

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado

Odontologiako Gradua / Grado en Odontología

**PRP-en eragina MELBO-aren (Medikamentuen
Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosiaren)
tratamendu kirurgikoan**

Berrikusketa sistematikoa

© 2020, Gorka Etxeandia Rodríguez

Egilea /Autor:

Gorka Etxeandia Rodríguez

Zuzendaria / Director/a:

Aintzane Torre Iturraspe

Leioa, 2020ko ekainaren 8a / Leioa, 8 de junio de 2020

ABSTRACT

OBJECTIVE: The American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS), in its 2014 update on the Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ), proposed surgical procedure for the treatment of stage III of the disease. The objective of this dissertation is to compare the evolution of the patients treated with the proposed surgery and the combination of the surgical treatment and the application of PRP-s (Platelet Rich Plasma). This way, it will be concluded whether the PRP-s represent any benefit in the treatment of MRONJ or not.

MATERIAL AND METHODS: A comprehensive bibliographic search was performed in the PubMed bibliographic database and in the Google Scholar scientific search engine. Responding to the PICO question and following the eligibility criteria, 16 articles that could be of interest were chosen by combining keywords related to the topic. After thorough analysis of these, 7 articles were finally chosen to carry out this work.

CONCLUSIONS: Considering the limitations of this Final Degree Project, the following conclusions have been drawn:

1. The application of PRP-s (PRF-s and L-PRF-s) is beneficial in accelerating and optimizing healing after surgical resection of bone in MRONJ lesions.
2. There is a lack of compliance with the protocols for clinical use of PRP-s, with which each platelet concentrate has a different use and a different biological potential.
3. Further research should be conducted with different platelet derivatives (PRF, L-PRP, PRGF...) in order to objectively evaluate the biologic and clinic advantages of each of them, facilitating the comparison between them.
4. Randomized, long-term studies with a higher level of evidence, and more standardized surgical protocols would be needed to determine the precise benefits PRP-s bring to surgery.

LABURPENA

HELBURUA: Aho eta Aurpegi-masailetakoz Zirujauen Amerikar Elkarteak (AAZAE-k, ingelesez AAOMS) 2014ko Medikamentuen Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosiarene (MELBO-aren) inguruko eguneratzean, gaixotasunaren III estadiorako tratamendu kirurgikoa proposatu zuen. Lan honen helburua, proposatutako kirurgiaz eta kirurgia zein PRP-en (*Platelet Rich Plasma*) konbinaketaz tratatutako pazienteen eboluzioaren konparaketa egitea da. Honela, PRP-ek kirurgiari inolako abantailarik ematen dioten edo ez ondorioztatuko da.

MATERIALA ETA METODOAK: PubMed datu-base elektronikoa eta Google Scholar bilatzaile zientifikoetan bilaketa bibliografiko sakona burutu zen. PICO galderari erantzunez eta hautagarritasun-irizpideei jarraiki, gaiaren inguruko hitz-gakoen konbinaketen bidez errebisiorako interesa izan zezaketen 16 artikulua aukeratu ziren. Horien irakurketa sakona egin ostean, azkenean 7 artikulua hautatu ziren lan hau burutzeko.

ONDORIOAK: Gradu Amaierako Lan honen mugak kontuan hartuta, hurrengo ondorioak atera dira:

1. PRP-en aplikazioa (PRGF-arena bereziki, eta baita PRF-arena ere) onuragarria da birxurgapen kontrako eta angiogenesi kontrako medikamentuekin tratamenduan dauden pazienteen hartz-erazketen ondorengo MELBO-aren prebentzioan eta MELBO lesioen hezur erresekzio kirurgikoaren ondorengo orbaintzearen eta sendaketaren azkartzean eta optimizatzean.
2. PRP-en erabilera klinikoaren inguruko protokolo zehatzetan adostasun falta dago, plaketa kontzentratu bakoitzak erabilera eta potentzial biologiko ezberdinak dituelarik.
3. Deribatu plaketar ezberdinekin (PRF, L-PRP, PRGF...) ikerketak burutu beharko lirarteke, bakoitzak bere aldetik duen benetako onura kliniko eta biologikoa era objektiboagoan baloratu ahal izateko, era honetan hauen arteko konparaketak erraztuz.
4. Epe luzera eta ausaz diseinatutako ebidentzia-maila altuagoko ikerketa gehiago beharko lirarteke, eta hauetan tratamendu kirurgiko protokolo estandarizatuagoak erabili, PRP-ek tratamendu kirurgikoari emandako onura zenbatekoa den sendotasunez baieztatu ahal izateko.

AURKIBIDEA

1. SARRERA.....	1
2. HELBURUA	6
3. MATERIAL ETA METODOAK.....	6
4. EMAITZAK	7
4.1. IKERKETETAN EGINDAKO TRATAMENDUAK ETA HAIEN EMAITZAK....	13
5. EZTABAIDA	17
6. ONDORIOAK.....	19
7. BIBLIOGRAFIA	20
8. ERANSKINAK	24
1. ERANSKINA: ERABILITAKO LABURDURAK ETA ESANAHIAK	24
2. ERANSKINA: GURE INGURUNEAN ERABILTZEN DIREN BP-AK(1)	24
3. ERANSKINA: MELBO ARRISKUDUN BESTE MEDIKAMENTUAK(1)	25
4. ERANSKINA: BAZTERTUTAKO ARTIKULUAK ETA BAZTERKETA ZERGATIAK.....	26

1. SARRERA

Azken urteetan, osteonekrosian inplikaturako medikamentuen agerpen etengabea gertatu da. Izan ere, medikamentu hauen zerrenda urtero igoz doa, eta duela urte batzuk osteonekrosiarekin erlazionatzen ez ziren medikamentu asko, osteonekrosian inplikazioa dutela ikusi da denborarekin.

Medikamentuen Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosia (MELBO-a, ingelesez *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ*), honela **definitzen** da gaur egun: aho-aurpegiko gunean orbaintzen ez den hezur nekrotikoko gune abaskularra, 8 astez baino gehiagoz iraun duena, ageritutako hezurarekin edo gabe, birxurgapen kontrako medikamentu edo angiogenesi kontrako medikamentuekin tratamenduan egon diren pazienteetan, baraileko gaixotasun metastasikoaren aurrekaririk eta buru edo lepoko erradiazio aurrekaririk izan ez duten pazienteetan.

Gaur egun paziente batek **MELBO dutela kontsideratuko** da, baldin eta hurrengo baldintzak betetzen baditu(1): 1) Birxurgapen kontrako agenteekin edo angiogenesi kontrako agenteekin tratamenduan egotea edo tratamenduan egon izana, 2) 8 aste baino gehiagoz iraun duen eta aho barruko edo aho kanpoko fistula baten bidez zundatu daitekeen aurpegi-masailetakoko eskualdean kokaturako hezurra edo ageritutako hezurra eta 3) masailezur aldean erradioterapiaren historiarik edo masailezurretan gaixotasun metastasiko nabaririk ez izatea.(1)

Bisfosfonatoak (BP) birxurgapen kontrako agenteak dira, eta hezurreko matrize mineralizatuko hidroxiapatitarekiko afinitate handia dutenez, hezurretan bizitza luzea daukate (hilabeteak-urteak). Osteoklastoak BP-ak katabolizatzeko gai ez direnez, hezur birxurgapena gutxitzea behar duten gaixotasunetan erabiltzen dira, hala nola, osteoporosian, mieloma anizkoitzean, Paget gaixotasunean eta minbizi anitzetan. Angiogenesi kontrako efektua ere badute, zelula endotelialen apoptosiaren bidez. Bi talde nagusitan banatzen dira: nitrogenodun BP (NBP) eta nitrogenorik gabeko BP-ak (NGBP). Praktika klinikoan, NBP-ak (zolendronatoa, alendronatoa, pamidronatoa eta ibandronatoa) erabiltzen dira gehiago.(1)

BP-ak bi bidetatik administratu daitezke, aho bidetik osteoporosiaren eta osteopeniaren tratamendurako bereziki (alendronatoa, etidronatoa, klodronatoa,

risedronatoa) eta zain barnetik metastasi osteolitiko eta hezur birxurgapena sortzen duten minbizietan (zolendronatoa eta pamidronatoa). Gure ingurunean gehien erabiltzen diren BP-ak, dosia, administrazio-bidea, potentzia erlatiboa eta indikazioa laburbilduta agertzen diran **2. eranskinean**.

