

Važnost liječenja parodontne bolesti u onkoloških bolesnika

Nives Rinčić

Odjel dentalne i oralne patologije s parodontologijom, Stomatološka poliklinika Zagreb

SAŽETAK Parodontitis je kronična upalna bolest infektivne etiologije koja zahvaća potporna tkiva zuba, a uzrokuju je specifični parodontni patogeni iz dentobakterijskoga plaka (uglavnom gram-negativni anaerobi). Tijekom bolesti dolazi do destrukcije potpornih tkiva zuba, pri čemu se stvaraju duboki parodontni džepovi, a njihov ulcerirani epitel označuje mjesto ulaska bakterija i njihovih toksina u sustavnu cirkulaciju. U normalnim okolnostima imunosti sustav domaćina uspješno se bori protiv parodontnih patogena i neutralizira njihovu diseminaciju. Međutim, u onkoloških bolesnika, u kojih je imunosti sustav suprimiran djelovanjem kemoterapeutika, dolazi do razvoja neutropenije što znači velik izazov u liječenju tih bolesnika jer ih stavlja u skupinu visokog rizika za razvoj različitih bakterijskih infekcija. Inficirani parodont u njih može djelovati kao fokalno žarište za različite sistavne infekcije, osobito kad se zna da zreli dentalni plak sadržava i do $1-2 \times 10^{11}$ mikroorganizama po gramu plaka, a ukupna površina ulceriranog epitela parodontnoga džepa kod težih oblika parodontitisa može iznositi čak i do 35 cm^2 . Stoga je u tih bolesnika od iznimne važnosti pravodobno postavljanje dijagnoze parodontne bolesti te provođenje adekvatnih terapijskih postupaka kojima će se znatno umanjiti bakterijsko opterećenje, a sve s ciljem poboljšanja njihova općega zdravstvenog stanja i minimaliziranja rizika tijekom kemoterapijskog liječenja.

KLJUČNE RIJEČI gingivitis; imunosti odgovor; kemoterapija; parodontitis

U terapiji neoplastičnih bolesti primjenjuju se citostatički lijekovi koji uništavaju zloćudno promijenjene stanice. Idealan citostatik trebao bi pogađati i razarati samo stanice raka. Međutim, citostatici koji se danas primjenjuju, neselektivnog su djelovanja te, osim što uništavaju zloćudno promijenjene stanice uništavaju i zdrave stanice ljudskog organizma. Pri tomu su najviše pogođena ona tkiva čija je mijena najbrža: koštana srž, epitel probavnoga trakta i folikuli dlaka. Stoga su, unatoč mjerama opreza, nuspojave citostatika vrlo česte. Poseban je problem u zdravstvenoj skrbi o onkološkim bolesnicima imunosti supresija koja se razvija kao posljedica uništavanja stanica koštane srži djelovanjem kemoterapeutika, a zbog koje su ti bolesnici izrazito podložni razvoju lokalnih i sustavnih infekcija.

U usnoj šupljini obitava više od 500 različitih bakterijskih vrsta koje koloniziraju površinu zuba iznad i ispod gingivalnoga ruba.¹ Broj bakterija u subgingivalnim područjima iznosi 10^3 u zdravome plitkom sulkusu, a pojačanom bakterijskom proliferacijom u povoljnim uvjetima (anaerobno okruženje dubokih parodontnih džepova) taj se broj može popeti i do 10^{10} bakterija u samo jednome parodontnom džepu. U zdravih pojedina većina bakterijskih vrsta prisutnih u usnoj šupljini bezopasne su komenzalne bakterije koje žive u međusobnoj ravnoteži i u ravnoteži s domaćinom. Međutim, u bolesnika sa zloćudnom bolešću dolazi do narušava-

nja ravnoteže kako zbog osnovne bolesti, tako i zbog kemoterapijskih postupaka tijekom liječenja bolesti, a posljedica toga je znatno veći rast gram-negativnih bakterijskih vrsta u odnosu na gram-pozitivne.² Procjena mikrobiološke flore parodontnih džepova tijekom kemoterapijskih ciklusa pokazala je pomak u smjeru povećanja proporcije gram-negativnih bacila u nešto manje od 50% bolesnika. Bakterijemije uzrokovane anaerobima rijetka su pojava i pojavljuju se u svega 0,5–9% slučajeva, ali zbog nepravodobnoga prepoznavanja i odgođene primjene odgovarajuće antibiotske terapije imaju vrlo visoku stopu smrtnosti.^{3,4} Stoga oralne i sistavne infekcije podrijetlom iz usne šupljine postaju velik problem u kliničkom zbrinjavanju imunosti suprimiranih bolesnika liječenih visokim dozama kemoterapeutika.

