

# Primjena antibiotika u dječjoj dentalnoj medicini

---

**Antunović, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:325253>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-12-05**



*Repository / Repozitorij:*

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Ivana Antunović

# **PRIMJENA ANTIBIOTIKA U DJEČJOJ DENTALNOJ MEDICINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren u: Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: prof. dr. sc. Hrvoje Jurić, Zavod za dječju i preventivnu stomatologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: mag.educ.philol.croat. et phil. Marija Miloš

Lektor engleskog jezika: mag.educ.philol.angl. et mag.educ.philol.germ. Martina Pucelj

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_

Datum obrane rada: \_\_\_\_\_

Rad sadrži: 35 stranica

5 tablica

7 slika

1 CD

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

## **ZAHVALA**

*Zahvaljujem mentoru prof.dr.sc. Hrvoju Juriću na savjetima i pomoći prilikom izrade ovoga rada.*

*Hvala mojoj obitelji na podršci tijekom studija.*

*Hvala prijateljima što su mi olakšali i uljepšali studentski život.*

*Posebno hvala Ivanu na beskrajnom razumijevanju i podršci.*

## **PRIMJENA ANTIBIOTIKA U DJEČJOJ DENTALNOJ MEDICINI**

### **Sažetak**

Antibiotici su lijekovi koji se koriste za liječenje infekcija uzrokovanih bakterijama. Antibiotička terapija može biti ciljana, empirijska i profilaktička. Terapija također može biti sustavna ili lokalna. Sustavna terapija antibioticima u dječjoj dentalnoj medicini koristi se u liječenju odontogene infekcije, traume zuba, ozljeda mekih tkiva, parodontnih bolesti, bakterijskih upala žlijezda slinovnica. U terapiji odontogenih infekcija sustavna terapija indicirana je samo kada uz lokalnu infekciju postoje znakovi sustavne zahvaćenosti u vidu povišene tjelesne temperature, prodora infekcije kroz kortikalis, širenja u meka tkiva te pojave limfadenitisa.

Najčešće korišteni antibiotici u dječjoj dentalnoj medicini su penicilini, cefalosporini, makrolidi, klindamicin, tetraciklini i metronidazol. Empirijski se u sustavnoj terapiji najčešće ordinira amoksicilin ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom ukoliko pacijent nije alergičan na peniciline. Profilaktička primjena antibiotika podrazumijeva premedikaciju za zahvate koji uključuju krvarenje, a rezervirana je za rizične pacijente koji imaju visoki rizik od razvoja infektivnog endokarditisa te za zaštitu pacijenata oslabljene imunosti od infekcija. U profilaksi se također koristi primarno amoksicilin pola sata prije zahvata. Za pacijente alergične na penicilin alternativa je klindamicin ili neki od makrolida, iako novije smjernice umjesto klindamicina preporučuju primjenu tetraciklina (doksiciklin).

Lokalna antibiotička terapija poglavito se koristi u endodontskim zahvatima za uništavanje mikroorganizama i poboljšanje cijeljenja.

**Ključne riječi:** antibiotici, antibiotička terapija, dječja dentalna medicina

## **USE OF ANTIBIOTICS IN PAEDIATRIC DENTISTRY**

### **Summary**

Antibiotics are medications used for treating infections caused by bacteria. Antibiotic therapy may be targeted, empiric, and prophylactic. It may also be systemic or local. In paediatric dentistry systemic therapy is used for the treatment of odontogenic infection, dental trauma, soft tissue injuries, periodontal diseases, salivary glands bacterial infections. In the treatment of odontogenic infection, the systemic antibiotic therapy is only indicated when, in addition to the local infection, there are also signs of systemic involvement like elevated body temperature, penetration of infection through the cortical bone, spread of infection through the soft tissues and lymphadenitis. The most commonly used antibiotics in paediatric dentistry are penicillins, cephalosporins, macrolides, clindamycin, tetracyclines and metronidazole. Amoxicillin or amoxicillin with clavulanic acid is the most commonly prescribed antibiotic. The prophylactic use of antibiotics means premedication for procedures which involve bleeding and it is intended for patients with a high risk of infective endocarditis and for the protection of immunocompromised patients from infections. In prophylaxis, amoxicillin is also used, half an hour before dental procedure. In case of penicillin allergy, clindamycin or some macrolides are alternatives which may be used, although more recent guidelines recommend the usage of tetracyclines (doxycycline) instead of clindamycin. Topical antibiotic therapy is mainly used in endodontic procedures for the destruction of microorganisms and improving of the healing process.