Denosumab-a ere azal azpitik (Prolia® 6 hilabetero eta Xgeva® hilabetero) administratzen den birxurgapen kontrako farmako ezaguna da, osteoporosia, hezur-gaixotasun metastasikoa eta gaiztakeriazko hiperkaltzemia tratatzeko erabiltzen dena(1). RANKL (*receptor activator of nuclear factor kB ligand*) inhibitzailea da, eta funtzio osteoklastikoa eta hezur birxurgapena inhibitzen ditu. Metabolizatzen den antigorputza denez, batez besteko bizitza laburra dauka (asteak). Farmako hauek oro har ondo toleratzen dira, baina kontrako efektu komun bat dute: **baraileko osteonekrosia**.(1)

Osteonekrosi kontzeptuak “hezurraren heriotza” esan nahi du, hezuraren odol horniketaren etenaldi iragankor edo iraunkorrek honen nekrosi abaskularra eragiten duelarik. Marx-ek 2003an zain barneko pamidronato eta zolendronatoari lotutako “**bisfosfonatoekin erlazionatutako nekrosia**”-ren (BEN) lehen kasua erregistratu zuen, eta hau hasiera batean “baraileko nekrosi abaskular”(3) moduan izendatu zen, orduan ez baitzen benetako etiologia ezagutzen.

2004an **Bisfosfonatoen Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosi (BELBO)** kasu gehiago agertu ziren eta 2005ean, BELBOa zain eta aho bideko BPeK eragin zezaketela onartu zen.(4)

Horien artean aurkitzen dira, besteak beste, **bevacizumaba**, zain barnetik administratzen den angiogenesi kontrako medikamentua, **sunitiniba**, aho bidez administratzen den medikamentua(5,6) eta **everolimusa** (Afinator®)(7) eta **temsrolimusa** (Torisel®), paziente transplantatuen errefusa saihesteko immunomoduladoreak. Bevacizumabak eta Sunitinibak, gainera, BP-ekin efektu sinergikoa dute, MELBO arriskua % 5era handituz(8).

Duela gutxi, **sorafenib**, **pazopanib** eta **axitinib** farmakoak MELBOaren faktore kausal gisa proposatu ziren ere. MELBOa garatzeko arriskua daukaten medikamentuak laburbilduta agertzen dira **3. eranskinean**.

Guzti honengatik, 2014an, **Aho eta Aurpegi-masailtako Zirujauen Amerikar Elkarteak (AAZAE**, ingelesez *American Association of Oral and Maxillofacial Surgery, AAOMS*) BELBO kontzeptua MELBO kontzeptuan eguneratu zuen(1).

AAOMS-en **estadiaje-irizpideek** aldaketak jasan dituzte 2009tik 2014eko eguneratzera arte(1), **1. taula**-n azaltzen den moduan.

1. taula: BELBO edo MELBOaren estadiajea, AAZAE-aren arabera 2009an eta 2014ko eguneratzean

TERMINOA	2009ko ESTADIAJEA (AAOMS)	2014ko ESTADIAJEA (AAOMS)
Arriskuan	Hezur nekrotikorik ez aho eta zain barneko BPeKin tratatuak izan diren pazienteetan.	Itxurazko hezur nekrotikorik ez aho edo zain barneko erreabsortzio kontrako terapia edo angiogenesi kontrako terapiarekin tratatuak izan diren pazienteetan.
0 estadia	Hezur nekrotikoaren ebidentzia klinikorik ez, baina sintomak eta aurkikuntza kliniko ez-espezifikoa eta aldaketa erradiografikoak.	Hezur nekrotikoaren ebidentzia klinikorik ez, baina sintoma eta aurkikuntza kliniko ez-espezifikoa eta aldaketa erradiografikoak.
1 estadia	Ageritutako hezur nekrotikoa, paziente asintomatikoetan eta infekzioaren ebidentziarik gabe.	Ageritutako hezur nekrotikoa, edo hezurerraino heltzen diren fistulak, paziente asintomatikoetan eta infekzioaren ebidentziarik gabe.
2 estadia	Ageritutako hezur nekrotikoa, infekzioarekin erlazionatutakoa, ageritutako hezurerraren gunean mina eta eritemarekin, drainatze zornetsuarekin edo gabe.	Ageritutako hezur nekrotikoa edo hezurerraino heltzen diren fistulak, ageritutako hezurerraren gunean mina eta eritemarekin eta drainatze zornetsuarekin edo gabe.
3 estadia	Ageritutako hezur nekrotikoa edo hezurra zundatzen den fistula, minarekin, infekzioarekin eta hurrengoetatik bat edo gehiago: hezur albeolarretik haratago doan ageritutako eta nekrosatutako hezurra, hauekiko bat eragiten duena: fraktura patologikoa, aho kanpoko fistula, aho-sinua komunikazioa edo aho-sudur komunikazioa, edo barailaren beheko ertzera hedatzen den osteolisia.	Ageritutako hezur nekrotikoa edo hezurra zundatzen duen fistula, minarekin, infekzioarekin eta hurrengoetatik bat edo gehiagorekin: hezur albeolarretik haratago duen hezur nekrotiko esposatua, hauekiko bat eragiten duena: fraktura patologikoa, aho kanpoko fistula, aho-antral/ahosudur komunikazioa edo sinuaren zorura edo barailaren beheko ertzera hedatzen den osteolisia.

MELBOaren **patofisiologia** guztiz argitu ez den arren, mekanismo posible ugari deskribatu dira(1,9): osteoklastoen hezur birxurgapenaren eta birmoldaketaren inhibizioa, inflamazioa eta infekzioa, angiogenesiaren inhibizioa, ehun bigunen toxizitatea eta immunitate sistemaren disfuntzioa, besteak beste.

Patologia hau pairatzeko **arrisku-faktore** ugari deskribatu dira ere: kirurgia dentoalbeolarra (MELBO dutenen % 52-61ek hortz-erazketa adierazten baitute

faktore eragile gisa, eta erauzketa baten ondoren MELBO garatzeko arriskua % 0,5ekoa dela onartzen delako gaur egun(10)), terapiaren iraupena (aho bidezko BPak 4 urte baino gehiagoz hartzen badira arriskua % 0,21-ekoa delako), dosia eta potentzia (zain barneko BPek arrisku handiagoa dute), kokapen anatomikoa (kasuen % 73a barailan agertzen dira, hezur albeolarraren berriztapen tasa altuarekin eta infekzioekiko sentikortasunarekin erlazionatu dena(11)), aho gaixotasun konkomitantea (gaixotasun periodontalak edo periapikalak(1,12)), esteroideen kontsumoa(13,14) (osteoklastoak aktibatu eta osteoblastoak inhibitzen dituztelako), faktore genetikoak(1) (nukleotido bakarreko polimorfismo batzuk MELBOarekin erlazionatu dira), anemia eta diabetesa pairatzea(13,14), aho-higiene eskasa, gaizki doitutako hortzeriak eta tabakoaren kontsumoa(15), besteak beste.

MELBOaren **tratamenduaren** helburu nagusiak mina kentzea eta hezur infekzioaren eta nekrosiaren progresioa kontrolatzea dira, era honetan bizi-kalitatea hobetuz.

Gaur egun arte, ikerketek ez dute lortu MELBORako emaitza auresangarriak izango dituen tratamendu-protokoloa ezartzea. AAOMS-ak, MELBO gaixotasun-estadio ezberdinentzat tratamendu-estrategiak(1) ezartzen ditu, **2. taula**-n agertzen direnak. Lan honetan, AAOMS-en tratamendu estrategia kirurgikoa erabili da erreferentziazat,

2. taula: AAOMS-ren MELBOaren estadijearen araberako tratamendu-estrategia

ESTADIAJEA	TRATAMENDU-ESTRATEGIA
Arriskuan	Tratamendurik ez indikatuta. Pazientearen heziketa (MELBO arriskua, sintoma eta zeinuak).
0 estadioa	Maneiu sintomatikoa (analgesiko eta antibiotikoekin). Maneiu kontserbadorea (txantxarrak, gaixotasun periodontala).
1 estadioa	Aho irakuzketa antiseptikoa (klorhexidina % 0,12). 3 hilabetero jarraipen klinikoa. Prozedura kirurgiko txikiak (hezur nekrotikoa kentzea) gomendagarriak.
2 estadioa	Aho irakuzketa antiseptikoa (klorhexidina % 0,12). Tratamendu sintomatikoa aho antibiotikoekin (kinolonak, metronidazola, klindamizina, doxiziklina eta eritromizina; penizilinei sentikorrek). Minaren kontrola. Hezur bahiketa mugikorrek kendu (ehun bigunen sendaketa ahalbidetu). Desbridaketa, ehun bigunen narritadura arintzeko eta infekzioaren kontrolerako.
3 estadioa	Aho irakuzketa antibakterianoak. Terapia antibiotikoa eta minaren kontrola. Hezur bahiketa mugikorrek kendu (ehun bigunen sendaketa ahalbidetu). Desbridaketa kirurgikoa edo erresekzioa, epe luzera mina eta infekzioa arintzeko. Sintomatikoak badira, erresekzioa eta berreraikitzea plaka edo obturatzailaekin

MELBO-aren alternatiba terapeutiko moduan, deribatu plaketarren eta zehazkiago **plaketetan aberatsa den plasmaren (PRP) erabilera** proposatu da(15–17) ehunen konponketan dituen propietateengatik(18).

