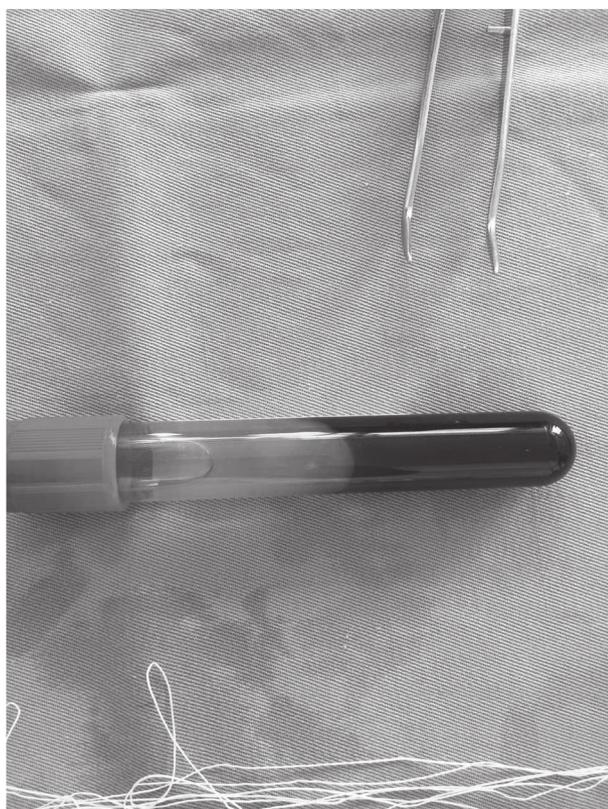
Фиг. 5, 6. Зашиване на мембраната



Фиг. 7, 8. Окончателни шевове

ml кръв в специално предназначени за целта стъклени епруветки от 10 ml. В така взетата кръв не се допуска смесването с никакви други вещества. Веднага след вземането кръвта се поставя в лабораторната центрофуга, като използваната в случая е EBA 200 на Hettich Zentrifugen (Andreas Hettich GmbH & Co. KG, Германия).

10-те ml кръв от епруветката се центрофугират за 12 min при 2600 rpm. Полученият фибринов съсирек се нарича Advanced-PRF (Choukroun's A-PRF™). Advanced-PRF е подобрена формула на обикновения PRF съсирек, с увеличена концентрация на тромбоцити и увеличено съдържание на левкоцити. Фибриновият съсирек извадихме от епруветката с дълги прави



Фиг. 9. PRF в епруветка

анатомични пинцети. С помощта на ножици богатият на тромбоцити фибринов съсирек се отделя от червените кръвни телца (еритроцитите), след което се подсушава и се разстила в оформена PRF мембрана. След оразмеряването и покриването на ламбото с PRF мембраната, тя се зашива на място с резорбируем материал за зашиване.

#### Следоперативни грижи

След оперативната интервенция назначихме терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (Nimesulide 2 x 100 mg) за 3 дни и изплаквания на устната кухина три пъти дневно по една минута в продължение на 14 дни с 0,12% разтвор на хлорхексидин.

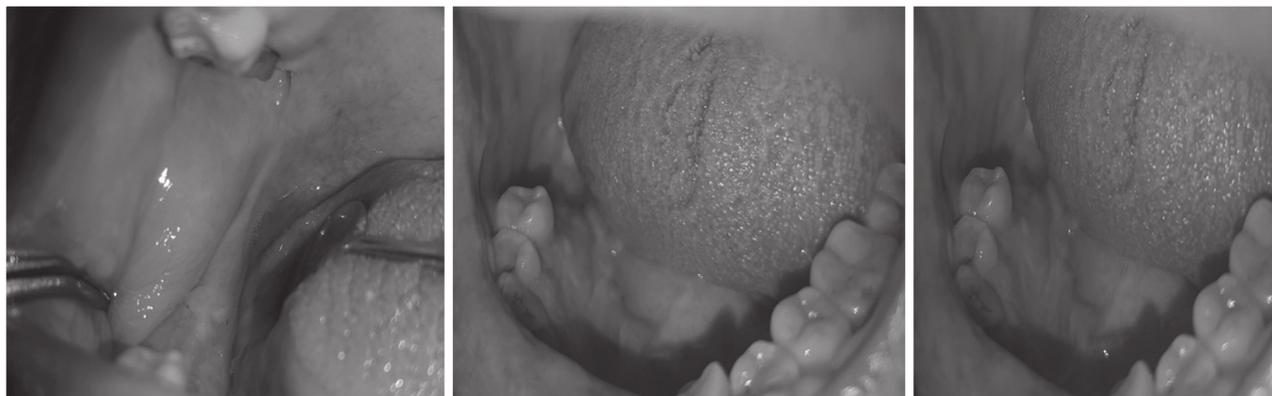
Дадохме предписание за поставяне на студени компреси в областта на операцията през първите 2 дни след интервенцията, а също така и повдигане на главата на висока възглавница по време на сън и отдых. Препоръчавме хранителна диета, която се изразява в прием на течности и каши през първата седмица след операцията.