PARODONTITIS - KRONIČNA UPALNA BOLEST

Parodontitis je kronična infektivna bolest koja zahvaća duboke slojeve potpornih tkiva zuba. Iako parodontne infekcije imaju određena obilježja zajednička svim drugim infektivnim bolestima, ipak postoje i neke razlike koje ih čine najneobičnijim infekcijama u ljudi. Glavni razlog te jedinstvenosti jest u tome što se vanjski slojevi zuba ne ljušte, za razliku od vanjske površine većine dijelova tijela, a to omogućuje mikroorganizmima nakupljanje i organiziranje u posebne strukture, tzv.

biofilmove. Takav način rasta omogućuje brojne prednosti vrstama koje koloniziraju. Glavna je prednost u tome što su bakterije unutar biofilмова zaštićene od suparničkih mikroorganizama i od čimbenika okoline (mehanizmi obrane domaćina) te od potencijalno toksičnih sastojaka u okolini (baktericidne kemikalije, antibiotici).⁵ Sugerirane su procjene o čak 1000–1500 puta većoj otpornosti na antibiotike mikroorganizama koji rastu u biofilmu u usporedbi s mikroorganizmima koji rastu planktonski. Čini se da je važan mehanizam otpornosti sporiji rast bakterijskih vrsta unutar biofilma.

Upravo zato, najvažnija komponenta liječenja parodontne bolesti jest mehaničko razbijanje naslaga dentobakterijskoga plaka, a tek se potom u terapiju uvode lokalni i sustavni antibiotski pripravci čija je zadaća ukloniti mikroorganizme zaostale nakon mehaničkoga čišćenja, kao i one koji su invadirali okolna meka tkiva pa nisu dostupni mehaničkom čišćenju.

KOMPLEKSI BAKTERIJSKIH VRSTA U DENTALNOME PLAKU

Budući da je parodontna bolest lokalizirana u dubokim parodontnim tkivima te nema jako izražene subjektivne simptome, vrlo se često događa da u kliničkoj praksi izostaje pravodobna dijagnoza, a time i terapija bolesti. Kao posljedica neliječenih upalnih promjena dolazi do dezintegracije epitela dubokih parodontnih džepova i to je mjesto *locus minoris* za ulazak različitih mikroorganizama u sustavnu cirkulaciju. Iz parodontnih džepova bolesnika s parodontitisom može se izolirati velik broj različitih bakterijskih vrsta. Socransky i suradnici, pregledali su više od 13.000 uzoraka dentobakterijskoga plaka uzetih od 185 osoba te su upotrijebili analizu