Lesio baten aurrean, plaketak aktibatu eta lesio-gunea pilatzen dira, tronbo baten bidez odol galera fisikoki blokeatuz (hemostasia primarioa). Plaketek duten **potentzial terapeutikoak**, geroz eta gehiago erabiltzen ari diren zelula hauetan oinarritutako produktuen garapena ahalbidetu du, hala nola, plaketen gelak, plaketetan aberatsa den plasma, plaketetatik eratorritako hazkuntza faktoreak,...(17). Kaltzio kofaktorea gehitzean, plaketak aktibatu eta hazkuntza faktoreen askapena hasten da.

PRP-ek, fibrinazko matrize tridimentsionaletik askatutako proteina autologo eta hazkuntza faktoreei esker ehunen konponketa azkartu eta optimizatzen dute(17). Hala ere, adostasun falta dago leukozitoen inklusioan, antikoagulanteen erabileran, zentrifugazio baldintzetan, plaketen aktibazio-metodoan edo plaketen kontzentrazio optimoan. Horregatik, produktu hauen arteko konposizio, kontzentrazio eta aplikazio klinikoan aldakortasun handia dago.

Lan honetan, MELBOaren **tratamenduaren eboluzioaren arrakasta baloratzeko**, *Journal of Clinical Oncology*-n proposatutako terminologia(15) erabiliko da, **3. taula**-n laburbilduta agertzen dena.

3. taula: Baraileko osteonekrosiaren tratamenduaren eboluzioa izendatzeko proposatutako terminoak (*Journal of Clinical Oncology*)(15)

TERMINOAK	MUKOSAREN ESTALDURA	SINTOMA/MINA	INFEKZIO/INFLAMAZIO ZEINUA	ERRADIOGRAFIKAK
Sendatuta	Sendaketa totala	Minik ez	Ez	Patroi trabekularra, lamina gogorraren formakuntza birxurgatua
Hobetzen	Hobekuntza esanguratsua (mukosa estaldura >% 50)	Hobekuntza esanguratsua (minak > % 50-ean hobetu, EAB)	Hobekuntza esanguratsua (zeinurik ez)	Patroi trabekularren hobekuntza, hezur bahiketa zeinuak
Egonkor	Hobekuntza arina (mukosa estaldura <% 50)	Hobekuntza arina (mina <% 50-ean hobetu, EAB)	Hobekuntza arina (zeinu arinak)	Aldaketarik ez
Progresibo	Hobekuntzarik ez edo okerragotzea	Hobekuntzarik ez edo okerragotzea	Hobekuntzarik ez	Aldaketa litikoak, trabekulazioaren gutxipena, lesio erradiografikoen tamaina handitu

Notak:

EAB: Eskala Analogiko Bisuala.

2. HELBURUA

Gratu Amaierako Lan (GRAL) honen helburua, AAZAE-k 2014ko MELBO-aren inguruko eguneratzean gaixotasunaren III estadiorako proposatutako tratamendu kirurgikoaz eta kirurgia zein PRP-en konbinaketaz tratatutako pazienteen eboluzioaren konparaketa egitea da. Honela, PRP-ek kirurgiari inolako abantailarik ematen dioten edo ez ondorioztatuko da.

3. MATERIAL ETA METODOAK

Lan honen helburua lortzeko, bilaketa bibliografiko elektronikoa burutu zen **4. taula**-ko PICO galderari erantzuteko.

4. taula: PICO galdera

P (populazioa, <i>population</i>)	MELBO estadio III daukaten pazienteak.
I (esku-hartzea, <i>intervention</i>)	Kirurgia eta PRP-arekin tratamendua.
C (konparaketa, <i>comparison</i>)	AAZAE-k proposatutako kirurgiarekin tratatutako pazienteak.
O (emaitzak, <i>outcome</i>)	Sendatutako pazienteak.

Hautagarritasun-irizpideak hurrengoak izan ziren. Alde batetik, honako **barneratze irizpideak** ezarri ziren: 1) azken 5 urteetako ebidentzia zientifikoa, 2) hizkuntza ingelesa edo gaztelania izatea, 3) gizakietan egindako ikerketak eta 4) gaiaren inguruko informazioa ematea izan dira. Bestetik, hurrengo **kanporatze irizpideak** jarraitu ziren: 1) errebisio sistematikoak (orrazketak) eta ebidentzia-maila baxuko kasu serieak 2) animalietan egindako *in vitro* zein *in vivo* ikerketak, 3) duela 5 urte baino gehiagoko ebidentzia zientifikoa.

Hasteko, PubMed (Medline) datu-base elektronikoa bilaketa bibliografiko burutu zen. PICO estrategia baliatuz (**4. taula**) eta aukeratutako gaiaren inguruko hitz-gakoak

txertatuz egin zen, aipatutako hautagarritasun irizpideei jarraiki. Errebisorako interesa zeukaten artikulua deskargatu eta hauen azterketa burutu zen.

Bilaketan, gaiaren inguruko honako hitz-gakoen konbinaketak burutu ziren: “*PRP AND MRONJ AND treatment*”, “*Plasma OR fibrin AND MRONJ AND treatment*”, “*Platelet rich plasma AND MRONJ AND treatment*”, “*PRGF AND MRONJ AND treatment*”, “*Platelet rich fibrin AND MRONJ AND treatment*”, “*Leucocyte rich fibrin AND MRONJ AND treatment*”, “*MRONJ [TI] AND treatment [TI]*” eta “*Medication AND osteonecrosis AND jaw AND treatment*”. Azken 5 urteetan argitaratutako eta gizakietan egindako ikerketak hartu ziren kontuan. Guztira, 471 artikulua aurkitu ziren *PubMED* datu-basean.

Jarraian, Google Scholar bilatzaile zientifikoan “*Platelet rich plasma AND MRONJ*” bilaketa egin zen ere, eta bilaketa azken 5 urteetara mugatuz, 339 artikulua aurkitu ziren.

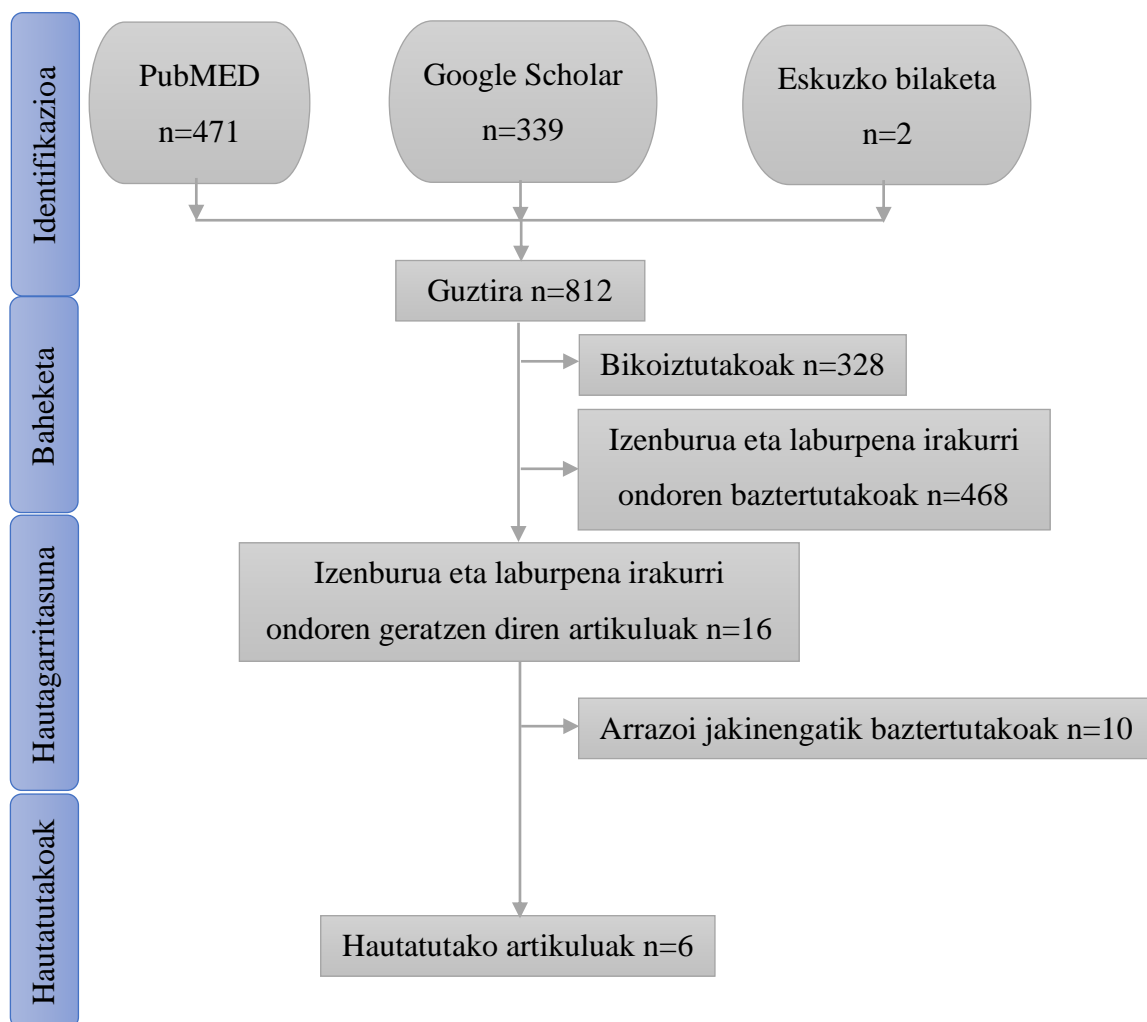
Aipatutako bilaketa-irizpideak aplikatuz aurkitutako artikuluez gain, hauen erreferentzia bibliografikoetan agertutako artikuluen eskuzko bilaketa eginez topatutako 2 artikulua gehitu ziren ere. Osotara, lortutako artikulua 813 izan ziren.