**Keywords:** antibiotics, antibiotic therapy, paediatric dentistry

## SADRŽAJ

|  |    |
|--|----|
| 1. UVOD .....  | 1  |
| 2. ANTIMIKROBNA TERAPIJA .....   | 3  |
| 3. MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE .....   | 4  |
| 4. ANTIBIOTICI.....  | 5  |
| 4.1. Beta-laktamski antibiotici.....   | 7  |
| 4.1.1. Penicilini.....   | 7  |
| 4.1.2. Cefalosporini .....   | 10 |
| 4.1.3. Inhibitori beta-laktamaza (klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam, avibaktam) .....      | 11 |
| 4.2. Klindamicin.....  | 12 |
| 4.3. Tetraciklini .....  | 13 |
| 4.4. Makrolidi .....   | 14 |
| 4.5. Metronidazol .....  | 15 |
| 5. LIJEKOVI U DJEČJOJ DOBI .....   | 17 |
| 5.1. Farmakokinetika.....  | 17 |
| 5.1.2. Apsorpcija .....  | 17 |
| 5.1.3. Distribucija .....  | 17 |
| 5.1.4. Metabolizam i eliminacija .....   | 17 |
| 5.2. Farmakodinamika.....  | 18 |
| 5.3. Doziranje i način primjene .....  | 18 |
| 6. INDIKACIJE ZA PRIMJENU ANTIBIOTIKA U DJEČJOJ DENTALNOJ MEDICINI .....                             | 19 |
| 6.1. Odontogena upala.....   | 19 |
| 6.2. Oralne rane .....   | 20 |
| 6.3. Traume zuba .....   | 20 |
| 6.4. Parodontne bolesti .....  | 21 |
| 6.5. Bakterijske upale žlijezda slinovnica .....   | 21 |
| 7. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA .....  | 23 |
| 7.1. Pacijenti sa srčanim stanjima povezanim s najvišim rizikom nastanka infektivnog endokarditisa.. | 23 |
| 7.2. Pacijenti s ugrađenim shuntovima, vaskularnim kateterima ili medicinskim uređajima .....        | 25 |
| 7.3. Imunokompromitirani pacijenti.....  | 26 |
| 7.4. Pacijenti s umjetnim zglobovima .....   | 27 |
| 8. LOKALNA ANTIBIOTSKA TERAPIJA .....  | 28 |
| 9. RASPRAVA.....   | 29 |
| 10. ZAKLJUČAK .....  | 31 |
| 11. LITERATURA.....  | 32 |
| 12. ŽIVOTOPIS .....  | 35 |

## **POPIS SKRAĆENICA**

npr. – na primjer

DNA – eng. deoxyribonucleic acid

RH – Republika Hrvatska

SAD – Sjedinjene Američke Države

g – gram

mg – miligram

kg – kilogram

SŽS – središnji živčani sustav

ml – mililitar

h – sat

IM, i.m. – intramuskularno

IV, i.v. - intravenski

AHA – eng. American Heart Association

EAPD – eng. European Academy of Paediatric Dentistry

AAPD – eng. American Academy of Pediatric Dentistry

HIV – eng. human immunodeficiency virus

AIDS – eng. acquired immune deficiency syndrome

ADA – American Dental Association



## 1. UVOD

Antibiotici su lijekovi kojima je glavna karakteristika selektivna toksičnost – toksični su za bakterije, a netoksični ili slabo toksični za čovjeka (1).