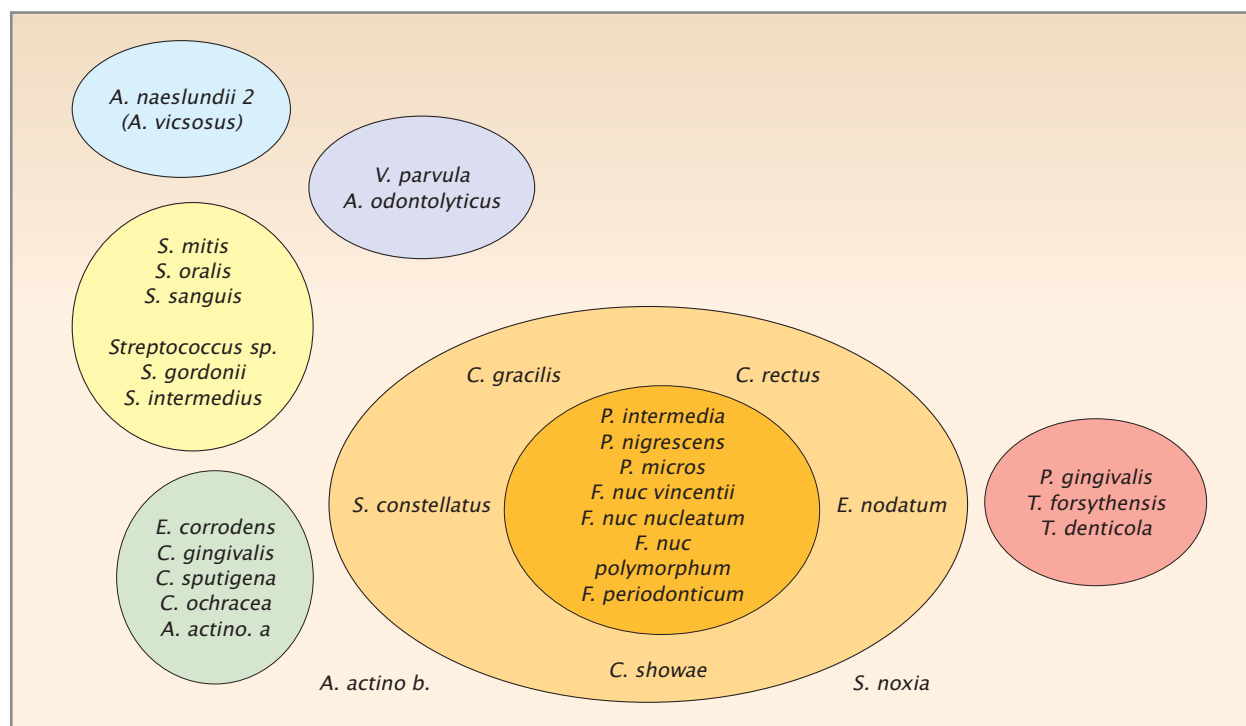
skupina i tehnike utvrđivanja zajednica da bi pokazali prisutnost specifičnih mikrobnih skupina unutar dentalnoga plaka.⁶

Prepoznali su šest blisko povezanih skupina bakterijskih vrsta te su ih rasporedili u odgovarajuće komplekse: plavi kompleks (*Actinomyces* vrste), žuti kompleks (članovi roda *Streptococcus*), zeleni kompleks (*Capnocytophaga* vrste, *A. actinomycetemcomitans* serotipa a, *E. corrodens* i *Campylobacter concisus*), ljubičasti kompleks (*V. parvula* i *Actinomyces odontolyticus*), narančasti kompleks (*Campylobacter gracilis*, *C. rectus*, *C. showae*, *E. nodatum*, *F. nucleatum subvrste*, *F. periodonticum*, *P. micros*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* i *S. constellatus*) i crveni kompleks (*A. actinomycetemcomitans*, *B. forsythus*, *P. gingivalis* i *T. denticola*). Bakterijske vrste plavoga, žutoga, zelenoga i ljubičastoga kompleksa čine rane kolonizatore površine zuba, dok su bakterijske vrste narančastoga i crvenoga kompleksa (striktni i fakultativni anaerobi) glavni uzročnici parodontnih bolesti (slika 1).

SUSTAVNA DISEMINACIJA PARODONTNIH PATOGENA

Česte prolazne bakterijemije, koje se mogu pojaviti nakon određenih dentalnih zahvata, ali i kao posljedica svakodnevnih aktivnosti kao što su četkanje zuba ili žvakanje u osoba s uznapredovalim parodontitisom, mogu znatno ugroziti zdravlje pojedinca čiji je imunski odgovor iz nekog razloga suprimiran. U tom slučaju neprepoznana parodontna infekcija djelovat će kao skriveni bakterijski spremnik, a sustavna diseminacija bakterija i njihovih toksina može uzrokovati brojne i za život opasne komplikacije u imunokompromitiranog domaćina.

SLIKA 1. Mikrobiološki kompleksi subgingivalnoga plaka (prilagođeno prema⁶)



U uzorcima subgingivalnoga plaka osoba s parodontitisom pronađen je velik broj bakterijskih vrsta koje se najčešće dovode u vezu s bolničkim infekcijama i koje su uglavnom multirezistentne na antimikrobnu terapiju, među kojima su *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis* i *Enterobacteriaceae spp.*⁷