Horretaz gain, hiru liburu ere baliatu ziren informazio-iturri gisa: 1) Otto, Sven. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. Springer Berlin, 2016, 2) Mawardi, Hani H. Dental Considerations for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) eta 3) Anitua E., Alveolo Post-extracción: Una aproximación biológica. Team Work Media Spain, 2015.

4. EMAITZAK

Bilaketa-terminoen konbinaketaren bidez, guztira 812 artikulua identifikatu ziren. Bikoiztutakoak kentzean, 484 artikulua geratu ziren. Hauen izenburua eta laburpena irakurri ondoren, 16 artikulua aukeratu ziren irakurketa sakona burutzeko. Azkenik, 16 artikulua hauetatik 9 baztertu ziren ez zituztelako lan honetarako ezaugarri egokiak betetzen. 7 artikulua hautatu ziren errebisioa burutzeko.

Ikerketen errebisioa, hurrengo PRISMA fluxu diagraman adierazten den moduan burutu zen (**1. Irudia**).



1. Irudia: PRISMA fluxu diagrama

Eskuratutako 16 artikuluak irakurri ondoren, 10 artikulu kanporatu ziren. Baztertutako 10 artikuluak eta hauen bazterketa zergatiak, **4. eranskinean** agertzen dira.

Errebisiorako hautatutako 6 artikuluaren kalitatea ezagutzeko, burututako ikerketen ebidentzia-mailaren kalifikazioa burutu zen Oxford-eko “Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM)”-ren(19) irizpideak jarraituz (**5. taula**). Hauen egilea, izenburua,

egindako ikerketa-mota eta Oxfordeko CEBM-ak(19) proposatutako ebidentzia-mailaren arabera sailkapena **5. taula**-n agertzen dira. Guztira, ausazko kasu-kontrol ikerketa prospektibo bat(20), 2 ikerketa kliniko prospektibo(21,22) eta 3 ikerketa kliniko erretrospektibo(23–25) aukeratu ziren.

5. taula: Errebisiorako aukeratutako artikuluen egileak, urtea, izenburua, artikulua mota eta ebidentzia-maila

EGILEAK	URTEA	IZENBURUA	ARTIKULU MOTA	EBIDENTZIA-MAILA
Giudice et al.(20)	2018	<i>Can Platelet-Rich Fibrin Improve Healing After Surgical Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw? A Pilot Study</i>	Ausazko kasu-kontrol ikerketa prospektiboa	I b
Kim et al. (21)	2014	<i>Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study.</i>	Ikerketa kliniko prospektiboa	II b
Nørholt et al.(22)	2016	<i>Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients.</i>	Ikerketa kliniko prospektiboa	II b
Hayashida et al.(23)	2017	<i>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.</i>	Ikerketa kliniko erretrospektibo zentro anitzekoa	II b
Favia et al.(24)	2017	<i>Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment?</i>	Ikerketa kliniko erretrospektiboa	II b
Eguchi et al.(25)	2017	<i>The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw</i>	Ikerketa kliniko erretrospektiboa	II b

Errebisiorako aukeratutako artikuluen ezaugarri orokorrak (egileak, urtea, bakoitzean burututako ikerketa mota, ikerketen iraupena eta jarraipenaren iraupena) **6. taula**-n agertzen dira laburbilduta.

6. taula: Aukeratutako artikuluen ikerketen egileak, urtea, ikerketa mota, ikerketaren iraupena eta jarraipenaren iraupena

EGILEA	URTEA	IKERKETA MOTA	IKERKETAREN IRAUPENA	JARRAIPEN DENBORA
Giudice <i>et al.</i> (20)	2018	Ausazko kasu-kontrol ikerketa	2015 azaroa-2016 abendua	1 hilabete (T1)-6 hilabete (T2)-1 urte (T3)
Kim <i>et al.</i> (21)	2016	Zentro bakarreko ikerketa prospektiboa	2006 urtarrila-2012 abendua	6 hilabete
Nørholt <i>et al.</i> (22)	2016	Prospektiboa	2014 urtarrila-2015 ekaina	7-20 hilabete
Hayashida <i>et al.</i> (23)	2017	Zentro anitzeko ikerketa erretrospektiboa	2009-2016	3-81 hilabete (batez beste: 15 hilabete)
Favia <i>et al.</i> (24)	2017	Erretrospektiboa	2012 urtarrila-2016 abendua	12-28 hilabete (batez beste: 18 hilabete)
Eguchi <i>et al.</i> (25)	2017	Erretrospektiboa	2010 apirila-2015 apirila	6 hilabete (tratamendu kirurgiko eta ez-kirurgikoena)

Aukeratutako artikuluetan burututako ikerketen diseinua **7. taula**-n agertzen da laburbilduta.

7. taula: Aukeratutako ikerketen egileak eta urtea, paziente kopurua, adina, barneratze eta kanporatze irizpideak, tratamenduaren arrazoa, medikamentua eta lesioen kokapena

EGILEA ETA URTEA	IKERKETAREN DISEINUA						
	Pazienteak (n)	Adina	Barneratze irizpideak	Kanporatze irizpideak	Tratamenduaren arrazoa	Medikamentuak	Lesioen kokapena
Giudice <i>et al.</i> 2018(20)	n=47 (61 lesio) 24 ♀ 23 ♂	74,7 urte	MELBO diagnostikoa(1), II eta III estadia	Buru edo lepoko erradiazio historia, barailtako hezur gaixotasun metastasikoa, kirurgia kontraindikazioa	Birika minbizia: 3 Bular minbizia: 11 Giltzurrun minbizia: 5 Mieloma anizkoitza: 1 Osteoporosia: 12 Prostata minbizia: 15	Alendronato: 10 D: 10 Ibandroanto: 1 Zoledronato: 26	MH: 12 B: 49