Za razvoj antimikrobnih lijekova i temeljni koncept kemoterapije zaslužan je Paul Ehrlich koji je 1910. godine razvio salvarsan, sintetički lijek na bazi arsena za liječenje sifilisa, bolesti koju uzrokuje bakterija *Treponema pallidum*.

Salvarsan je istisnut pojavom sulfonamidnog lijeka kojeg je otkrio Gerhard Domagk i upotrijebio ga da spriječi amputaciju ruke svoje kćeri (2).

Međutim, početkom ere antibiotika smatra se otkriće penicilina 1928.godine. Naime, Alexander Fleming je primijetio da je u petrijevim pločama sa stafilokokima koje je ostavio u laboratoriju tijekom nekog vremena došlo do razaranja kolonija stafilokoka na mjestima koje je naselila plijesan. Zatim je uzgojio plijesan i učinio pokuse s filtratom kulture koji je bio aktivan protiv stafilokoka. Penicilin su kasnije pročistili Norman Heatley, Howard Florey, Ernst Chain i njihovi kolege s Oxforda (2,3).

Upotreba penicilina počela je krajem Drugog svjetskog rata u savezničkoj vojsci. To je bio prvi antibiotik koji je mogao uništiti gram-pozitivne bakterije uključujući uzročnike gonoreje, sifilisa i postporođajnih infekcija (1,3).

U ranim 1940-im, Selman Abraham Waksman uz Alberta Schatza i Elizabeth Bugie, otkriva streptomycin, prvi lijek protiv tuberkuloze. To je bio uvod u zlatno doba antibiotika koje traje sve do 1960-ih (2,3).

Godine 1970. dolazi do naglog pada razvoja novih antibiotika, a istovremeno i do povećanja broja rezistentnih bakterija na postojeće antibiotike (3).

Posljednjih nekoliko godina potreba za novim antibioticima raste, ali je njihov razvoj usporen. Nekoliko najvećih farmaceutskih tvrtki odustalo je od istraživanja. Iako je nekoliko novih antibiotika odobreno između 2013. i 2015. godine, to su uglavnom modifikacije već postojećih lijekova. Trenutna su istraživanja posvećena lijekovima usmjerenim na neke nove ciljne molekule, npr. otkriveno je da tarocin inhibira teihoičnu kiselinu, važnu u sintezi stanične stijenke bakterije. Tarocin je u kombinaciji s beta-laktamskim antibiotikom u mišjem modelu ubio sojeve

*Staphylococcus aureus* rezistentnog na meticilin, a koji su bili rezistentni na samostalnu primjenu jednog i drugog lijeka. Međutim, ti spojevi još uvijek nisu ispitani na ljudima (4).

Svrha ovoga rada je dati prikaz najčešće korištenih antibiotika, opisati njihov mehanizam djelovanja te navesti indikacije i mogućnosti njihove primjene u dječjoj dentalnoj medicini.

## 2. ANTIMIKROBNA TERAPIJA

Razlikujemo tri vrste antimikrobne terapije: ciljanu, empirijsku i profilaktičku.

1. Ciljana terapija podrazumijeva primjenu antibiotika prema nalazu antibiograma koji djeluje na točno utvrđenog uzročnika. To je optimalna terapija u kojoj se ordinira antibiotik uskog spektra djelovanja i niske toksičnosti.

2. Empirijska terapija odnosi se na primjenu lijeka odabranog na osnovu pretpostavljenog uzročnika i kliničkog iskustva (5).

Često se simptomi infekcije povuku pod empirijskom terapijom, a mikrobiološka dijagnoza se postavlja naknadno na temelju rezultata mikrobioloških testova. Nakon što se identificira uzročnik bolesti, empirijska terapija se optimalno modificira u definitivnu terapiju (4).