Осъществихме първия контролен преглед на първия ден след операцията. При напускането на клиниката дадохме инструкции за орална хигиена. През първите дни оперативното място трябва да се третира внимателно, почиствайки само с тампончета, напоени с антисептичен разтвор. Впоследствие препоръчавме старателно измиване на зъбите минимум два пъти дневно с мека четка и нискоабразивна паста за зъби.

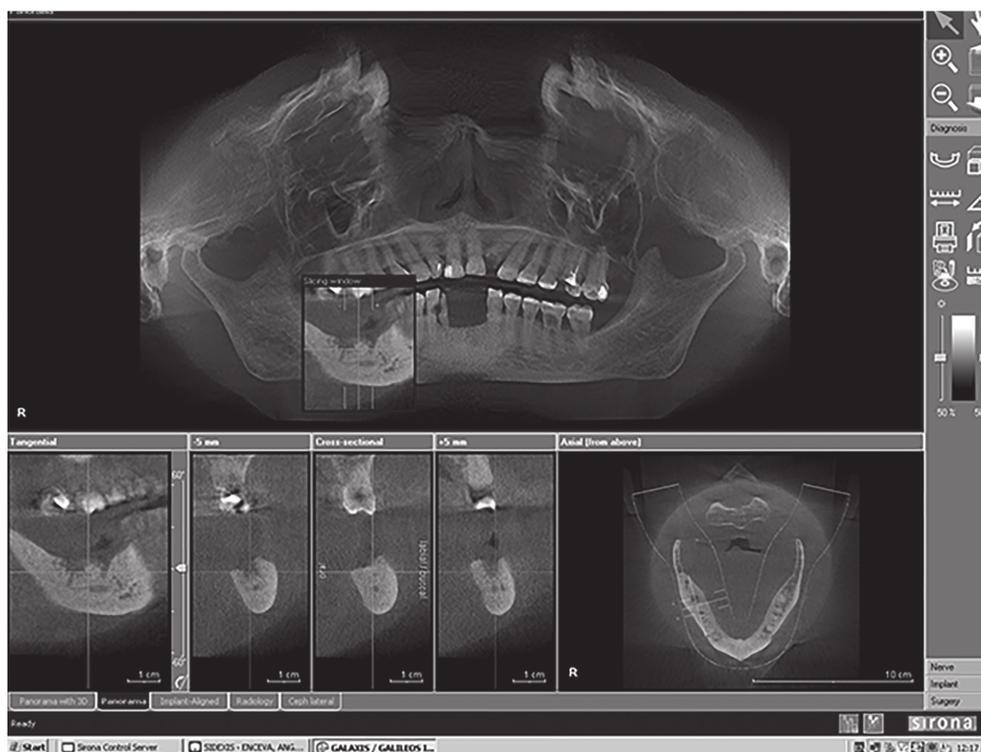
Следващите контролни прегледи осъществихме на 7-ия ден, в който премахнахме конците, на 3-тия, 6-ия, 12-ия и 24-тия месец. В този период няма повторение на костната експозиция, възпаление или инфекция в хирургичната област.

Извършихме и рентгенологична оценка (фиг. 13-16).

На 6-ия месец проведехме компютърна томография, която показва ясни сенки, непрекъснати очертания, пълна секвестрация (фиг. 16).