Kim <i>et al.</i> 2016(21)	n=34 ♀	71 urte	BPekin tratatua eta tratamenduan eta BELBO diagnostikoa edo 8 astez sendatzen ez diren guneak izatea	Erradioterapia jaso izana eta baraileko inplikazio neoplasikoa	Hezur metastasiak: 2 Osteoporosia: 32	Alendronato: 19 Risedronato: 8 Pamidronato: 4 Zolendronato: 3	MH: 7 B: 27
Nørholt <i>et al.</i> 2016(22)	n=15 11 ♀ 4 ♂	68,5 urte (54-83)	II edo III estadioko MELBO diagnostikoa(1) eta tratamendu kontserbadorea nahikoa ez izatea	EA	Bular minbizia: 4 Giltzurrun minbizia: 2 Mieloma: 1 Osteoporosia: 7 Prostata minbizia: 1	Alendronato: 5 D: 4 Ibandronato: 1 Pamidronato: 1 Zolendronato: 4	MH: 3 B: 11 Bietan: 1
Hayashida <i>et al.</i> 2017(23)	n=361 238 ♀ 123 ♂	74 urte	MELBO diagnostikoa(1) eta ≥3 hilabeteko jarraipena	<3 hilabeteko jarraipena	EA	BP: 281 D: 80	EA
Favia <i>et al.</i> 2017(24)	n=106 paziente (131 lesio)	G1: 70,2 urte G2: 71 urte	MELBO diagnostikoa(1)	EA	Gaixotasun onkologikoa: 95 Gaixotasun ez onkologikoa: 36	BP: 103 D: 20 BP + D: 7	G1: 107 lesio MH: 34 B: 73 G2: 24 lesio MH: 12 B: 12
Eguchi <i>et al.</i> 2017(25)	n=28 15 ♀ 13 ♂	TK: 72,3 urte TEK: 74,8 urte	MELBO diagnostikoa(1)	EA	TK: Gaiztoa: 20 Ez gaiztoa: 8 TEK: Gaiztoa: 15 Ez gaiztoa: 9	TK: Zain BP eta/edo D: 22 Aho BP: 6 TEK: Zain BP eta/edo D: 16 Aho BP: 8	TK: MH: 11 B: 17 TEK: MH: 8 B: 16

Notak:

TK: tratamendu kirurgikoa, TEK: tratamendu ez kirurgikoa, EA: ez aipatua, BP: bisfosfonatoak, D: denosumab, MH: masailezurra, B: baraila.

4.1. IKERKETETAN EGINDAKO TRATAMENDUAK ETA HAIEN EMAITZAK

Giudice *et al.*-en(20) lanean, bi taldetan banatu ziren pazienteak (n=47): **PRF taldea** (n=24) eta **ez-PRF taldea** (n=23). Bi taldeei antibiotiko konbinatua eman zitzaien (amoxizilina 1 g/12h + metronidazol 250 mg/8h, 10 egunez, kirurgia baino 3 egun lehenago hasiz; alergia kasuetan klindamizina 600 mg/8h). Gainera, kirurgia baino astebete lehenago garbiketa profesionala eta klorhexidina % 0,2 irakuzketak egin zitzaizkien. Prozedura kirurgikoari dagokionez, zintzilikario mukoperiostikoa altxatu eta hezur nekrotikoa kendu zitzaien. Jarraian, PRF taldean hutsune kirurgikoa PRF mintzarekin estali zen, sutura birxurgagarria eta tentsiorik gabeko itxiera burutuz. Argibide eta kirurgia ondorengo medikazioa (kirurgia aurrekoaren berdina, astebetez) eman zitzaien pazienteei, eta protesien erabilera saihesteko gomendatu zitzaien. Ez-PRF taldean, sutura eta tentsiorik gabeko itxiera burutu zitzaien ere, eta PRF taldeari emandako argibide berdinak jaso zituzten. Tratamenduaren kontroletan aztertutako emaitzak **8. taula**-n agertzen dira laburbilduta.

8. taula: Giudice *et al.*-ek(20) 2018an burututako ikerketaren emaitzak

TRATAMENDUAREN EMAITZEN JARRAIPENA: SENDAKETA				P BALIOA
AAZAE estadiajea	T1 sendatuak	T2 sendatuak	T3 sendatuak	
PRF taldea n=24 (33 lesio) II (n=14) III (n=10)	n=21 (27 lesio, % 87,5)	n=23 (32 lesio, % 95,8)	n=23 (32 lesio, % 95,8)	T1: p<0,05 T2: p>0,05 T3: p>0,05
Ez-PRF taldea n=23 (28 lesio) II (n=13) III (n=10)	n=14 (16 lesio, % 60,9)	n=19 (22 lesio, % 82,6)	n=21 (25 lesio, % 91,3)	

Notak:

T1: kontrola 1 hilabetera.

T2: kontrola 6 hilabetera.

T3: kontrola urte batera.

Kim *et al.*-ek(21) hasieran paziente guztiei (n=34) **tratamendu kontserbatzailea** burutu zieten (antibiotikoa, analgesikoak, irakuzketa antibakterianoak, klorhexidina % 0,12 irakuzketak eta garbiketa profesionalak). Jarraian, **tratamendu kirurgikoa** burutu zitzaien: infektatutako eta nekrosatutako hezurra kendu (sekuestrektomia eta

ostektomia bidez) ziren hezurraren odoljariora konfirmatu zen arte, eta hezur ertz zorroztuak leundu egin ziren. Ondoren, espektro zabaleko antibiotikoak (ceftriaxona 2g 1L-ko soluzio gazian) erabili ziren, kutsadura bakterianoa gutxitzeko eta gorputz arrotz eta hondakinak elimintatzeko. **L-PRF**-a (leukozitoetan eta plaketetan aberatsa den fibrina) hezurraren gainean kokatu eta zintzilikario mukoperiostikoa itxiera primario bidez suturatu zen. Tratamenduaren emaitzak, **9. taula**-n agertzen dira laburbilduta.

9. taula: Kim et al.-ek(21) 2016an burututako ikerketaren emaitzak

AAOMS ESTADIAJEA ETA TRATAMENDUAREN EMAITZAK				P BALIOA
AAOMS estadijeara (n=34)	Sendatuta	Hobetzen	Egonkor	
I (n=7)	7	0	0	p=0.002 (BELBO estadia eta tratamenduari erantzuna)
II (n=21)	18	3	0	
III (n=6)	1	3	2	
TOTALA (n=34)	n=26 (% 76,6)	n=6 (% 17,6)	n=2 (% 5,8)	

Nørholt *et al.*-ek(22), pazienteei gaixotasunaren arrisku-faktoreen inguruko informazioa eman ondoren, tratamendu kirurgikoa burutu zuten paziente guztietan (n=15), baina protokolo ezberdinekin. Aho antibiotikoa (penizilina + metronidazol) eman zitzaien kirurgia aurreko egunean. Kirurgia egunean zain barneko antibiotikoa (penizilina 6 orduko, 4 astez eta metronidazol 500 mg/12h, 5 egunez; alergia kasuetan klindamizina 600 mg/8h) eman zitzaien. Prozedura kirurgikoa burutu zen: mugitutako zintzilikario mukoperiostikoa altxatzea, hezur nekrotikoa kentzea (aparatu piezoelektriko edo fresa birakariekin) eta gainazala leuntzea, ertz zorrotzak elimintatzeko. Hezur hutsuneak PRF mintzekin estali ziren. 5 pazienteetan, aho barruko gantz zintzilikario pedikulatua erabili zen zintzilikario mukoperiostikoaz gain, hezur hutsunea estaltzeko. Zintzilikario mukoperiostikoa egokitu eta tentsiorik gabeko sutura birxurgagarriak (5-0) kokatu ziren.

Ebakuntza ostean, hortzerien erabilera 2 astez debekatu zitzaien, dieta biguna jarraitzeko eta klorhexidinazko % 0,12ko irakuzketak egiteko esan zitzaien. Jarraipena 6 hilabetekoa izan zen gutxienez, eta tratamenduaren emaitzak, **10. taula**-n agertzen dira laburbilduta.

10. taula: Nørholt et al.-ek(22) 2016an burututako ikerketaren emaitzak

AAOMS ESTADIAJEA ETA TRATAMENDUAREN EMAITZAK				P BALIOA
AAOMS estadiajeara	Sendatuta	Hobetzen	Egonkor	
I (n=0)	0	0	0	EA
II (n=13)	13	0	0	
III (n=2)	1	0	1	
TOTALA (n=15)	n=14 (% 93)	n=0	n=1 (% 7)	

Notak:

EA: ez aipatua

Hayashida *et al.*-ek(23) burututako ikerketan, 202 pazienteri **tratamendu ez-kirurgikoa (talde ez-kirurgikoa)** ezarri zitzairen (aho irakuzketa antiseptikoak, antibiotiko sistemikoak eta ageritutako hezurretik banatutako hezur bahiketen desbridaketa), 37 pazienteri hasieran **tratamendu ez-kirurgikoa** eta ondoren **tratamendu kirurgikoa** burutu zitzairen, eta 122 pazientek **tratamendu kirurgikoa** jarraitu zuten (hezur nekrotikoaren kanporaketa edo hezur nekrotiko eta inguruko hezurra kentzea). Guztira, **tratamendu kirurgikoa 159 pazientek** jasan zuten (**talde kirurgikoa**). Aipatu beharra dago, nahiz eta hasieran pazienteak AAOMS-en estadiaje-irizpideen arabera diagnostikatuak izan, ez direla emaitzak aipatzerako orduan estadiajearen arabera emaitzak azaltzen. Tratamenduen emaitzak **11. taula**-n laburbilduta agertzen dira.