Postoje snažni dokazi koji bakterije iz dentalnoga plaka dovode u vezu s respiratornim infekcijama u hospitaliziranih bolesnika.^{8,9} Rezultati nekih istraživanja upućuju na to da loša oralna higijena i parodontna bolest pridonose razvoju respiratornih infekcija osobito u hospitaliziranih i imunokompromitiranih bolesnika. Utvrđena je jasna veza između prisutnosti *P. aeruginosa* u usnoj šupljini i respiratornih infekcija.¹⁰ Međusobna interakcija između *P. aeruginosa* i ostalih parodontnih patogena pridonosi jačoj virulentnosti te bakterije te ona postaje sposobna invadirati epitelne stanice usne šupljine i prijeći u sustavnu cirkulaciju.¹¹

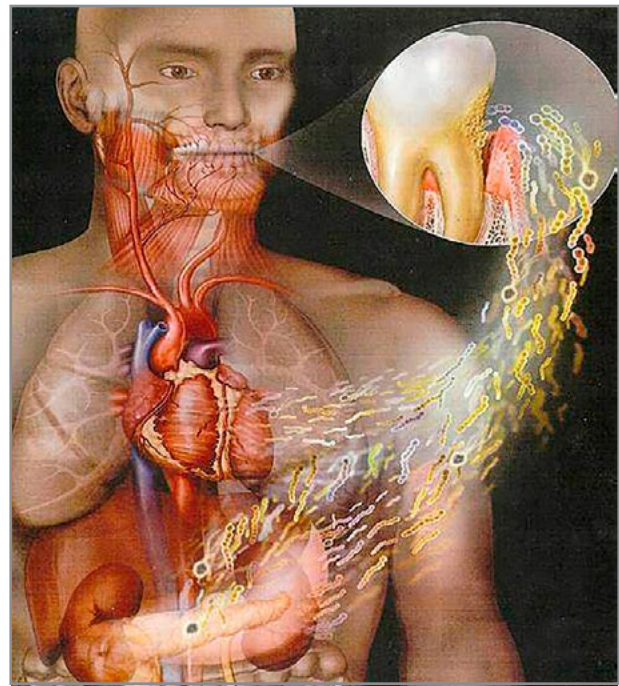
PARODONTNA INFEKCIJA KAO POTENCIJALNO BAKTERIJSKO ŽARIŠTE

Rizik za nastanak sustavne infekcije u imunokompromitiranih bolesnika ovisi o težini parodontne bolesti (uznapredovala parodontna bolest popraćena je većom površinom ulceriranoga sulkusnog epitela, što povećava vjerojatnost ulaska patogenih mikroorganizama u sustavnu cirkulaciju) te o sastavu subgingivalne mikroflore (neki patogeni sojevi pokazuju izrazitu sposobnost penetracije u dublje slojeve parodontnoga tkiva, a samim time i u sustavnu cirkulaciju). Koncept žarišne infekcije odnedavno je dobio više pozornosti stomatološke i medicinske struke, a razlog tomu leži u unapređenju sofisticiranih metoda uzorkovanja, uzgoja i identifikacije različitih mikroorganizama.

Primjenom tih metoda pokazalo se da je tzv. oralne kolonizatore moguće izolirati iz različitih infektivnih procesa bilo gdje u organizmu, što upućuje na njihovu sustavnu diseminaciju.¹² Naime, parodontne bakterije i njihovi toksini imaju sposobnost izravnog invadiranja parodontnih tkiva, odakle putem kapilarnoga sustava vrlo lako ulaze u sustavnu cirkulaciju, što dovodi do njihove diseminacije po cijelom organizmu (slika 2).

U svojem preglednom radu Meurman i suradnici, opisali su brojne slučajeve oralnih infekcija u mijelosuprimiranih onkoloških bolesnika, a nekoliko se od njih odnosilo i na parodontne infekcije.¹³ Autori su upozorili na to da je usna šupljina u imunosuprimiranih bolesnika izvor iz kojega različiti patogeni mikroorganizmi mogu vrlo lako dospjeti u cirkulaciju i uzrokovati razvoj bakterijemije te da nebriga o oralnome zdravlju takvih bolesnika može rezultirati razvojem ozbiljnih infekcija.