Фиг. 10, 11, 12. Контролен преглед на 3-тия, 12-ия и 24-тия месец



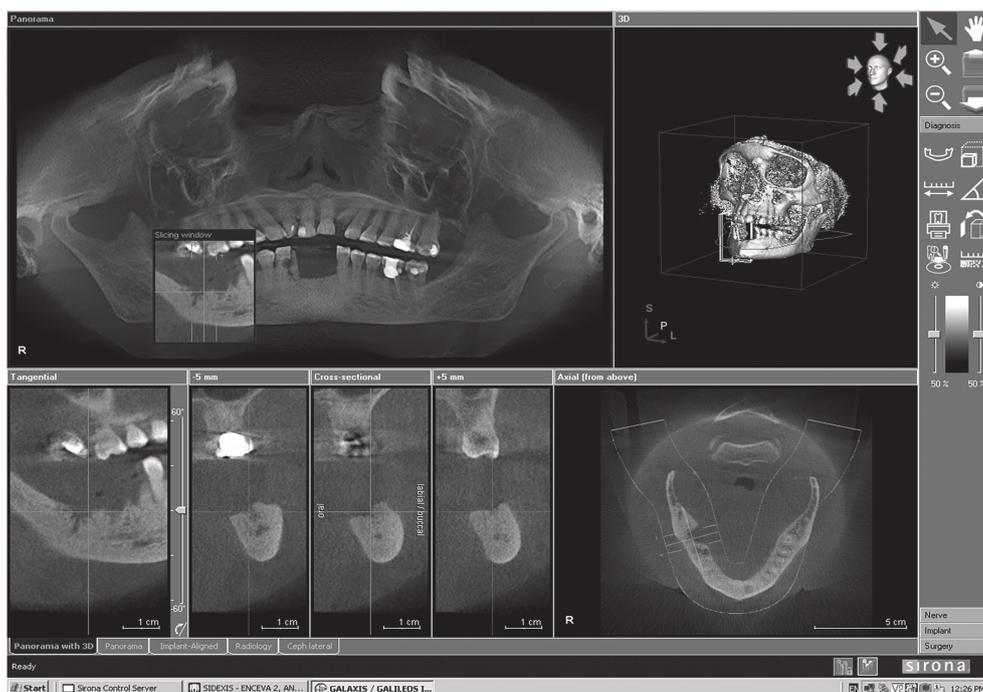
Фиг. 13. Ортопантомография преди интервенцията

## ДИСКУСИЯ

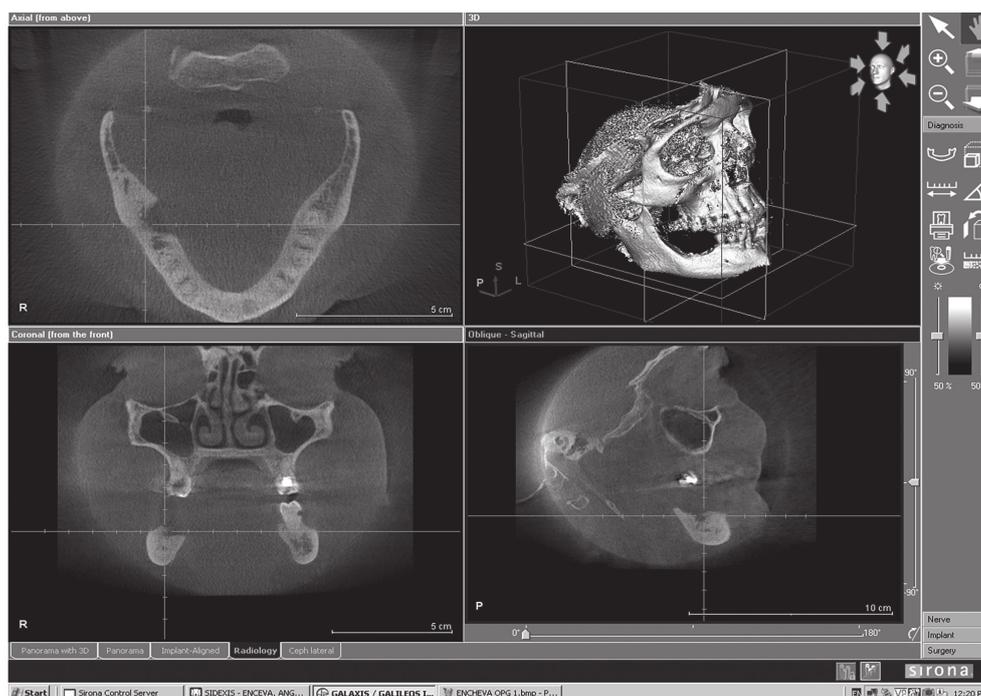
Диагнозата медикаментозно индуцирана остеонекроза на челюстта се установи и потвърди въз основа на следните диагностични критерии: експонирана и некротична кост, съпътствана от болка и рентгенологична находка. Лечението, състоящо се от комбинация от костна резекция и PRP, се установи като ефективно в конкретния случай и може да се разглежда като алтернативен начин на терапия за лечение на напреднали случаи.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Sunitha Raja V, Munirathnam Naidu E. Platelet-rich fibrin: Evolution of a second-generation platelet concentrate. *Indian J Dent Res* 2008;19:42-6.
2. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res*. 1999;14:53-65.
3. Shweta B., A. Garg, R. Khurana, P. Chhabra *Indian Journal of Dental Sciences* 2017; 9:S49-52.
4. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy. Expert panel recommendations. *American Dental Association Council on Scientific Affairs. J Am Dent Assoc*. 2006;137: 1144-1150.
5. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21: 349-353.
6. Marx RE. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? *Implant Dent*. 2001; 10(4): 225-8.
7. Matras H, Dinges H, Lassmann H, et al: Zur Nahtlosen interfazikularen nerven transplantation im tierexperiment. *Wein Med Wochenschr* 1972; 112:517.
8. Fa-Ming Chen et al. A review on endogenous regenerative technology in periodontal regenerative medicine. *Biomaterials* 2010; 31(11): 7892-7927.
9. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2006;21: 349-353.
10. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Minano F, Vicente-Ortega V. Effects of plasma rich in growth factors on wound healing of the tongue Experimental study on rabbits. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14:e425-8.
11. Maluf, G., R. J. Caldas, P. S. Santos. The use of leukocyte-and platelet-rich fibrin (LPRF) in the treatment of medication-related