11. taula: Hayashida et al.-ek(23) 2017an burututako ikerketaren emaitzak

PAZIENTEAK	TRATAMENDUAREN EMAITZAK				P BALIOA
	Sendatuta	Hobetzen	Egonkor	Progresibo	
Talde ez-kirurgikoa (n=202)	51 (% 25,3)	22 (% 10,9)	93 (% 46)	36 (% 17,8)	p<0,001
Talde kirurgikoa (n=159)	122 (% 76,7)	29 (% 18,3)	7 (% 4,4)	1 (% 0,6)	

Favia *et al.*-ek(24) pazienteak bi taldetan sailkatu zituzten: **G1 taldean (n=107) tratamendu kirurgikoa** jasan zezaketenak eta **G2 taldean (n=24) tratamendu kirurgikoa** era seguruan jasan ezin zutenak banatu zituzten. **G1 taldeari** burututako **tratamendu kirurgikoa** ondorengoa izan zen: kirurgia baino >3 hilabete lehenago agente hezur modelatzailea kentzea (kortikoesteroideak eta beste agente

kimioterapeutikoak kirurgia baino 3-5 egun lehenago eten eta hezur sendaketa arte hartzen jarraitu ziren), ceftriaxona eta metronidazol antibiotikoen konbinaketan 8 eguneko 3 ziklo, zikloen artean 10 eguneko denbora-tartea utziz, administratu ziren kirurgia aurretik, hezur nekrotikoa kirurgikoki kentzea eta zintzilikario mukoperiostikoarekin tentsiorik gabeko hezur itxiera. **G2 taldeak**, aldiz, ondorengo **tratamendu ez-kirurgikoa** jaso zuen: aho irakuzketa antiseptikoak (klorhexidina), aldizkako hortz kontsultak, antibiotikoen administrazio sistemikoa (ceftriaxona eta metronidazola 7 eguneh hilabeteetan), laser terapia baxua eta hezur bahiketak kentzea. Tratamenduen emaitzak **12. taula**-n agertzen dira laburbilduta.

12. taula: Favia *et al.*-ek(24) 2017an burututako ikerketaren emaitzak

TALDE BAKOITZAREN TRATAMENDUA	TRATAMENDUAREN EMAITZAK					P BALIOA
	AAZAE estadiajea eta tratamenduari erantzuna					
	Estadiajea	Sendatuta	Hobetzen	Egonkor	Progresibo	
Tratamendu kirurgikoa (G1, n=107)	I (n=9)	9 (% 100)	0	0	0	EA
	II (n=61)	61 (% 100)	0	0	0	
	III (n=37)	32 (% 86,5)	5 (% 13,5)	0	0	
	TOTALA n=107	n=102 (% 95,3)	n=5 (% 4,7)	n=0	n=0	
Tratamendu ez kirurgikoa (G2, n=24)	I (n=2)	0	0	2	0	
	II (n=4)	0	1	2	1	
	III (n=18)	0	1	17	0	
	TOTALA n=24	n=0	n=2 (% 8,3)	n=21 (% 87,5)	n=1 (% 4,2)	

Notak:

EA: ez aipatua

Eguchi *et al.*-ek(25), haien ikerketan, AAOMS-ren estadiaje-irizpideak jarraituz, 52 paziente tratatu zituzten. Hasieran, denei **tratamendu ez-kirurgikoa** ezarri zitzaien 1 hilabetez (aho irakuzketa antibakterianoak, irrigazio lokala, analgesiko eta antibiotikoen administrazioa eta higie profesionalak, ehun bigunen narritadura arintzeko desbridaketa eta hezur nekrotiko zati askeak kentzea eta kontrolak 2 astero). Ebaluazioaren ostean, 28 pazientek **tratamendu kirurgikoa** jaso zuten eta 24-k **tratamendu ez-kirurgikoarekin** jarraitu zuten. **Tratamendu kirurgikoa** hurrengoan izan zen: lesioaren tamainaren berrebaluazio erradiografikoa eta ondorengo hezur nekrotikoaren erresekzioa hezuraren baskularizazioa eman arte, hutsune kirurgikoa guztiz suturatuz. Antibiotikoak kirurgia ondorengo 5 egunetan zehar administratu

ziren, eta pazienteen jarraipena egin zen 2 astero. Burututako tratamenduen emaitzak kirurgia burutu eta 6 hilabetera, **13. taula**-n laburbilduta agertzen dira.

13. taula: Eguchi et al.-ek(25) 2017an burututako ikerketaren emaitzak

TRATAMENDUA	TRATAMENDUAREN EMAITZAK			P BALIOA
	Sendatuta	Egonkor	Progresibo	
TEK (n=24)	8 (% 33,3)	11 (% 45,8)	5 (% 20,9)	p<0,01
TK (n=28)	25 (% 89,3)	3 (% 10,7)	0	
TOTALA (n=52)	n=33 (% 63,5)	n=14 (% 26,9)	n=5 (9,6)	

Notak:

TEK: tratamendu ez-kirurgikoa

TK: tratamendu kirurgikoa

5. EZTABAIDA

MELBOaren tratamenduaren helburuak, mina eliminazioa eta infekzioaren kontrolaren bidez pazientearen bizi-kalitatearen hobekuntza lortzea dira, batez ere gaixotasun aktiboa duten paziente horietan (III estadioko pazienteetan(1)). Lesioen epitelizazio faltak, hezurra aho mikroorganismoen aurrean kanporatuta uzten du, infekzio iraunkor eta errepikarien agerpena erraztuz.

Oraindik ere MELBOaren tratamenduari buruzko emaitza auresangarriak eskaintzen dituzten protokolo zehatz eta estandarizatuak existitzen ez diren arren, gaur egun gehien onartzen den tratamendu-estrategia, eta ondorioz lan honetan erreferentziatzat hartu dena, 2014an AAOMS-ek argitaratutako MELBOaren inguruko eguneratzean azaldutakoa da.

Lan honen helburua, PRP-ak AAOMS-ek proposatutako MELBO-aren III. Estadorako proposatutako tratamendu-estrategiari (tratamendu kirurgikoari) inolako abantailarik suposatzen dion ezagutzea da. Berrikusketa burutzeko erabilitako 6 artikuluen emaitzak aztertu ondoren, PRP-ak tratamendu kirurgikoari abantailak ematen dizkiola dirudi. Izan ere, PRF mintzak erabilitako ikerketek(20,22) % 93,5-ko [% 87-% 100] batez besteko sendaketa-tasa lortu zuten, PRF-rik aplikatu ez zuten ikerketek(23–25), % 87,1-ko [% 76,7-% 95,3] batez besteko sendaketa lortu zuten bitartean.

Gainera, Mozzati *et al.*-ek(26) burututako ausazko kasu-kontrol ikerketak aurretik aipatutakoa frogatu zuen ere. Ikerketa honetan, azido zolendronikoarekin tratamenduan zeuden eta hortz-erazketak jasango zituzten 176 paziente barne hartu zituzten. Ausaz aukeratutako 2 taldeetan banatu ziren pazienteak: MELBO lesioen prebentzioa burutzeko PRGF-aren (*Plasma Rich in Growth Factors*) aplikazioarekin tratatuko zirenak (ikerketa taldea, 91 paziente eta 542 hortz-erazketa) eta PRGF-rik gabe tratatuko zirenak (kontrol taldea, 85 paziente eta 267 hortz-erazketa). Emaitzek erakutsi zuten moduan, ikerketa taldeko 542 erazketa-albeoloetatik, batek ere ez zuen lesio osteonekrotikorik erakutsi kirurgia ondorengo kontroletan (kirurgia ondoren 3, 7, 14, 21, 30, 60, 90 eta 120 egunera). Kontrol taldeko 267 erazketa-albeoloetatik 5ek (% 1,87-ek), aldiz, <0,5 cm-ko lesio osteonekrotikoak erakutsi zituzten kirurgia burutu eta 3 hilabetera burututako kontroletan (batez beste 91,6 egunera). Bost paziente hauei, beraz, bigarren kirurgia bat burutu zitzaien PRGF-aren aplikazioarekin, eta kirurgia honen ostean % 100eko sendaketa-tasa erakutsi zuten(27).

Hala ere, emaitza hauek interpretatzerako orduan tentuz interpretatu behar dira, errebisio sistematikoa burutzerakoan hainbat muga aurkitu baitira.