Greenberg i suradnici, ispitali su utjecaj potencijalnih oralnih fokusa na razvoj bakterijemije u imunosuprimiranih bolesnika.¹⁴ Biotip bakterijskih sojeva izoliranih iz periferne krvi bolesnika u vrijeme febrilne neutropenije bio je identičan biotipu bakterijskih vrsta pronađenih u subgingivalnome plaku dubokih parodon-



SLIKA 2. Sustavna diseminacija oralnih patogena

tnih džepova. Te bakterijske sojeve nisu uspjeli izolirati ni s kojega drugoga mjesta u tijelu, niti su zabilježili postojanje bilo kakve druge infekcije u organizmu. Osim toga autori su upozorili na činjenicu da simptomi akutne parodontne infekcije u tih bolesnika nisu bili osobito izraženi, iako je u njih bila prisutna uznapredovala parodontna bolest (prikrivena parodontna infekcija).

FEBRILNE EPIZODE

Postojeća parodontna infekcija (neliječeni gingivitis, parodontitis) u imunokompromitiranih bolesnika može biti uzrok učestalih febrilnih epizoda nakon sustavne diseminacije mikroorganizama iz inficiranih parodontnih tkiva.¹⁵ Soga i suradnici opisali su slučaj 61-godišnjega muškarca s leukemijom u kojega su tijekom indukcijske kemoterapije zabilježene učestale febrilne epizode.¹⁶ Detaljnim pregledom usne šupljine dijagnosticiran je uznapredovali kronični parodontitis. Zbog izrazite neutropenije tipični su simptomi parodontitisa, crvenilo i oteklina desni (gingive) izostali. Nakon provedene parodontološke terapije, broj i učestalost febrilnih epizoda tijekom daljnjih kemoterapijskih ciklusa znatno se smanjivao i to razmjerno s napretkom parodontne terapije i cijeljenjem parodontnoga tkiva. Stoga su autori upozorili na iznimnu važnost ranoga dijagnosticiranja i liječenja parodontitisa u onkoloških bolesnika kako bi se izbjegle neželjene i za život opasne komplikacije tijekom kemoterapije. Nadalje, pravodobna parodontna terapija, uz to što umanjuje rizik za razvoj sustavnih infekcija tijekom kemoterapijskih ciklusa, znatno smanjuje potrebu za primjenom antibiotika. Time se znatno umanjuje vjerojatnost razvoja rezistentnih bakterijskih sojeva, koji u imunokompromitiranih bolesnika mogu uzrokovati ozbiljne infekcije, koje nerijetko završavaju letalnim ishodom.



SLIKA 3. Osnivačka skupština Hrvatskoga društva za multidisciplinarnu suradnju u dentalnoj medicini HLZ-a

MULTIDISCIPLINARNA SURADNJA U DENTALNOJ MEDICINI

Ekspanzivan razvoj medicinske struke i nove spoznaje u liječenju raznih bolesti, sve više nameću potrebu za multidisciplinarnom suradnjom u svim granama humane medicine. Jedna struka ne može više preuzeti odgovornost za ostvarivanje svih mogućnosti i zahtjeva suvremene medicine, kao i potreba bolesnika.¹⁷ Uspješno provođenje sve zahtjevnijih i složenijih dijagnostičkih i terapijskih postupaka te sustavno planiranje i provođenje niza preventivnih aktivnosti kojima se nastoji osigurati visokokvalitetna zdravstvena skrb, danas nije moguća bez multidisciplinarnu suradnje. Na tragu te spoznaje osnovano je Hrvatsko društvo za multidisciplinarnu suradnju u dentalnoj medicini pri Hrvatskome liječničkom zboru, koje okuplja eminentne stručnjake iz raznih područja medicine i dentalne medicine. Osnivačka skupština Društva održana je 13. studenoga 2017. u velikoj dvorani Hrvatskoga liječničkog zbora, tijekom koje je izabrana predsjednica Društva (prof. prim. dr. sc. Marinka Mravak Stipetić), prva dopredsjednica (dr. sc. Anka Jurišić Kvesić), drugi dopredsjednik (dr. Miroslav Sikora) te članovi Upravnog odbora (prof. dr. sc. Dolores Biočina Lukenda, prof. dr. sc. Hrvoje Jurić, dr. sc. Nives Rinčić, prof. dr. sc. Sonja Pezelj Ribarić, mr. sc. Hrvoje Pezo, doc. dr. sc. Dražen Pulanić, dr. Miroslav Sikora, prof. prim. dr. sc. Mirna Šitum, doc. dr. sc. Mirjana Duspara) (slika 3).