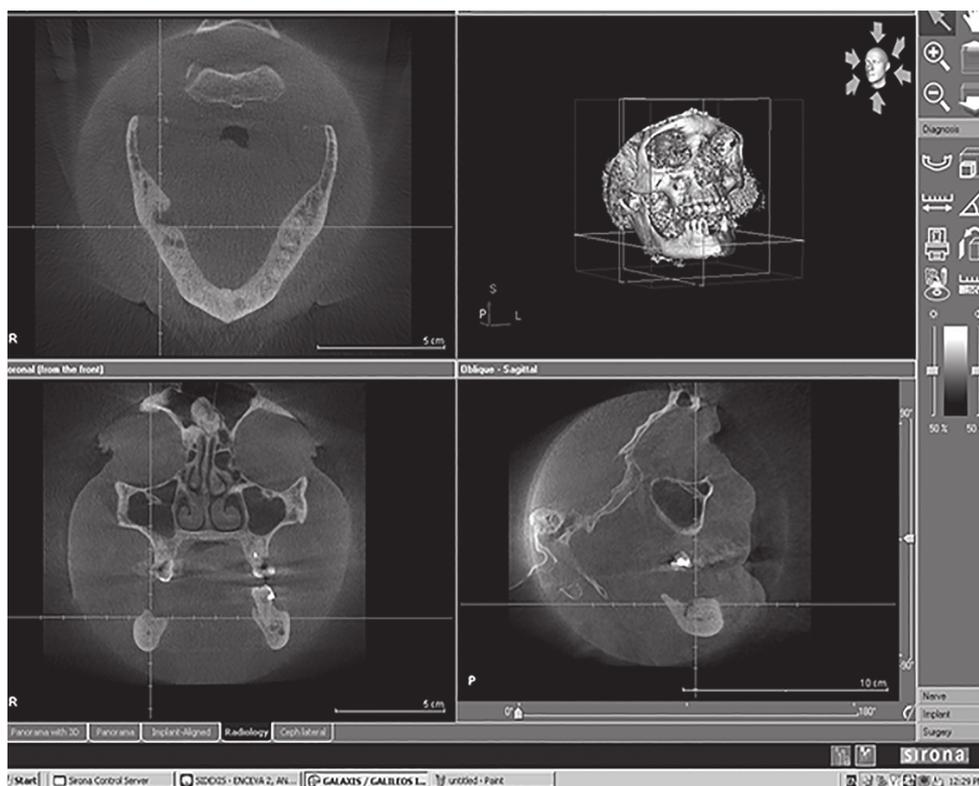
Фиг. 14. Ортопантомография непосредствено след интервенцията



Фиг. 15. Компютърна томография предоперативно

osteonecrosis of the jaws (MRONJ). Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. June, 2017.

12. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62:527-534.



Фиг. 16. Компютърна томография на 6-ия месец след интервенцията

**Адрес за кореспонденция:**  
Росен Цолов  
Клиника по лицево-челюстна хирургия,  
УМБАЛ „Св. Георги“ – Пловдив  
бул. „Пещерско шосе“ 66  
Пловдив 4002  
e-mail: dr.rosentsolov@gmail.com