Hasteko, artikuluen artean heterogeneotasun handia aurkitu zen, eta Oxford-eko “Centre for Evidence-Based Medicine” (CEBM)(19)-aren arabera, I ebidentzia-mailan (ausazko entsegu klinikoa) kokatutako ikerketa bakarra topatu zen(20). Gainera, ikerketa bakarrak(20) kontrol taldea zeukan, beste guztiek ikerketa erretrospektiboak diseinatu zituztelarik, kontrol talderik gabe eta ausazko irizpiderik gabe (ebidentzia-maila baxua, II b maila).

Bestetik, ikerketetan erabilitako pazienteen laginetan ere heterogeneotasun handia aurkitu zen, laginik txikiena 15 pazientekoa eta handiena 361 pazientekoa izanik (15 paziente(22) - 361 paziente(23)).

Pazienteen jarraipen-denboran ere aldakortasun handia aurkitu zen, jarraipen-denbora laburrena 6 hilabetekoa(21,25) eta luzeena 81 hilabetekoa(23) izanik. 6 hilabeteko jarraipena txikia izan daiteke MELBOaren sendaketa baloratzeko, beraz, zuzenagoa izango litzateke, beste ikerketek(20,22–24)egin zuten moduan, kirurgia egunetik urtebetara eta aurrerago ere pazienteen kontrolak burutzea.

Ikerketa guztiek Hayashida *et al.*-ek(23) eta Eguchi T. *et al.*-ek(25) burututakoak kenduta, pazienteen tratamenduaren sendaketa era objektiboagoan baloratu ahal izateko, AAOMS-ren estadiaje-irizpideak jarraitu zituzten.

Eguchi *et al.*-ek(25) burututako ikerketaren arabera, nahiz eta AAOMS-k horrela ez gomendatu, II estadioko MELBO-a tratatzerako orduan, tratamendu kirurgikoak emaitza positiboagoak erakutsi zituen (% 89,3-ko sendaketa) tratamendu ez-kirurgikoak baino (% 33,3-ko sendaketa); emaitza antzekoak erakutsi zituen Favia *et al.*-ek(24) burututako ikerketak, non II estadioko pazienteek % 100-eko sendaketa lortu zuten tratamendu kirurgikoaren bidez, eta % 0-ak sendaketa lortu zuen tratamendu ez-kirurgikoen bidez (% 25ak hobekuntza lortu zuen, % 50ak gaixotasunaren egonkortasuna eta % 25ak gaixotasunaren progresioa pairatu zuen).

Horretaz gain, ikerketen arteko tratamendu-protokoloen aldakortasunak hauen arteko konparaketa kualitatiboa zaildu egin du. Ikerketa guztiek MELBO pazienteengan tratamendu kirurgikoa burutu arren, bakoitzak bere protokolo zehatza erabili zuen. PRP-a lortzeko eta aplikatzeko moduak ere ezberdinak izan ziren (Giudice *et al.*-ek(20) eta Nørholt *et al.*-ek(22) PRF mintzak erabili zituzten, Kim *et al.*-ek(21) L-PRF-a erabili zuten bitartean).

Azkenik, ikerketa guztiek MELBOaren tratamendu kirurgikoaren sendaketa maila edo tratamendu kirurgikoa PRP-aren aplikazioarekin (PRF zein L-PRF mintzak) zer nolako sendaketa maila lortzen zuten erakustea helburu bazuten ere, tratamendu hauek burutzeko protokolo eta antibiotikoak hartzeko jarraibide ezberdinak aplikatu zituzten. Esate baterako, Giudice *et al.*-ek(20), amoxicilina (1 g/12 h) eta metronidazol (250 mg/8 h) antibiotiko konbinazioa hartu zuten 10 egunez, kirurgia baino 3 egun lehenago hasiz. Kim *et al.*-ek(21), aldiz, ceftriaxona 2 g 1 L-ko soluzio gazian erabili zituzten gune kirurgikoko kutsadura bakterianoa txikitzeko. Nørholt *et al.*-ek(22), penizilina eta metronidazolaren arteko konbinaketa eman zieten kirurgia aurretik, eta kirurgia ondoren penizilina 4 astez eta metronidazola 5 egunez administratu zitzaizkien. Favia *et al.*-ek(24), ceftriaxona eta metronidazolaren arteko antibiotiko konbinaketa eman zieten kirurgia aurretik astebetez.

6. ONDORIOAK

Gradu Amaierako Lan honen mugak kontuan hartuta, hurrengo ondorioak atera dira:

1. PRP-en aplikazioa (PRGF-arena bereziki, eta baita PRF-arena ere) onuragarria da birxurgapen kontrako eta angiogenesi kontrako medikamentuekin tratamenduan dauden pazienteen hartz-erazketen ondorengo MELBO-aren prebentzioan eta MELBO lesioen hezur erresekzio kirurgikoaren ondorengo orbaintzearen eta sendaketaren azkartzean eta optimizatzean.
2. PRP-en erabilera klinikoaren inguruko protokolo zehatzetan adostasun falta dago, plaketa kontzentratu bakoitzak erabilera eta potentzial biologiko ezberdinak dituelarik.
3. Deribatu plaketar ezberdinekin (PRF, L-PRP, PRGF...) ikerketak burutu beharko lirateke, bakoitzak bere aldetik duen benetako onura kliniko eta biologikoa era objektiboagoan baloratu ahal izateko, era honetan hauen arteko konparaketak erraztuz.
4. Epe luzera eta ausaz diseinatutako ebidentzia-maila altuagoko ikerketa gehiago beharko lirateke, eta hauetan tratamendu kirurgiko protokolo estandarizatuagoak erabili, PRP-ek tratamendu kirurgikoari emandako onura zenbatekoa den sendotasunez baieztatu ahal izateko.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;72(10):1938–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
2. Mawardi H. *Dental Considerations for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ)*. New York: Nova Science Publishers, Inc.; 2019.
3. Marx P. Letters to the editor. *Soc Thought*. 1979;5(4):1–1.
4. Aghaloo TL, Felsenfeld AL, Tetradis S. Osteonecrosis of the Jaw in a Patient on Denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2010;68(5):959–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2009.10.010>
5. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: A case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2012;113(3):e1–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.06.023>

6. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* [Internet]. 2009;44(1):173–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bone.2008.08.132>
7. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(2):255–7.
8. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Presentation of three cases. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology* [Internet]. 2010;110(4):463–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.049>
9. Topaloglu G, Koseoglu OT, Karaca C, Kosemehmetoglu K. The effect of chronic dental inflammation on development of Stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg* [Internet]. 2017;45(8):1158–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.003>
10. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;27(32):5356–62.
11. Ikebe T. Pathophysiology of BRONJ: Drug-related osteoclastic disease of the jaw. *Oral Sci Int* [Internet]. 2013;10(1):1–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1348-8643\(12\)00045-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1348-8643(12)00045-6)
12. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: A cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2012;41(11):1397–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
13. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341–7.

14. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2013;71(8):1360–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>
15. Yarom N, Shapiro CL, Peterson DE, Van Poznak CH, Bohlke K, Ruggiero SL, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2019;37(25):2270–90.
16. Fliefel RM, Voss PJ. New and Innovative Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. Otto S, editor. Munich: Springer; 2015.
17. Anitua E. Alveolo post-extracción. Una aproximación biológica. 2015. 42–55 p.
18. do Amaral RJFC, Balduino A. Platelets in Tissue Regeneration. *Non-Thrombotic Role Platelets Heal Dis*. 2015;221.
19. Philips B, Howick J. Oxford centre for evidence-based medicine - levels of evidence. 2009.
20. Giudice A, Barone S, Giudice C, Bennardo F, Fortunato L. Can platelet-rich fibrin improve healing after surgical treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? A pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* [Internet]. 2018;126(5):390–403. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.06.007>
21. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: A prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2014;52(9):854–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjoms.2014.07.256>
22. Nørholt SE, Hartlev J. Surgical treatment of osteonecrosis of the jaw with the use of platelet-rich fibrin: a prospective study of 15 patients. *Int J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2016;45(10):1256–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijom.2016.04.010>
23. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. 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. *J*

- Bone Miner Res. 2017;32(10):2022–9.
24. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis*. 2018;24(1–2):238–42.
 25. Eguchi T, Kanai I, Basugi A, Miyata Y, Inoue M, Hamada Y. The assessment of surgical and non-surgical treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2017;22(6):e788–95.
 26. Mozzati M, Arata V, Gallesio G. Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncol* [Internet]. 2012;48(9):817–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.009>
 27. Mozzati M, Arata V, Gallesio G, Carossa S. A dental extraction protocol with plasma rich in growth factors (PRGF) in patients on intravenous bisphosphonate therapy: A case-control study. *Jt Bone Spine* [Internet]. 2011;78(6):648–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2011.04.017>