U svojem je govoru predsjednica Društva naglasila međuzavisnost oralnog i općeg zdravlja kroz niz kliničkih problema koji se očituju sustavno i oralno te je istaknula da brojni primjeri dobre prakse s kojima se susrećemo u svojem radu upućuju na potrebu daljnjeg poticanja i jačanja multidisciplinarnu suradnje u svakodnevnom kliničkom radu. Svi članovi novooosnovanoga Društva prepoznaju takav pristup liječenju kao vrijednost koju će i dalje razvijati kroz sve aspekte programa rada i aktivnosti Društva jer zdravlje je usne šupljine bitan i nedjeljivi dio sveukupnog općega zdrav-

lja i kvalitete života svakoga pojedinca i znači puno više od samo zdravih zuba.

Važnost multidisciplinarnu suradnje u zdravstvu prepoznana je i na nacionalnoj razini te je Ministarstvo zdravstva 3. lipnja 2016. godine osnovalo Radnu skupinu za multidisciplinarnu suradnju u promicanju oralnoga i općega zdravlja. Članovi Radne skupine, koju vodi prof. Mravak Stipetić, održali su 25. travnja 2017. godine stručni sastanak u Ministarstvu zdravstva pod nazivom „Zajedništvom do oralnog i općeg zdravlja“. Predavači su bili istaknuti hrvatski stručnjaci i specijalisti različitih područja medicine i dentalne medicine koji su upozorili na međuzavisnost općeg i oralnog zdravlja s aspekta svoje specijalnosti. Zbog velikog odaziva i interesa sudionika za predstavljene aktualne teme (zubna putovnica, organizacija i provedba multidisciplinarnu suradnje u kliničkoj praksi, europske smjernice za oralnu skrb u onkoloških bolesnika, organizacija multidisciplinarnih timova i brojne druge) stručni sastanak rezultirao je izradom sveučilišnoga priručnika „Opće zdravlje kroz oralno zdravlje: multidisciplinarni pristup“ koji uskoro izlazi iz tiska.

Činjenica je da se u praksi često zanemaruje povezanost oralnog i općeg zdravlja i njihova međusobna interakcija te je stoga potrebno neprestano jačati interdisciplinarnu i multidisciplinarnu suradnju između liječnika medicine, liječnika dentalne medicine i svih dionika u zdravstvu kako bi se pružila pravodobna, učinkovita i racionalna zdravstvena skrb na sve tri razine zdravstvene zaštite, a prema načelima holističkoga pristupa bolesniku.

ZAKLJUČAK

Ljudski organizam funkcionira kao jedinstvena cjelina u kojoj vrijede zakoni uzajamnog i skladnog međudjelovanja. Usna šupljina njegov je nedjeljivi dio, a sve što se u njoj zbiva odrazit će se i na druge organe i tkiva. Parodontitis, najčešća kronična infektivna bolest u ljudi, ukoliko se ne liječi može znatno ugroziti ne samo zdravlje usne šupljine već i cijelog organizma, posebno u

imunokompromitiranih pojedinaca čiji oslabljeni imunosni odgovor često ne uspijeva ograničiti parodontnu infekciju na lokalna parodontna tkiva.

Rezultati recentnih istraživanja iz područja parodontne medicine sve više potvrđuju uzročno-posljedičnu vezu između perzistirajuće parodontne infekcije i brojnih patoloških stanja u udaljenim tkivima i organima. Parodontna medicina proučava utjecaj parodontitisa kao mogućega čimbenika rizika za različite

sustavne bolesti i stanja, ali i drugu stranu tog odnosa upozoravajući na činjenicu da se različite bolesti mogu odraziti na stanje parodonta te utjecati na početak i tijek parodontne bolesti. Ovo, relativno novo područje parodontologije, privlači sve veću pozornost znanstvenika, ali i kliničara svih specijalnosti humane medicine i to s valjanim razlogom, jer bolje razumijevanje te problematike preduvjet je za ostvarenje kvalitetnije i učinkovitije zdravstvene skrbi.

The importance of treating periodontal disease in oncology patients

Nives Rinčić

Department of Dental and Oral Pathology with Periodontology, Dental Policlinic Zagreb, Zagreb, Croatia

SUMMARY Periodontitis is a chronic inflammatory disease of infectious etiology that affects the supporting tissue of the teeth. It is caused by specific periodontal pathogens from dentobacterial plaque (mostly gram-negative anaerobes). During the course of the disease, destruction of tooth supporting tissues creates deep periodontal pockets. Their ulcerative epithelium represents the site of entry for bacteria and their toxins into systemic circulation. In normal circumstances, the host's immune system successfully fights against periodontal pathogens and neutralizes their dissemination. However, in cancer patients, whose immune system is suppressed by chemotherapy, neutropenia develops. This is a major challenge in treating these patients who are under a high risk of developing various bacterial infections. Infected periodontium in these patients may act as a focal point for a variety of systemic infections – especially as it is known that a mature dental plaque contains up to $1-2 \times 10^{11}$ microorganisms per gram of plaque. Total surface area of the ulcerated periodontal pocket epithelium in severe forms of periodontitis may be up to 35 cm². Therefore, in these patients timely diagnosis of periodontal disease and the implementation of appropriate therapeutic procedures are of utmost importance as it will significantly reduce the bacterial burden aiming to improve patient's general health and minimize the risk of developing complications during chemotherapy treatment.

KEY WORDS Chemotherapy; Gingivitis; Immune Response; Periodontitis

LITERATURA

1. Socransky SS, Haffajee AD, Ximenez-Fyvie LA, Feres M, Mager D. Ecological considerations in the treatment of Actinobacillus actinomycetemcomitans and Porphyromonas gingivalis periodontal infections. Periodontol 2000. 1999 Jun;20:341-62.
2. Donnelly JP, Blijlevens NM, Verhagen CA. Can anything be done about oral mucositis? Ann Oncol. 2003 Apr;14(4):505-7.
3. James PA, al-Shafi KM. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. J Clin Pathol. 2000 Mar;53(3):231-3.
4. Ortiz E, Sande MA. Routine use of anaerobic blood cultures: are they still indicated? Am J Med. 2000 Apr 15;108(6):445-7.
5. Pollanen MT, Paino A, Ihalin R. Environmental stimuli shape biofilm formation and the virulence of periodontal pathogens. Int J Mol Sci. 2013;14:17221-37.
6. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, et al. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998 Feb;25(2):134-44.
7. Colombo AP, Teles RP, Torres MC, et al. Subgingival microbiota of Brazilian subjects with untreated chronic periodontitis. J Periodontol. 2002 Apr;73(4):360-9.
8. Didilescu AC, Skaug N, Marica C, Didilescu C. Respiratory pathogens in dental plaque of hospitalized patients with chronic lung diseases. Clin Oral Investig. 2005 Sep;9(3):141-7.
9. Bahrani-Mougeot FK, Paster BJ, Coleman S, et al. Molecular analysis of oral and respiratory bacterial species associated with ventilator-associated pneumonia. J Clin Microbiol. 2007 May;45(5):1588-93.
10. Persson GR, Hitti J, Paul K, et al. Tannerella forsythia and Pseudomonas aeruginosa in subgingival bacterial samples from parous women. J Periodontol. 2008 Mar;79(3):508-16.
11. Pan Y, Teng D, Burke AC, et al. Oral bacteria modulate invasion and induction of apoptosis in HEp-2 cells by Pseudomonas aeruginosa. Microb Pathog. 2009;46:73-79.
12. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. Microbes Infect. 2000 Jul;2(8):897-906.
13. Meurman JH, Pyrhönen S, Teerenhovi L, Lindqvist C. Oral sources of septicemia in patients with malignancies. Oral Oncol. 1997;33:389-97.
14. Greenberg MS, Cohen SG, McKittrick JC, et al. The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1982;53:32-6.
15. Peterson DE. Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. NCI Monogr. 1990;(9):61-71.
16. Soga Y, Yamasuji Y, Kudo C, et al. Febrile neutropenia and periodontitis: lessons from a case periodontal treatment in the intervals between chemotherapy cycles for leukemia reduced febrile neutropenia. Support Care Cancer. 2009;17:581-7.
17. Hall P, Weaver L. Interdisciplinary education and teamwork: a long and winding road. Med Educ. 2001 Sep;35(9):867-75.

ADRESA ZA DOPISIVANJE

Dr. sc. Nives Rinčić

Stomatološka poliklinika Zagreb, Odjel dentalne i oralne patologije s parodontologijom

Perkovčeva 3, 10000 Zagreb, Hrvatska

tel: +38514803217

nivesrinic@yahoo.com