8. ERANSKINAK

1. ERANSKINA: ERABILITAKO LABURDURAK ETA ESANAHIAK

1. eranskina: Erabilitako terminologiaren laburdurak eta esanahiak

LABURDURA	ESANAHIA
AAOMS	<i>American Association of Oral and Maxillofacial Surgery</i>
AAZAE	Aho eta Aurpegi-masailetakoz Zirujauen Amerikar Elkarteak
B	Baraila
BO	Baraileko osteonekrosia
BELBO	Bisfosfonatoen Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosia
BEN	Bisfosfonatoekin erlazionaturako nekrosia
BP	Bisfosfonatoa
D	Denosumab
DELBO	Denosumabaren Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosia
EA	Ez aipatua
EAB	Eskala Analogiko Bisuala
GRAL	Gradu Amaierako Lan
HFEB	Hazkuntza faktore endotelial baskular
L-PRF	Leukozitoetan eta plaketetan aberatsa den fibrina
MASCC/ISOO/ASCO	<i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer/ International Society of Oral Oncology/ American Society of Clinical Oncology</i>
MELBO	Medikamentuen Erabilerari Lotutako Baraileko Osteonekrosia
MH	Masailezurra
MRONJ	<i>Medication Related Osteonecrosis of the Jaw</i>
MSC	Ama Zelula Mesenkimalak
NBP	Nitrogenodun bisfosfonatoa
NGBP	Nitrogenorik gabeko bisfosfonatoa
ON	Osteonekrosi
ORN	Osteorradiationekrosi
PRF	<i>Platelet Rich Fibrin</i>
PRGF	<i>Plasma Rich in Growth Factors</i>
PRP	<i>Platelet Rich Plasma</i> (Plaketetan Aberatsa den Plasma)
TEK	Tratamendu ez kirurgikoa
TK	Tratamendu kirurgikoa

2. ERANSKINA: GURE INGURUNEAN ERABILTZEN DIREN BP-AK(1)

2. eranskina: Gure inguruan erabiltzen diren BPen izen generikoa, izen komertziala, dosia, administrazio bidea, potentzia erlatiboa eta indikazioa(1)

IZEN GENERIKOA	IZEN KOMERTZIALA	DOSIA	ADMINISTRAZIO BIDEA	POTENTZIA ERLATIBOA	INDIKAZIOA
Alendronato	Fosamax®	5, 10, 35, 40 eta 70 mg tableta/aste	Aho bidetik	100-1000	O, PG
Etidronato	Didronel®, Difosfen®, Osteum®	200 mg eta 400 mg tabletak	Aho bidetik	1	O, PG

Risedronato	Actonel®, Acrel®	5, 30 eta 35 mg tabletak	Aho bidetik	1000	O, PG, BPMM, MA
Tiludronato	Skelid®	200 mg tabletak	Aho bidetik	10	PG
Clodronato	Bonefos®	400 eta 800 mg tabletak; 60 mg/ml anpuluak	Aho bidetik	10	O, PG
Ibandronato	Boniva®, Bonviva®	3 mg/3 ml bialak	Aho bidetik/zain barnetik	1000	O
Zolendronato	Zometa®, Reclast®, Aclasta®	4 mg/3-4 aste	Zain barnetik	1000	MA, BPMM
Pamidronato	Aredia®, Linoten®, Pamifos®, Xinsidona®	90 mg/3-4 aste	Zain barnetik	100	PG, BPMM, MA

Notak:

O: osteoporosia.

PG: Paget gaixotasuna.

BPMM: bular eta prostata minbizi metastasikoa.

MA: mieloma anizkoitza.

3. ERANSKINA: MELBO ARRISKUDUN BESTE MEDIKAMENTUAK(1)**3. eranskina: MELBO arriskudun medikamentuen izen generikoa, izen komertziala, dosia, administrazio bidea eta indikazioa(1)**

IZEN GENERIKOA	IZEN KOMERTZIALA	DOSIA	ADMINISTRAZIO BIDEA	INDIKAZIOA
Denosumab	Prolia® Xgeva®	60 mg/6 hilabete (osteoporosia) 120 mg/4 aste (minbizia)	Azal azpitik	O, TM
Romosozumab	Evenity®	210 mg/hilabete	Azal azpitik	O
Sunitinib	Sutent®	37,5-50 mg/6h	Aho bidetik	UHTE, GZK, TNP
Sorafenib	Nexavar®	200-400 mg/12h	Aho bidetik	GZK, KH, TMM
Pazopanib	Votrient®	200-800 mg/egun	Aho bidetik	GZK
Axitinib	Inlyta®	1-5 mg/12h	Aho bidetik	
Cabozantinib	Cabometyx®	20-80 mg/egun	Aho bidetik	Tiroide minbizi medularra, GZK
Dasatinib	Sprycel®	20-140 mg/egun	Aho bidetik	Leuzemia mieloidea
Sirolimus	Rapamune®	0,5-2 mg/egun	Aho bidetik	Transplantatuetan errefus kontra
Everolimus	Afinator® Zortress®	10 mg/6h; 0,75-1 mg/12h	Aho bidetik	TNP, esklerosi konplexu tuberosoa
Temsirolimus	Torisel®	25 mg/aste	Zain barnetik	GZK, bular minbizi aurreratua
Bevacizumab	Avastin®	5-10 mg/kg/egun	Zain barnetik	KKM, BKEM, GZK
Zifafibercept	Zaltrap®	4 mg/kg/ziklo 2 astero	Zain barnetik	Minbizi kolorektal metastasikoa

Notak:

O: osteoporosia.

TM: tumore metastasikoak.

BKEM: birika kartzinoma ez mikozitikoa.

GZK: giltzurrun zelulen kartzinoma.
 KH: kartzinoma hepatozelularra.
 KKM: kartzinoma kolorektal metastasikoa.
 TTM: tiroideko minbizi metastasikoa.
 TNP: tumore neuroendokrino pankreatikoa.
 UHTE: urdail-hesteetako tumore estromala.

4. ERANSKINA: BAZTERTUTAKO ARTIKULUAK ETA BAZTERKETA ZERGATIAK

4. eranskina: Irakurketa sakona egin ostean baztertutako artikuluak eta bazterketa zergatiak

EGILEAK	URTEA	IZENBURUA	BAZTERKETA ZERGATIA
Asaka <i>et al.</i>	2016	<i>Platelet-rich fibrin may reduce the risk of delayed recovery in tooth-extracted patients undergoing oral bisphosphonate therapy: a trial study</i>	PICO galdera ez erantzun
Voss <i>et al.</i>	2017	<i>Treatment of stage II medication-related osteonecrosis of the jaw with necrosectomy and autologous bone marrow mesenchymal stem cells</i>	Lagin txikiegia (n=6) eta MSC-en erabilera
Valente <i>et al.</i>	2019	<i>Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: The Use of Leukocyte-Platelet -Rich Fibrin as an Adjunct in the Treatment</i>	Emaitzak <i>Journal of Clinical Oncology</i> -n(15) proposatutako erara ez azaltzea
Longo <i>et al.</i>	2014	<i>Platelet Rich Plasma in the Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Personal Experience and Review of the Literature</i>	Emaitzak <i>Journal of Clinical Oncology</i> -n(15) proposatutako erara ez azaltzea
Ristow <i>et al.</i>	2018	<i>Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study</i>	I. estadioko pazienteak soilik barne hartu
Blus <i>et al.</i>	2016	<i>Treatment of medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) with ultrasonic piezoelectric bone surgery. A case series of 20 treated sites</i>	AAOMS-ek proposatutako tratamendua ez jarraitu
Bilimoria <i>et al.</i>	2017	<i>The role of piezoelectric surgery and platelet-rich fibrin in the treatment of ORN and MRONJ: a clinical case series</i>	MELBO eta ORN lesioak ez berezi
Rugani <i>et al.</i>	2014	<i>Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series</i>	AAOMS-ren MELBO diagnostiko-irizpideak ez jarraitu
Pardiñas <i>et al.</i>	2019	<i>Three-dimensional bone evaluation after surgical treatment with plasma rich in growth factors of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ): A report of 3 cases</i>	Lagin txikiegia (n=3)
Mourão <i>et al.</i>	2018	<i>The use of Platelet-rich Fibrin in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw: A case series</i>	Kasu seriea. Ebidentzia-maila baxua (IV)