3. Profilaktička terapija je vrsta terapije koja ima za cilj spriječiti nastanak bakterijske infekcije (5). Antimikrobnu profilaksu treba primijeniti u stanjima u kojima je dokazana djelotvornost, a korist je veća od rizika profilakse (4).

### 3. MEHANIZMI REZISTENCIJE BAKTERIJA NA ANTIBIOTIKE

Rezistencija bakterija na antibiotik znači da određeni antibiotik u koncentracijama koje se mogu postići u ljudskom organizmu ne djeluje na bakterije. Rezistencija može biti primarna (urođena) i sekundarna (stečena).

Primarnu rezistenciju na antibiotik posjeduje ona bakterija koja nema mjesto djelovanja tog antibiotika (npr. bakterije koje nemaju staničnu stijenku rezistentne su na onaj antibiotik čiji je mehanizam djelovanja na razini stanične stijenke kao što su to npr. beta-laktamski antibiotici). Tako primarna rezistencija određuje spektar djelovanja antibiotika, dakle djeluje li on na uski ili široki spektar skupina bakterija.

Sekundarna rezistencija nastaje neovisno o utjecaju antibiotika kao proces prirodnih mutacija genoma bakterije ili horizontalnim širenjem gena rezistencije. Geni rezistencije mijenjaju tu bakterijsku stanicu da postane otporna na određeni antibiotik. Ako se taj antibiotik ne primjenjuje, ostaje samo mali broj rezistentnih jedinki unutar jedne osjetljive bakterijske populacije. Ukoliko se antibiotik ponavljano primjenjuje, s vremenom se rezistentni sojevi selekcioniraju i prevladaju u bakterijskoj populaciji (1). Prijenos rezistentnih gena između bakterija događa se: konjugacijom plazmida (izvankromosomski genski elementi koji se repliciraju i nose genski zapis), transdukcijom (fagi prenose plazmid s otpornim genom s jedne bakterije na drugu) ili uz pomoć transpozona (dijelovi DNA koji se samorepliciraju, ali i prenose rezistentni gen s jednog plazmida na drugi).

Rezistencija također može biti izazvana biokemijski, proizvodnjom enzima koji razgrađuju ili modificiraju antibiotik i tako ga inaktiviraju (1,6).

#### 4. ANTIBIOTICI

Antibiotici su selektivno toksični lijekovi koji djeluju toksično na bakterije, a netoksični su ili prihvatljivo toksični za organizam čovjeka. Antibakterijski lijekovi su dijelom prirodni produkti nekih bakterija i gljiva, a dijelom su to sintetički lijekovi (prije nazvani kemoterapeuticima). Prirodni se lijekovi danas uglavnom dorađuju ili modificiraju različitim laboratorijskim postupcima te je opći naziv za ovu skupinu danas „antibakterijski kemoterapeutici“ ili, u svakodnevnom govoru prihvaćeno, „antibiotici“ (1).

Antibiotici se dijele na **bakteriostatike i baktericide**. Takva podjela nije apsolutna budući da neki od njih u manjoj koncentraciji djeluju bakteriostatski, a u većoj baktericidno. Baktericidni lijekovi uzrokuju smrt bakterija djelujući na njihovu staničnu stijenku, staničnu membranu ili DNA. Bakteriostatički lijekovi ometaju bakterijsku replikaciju inhibicijom bakterijske sinteze proteina (6,7).

Bakteriostatici nisu indicirani kod imunosuprimiranih pacijenata, jer je za njihovo konačno djelovanje odgovorna i obrana samog organizma. Važno je i da se u kombiniranoj antimikrobnoj terapiji ne kombiniraju bakteriostatik i baktericid, jer baktericidni antibiotici uništavaju bakterije samo u fazi diobe, a bakteriostatici sprječavaju diobu bakterija (6).

Tablica 1. Bakteriostatski i baktericidni antibiotici (preuzeta iz 6)

| BAKTERICIDI    | BAKTERIOSTATICI        |
|----------------|------------------------|
| Penicilini     | Eritromicin*           |
| Cefalosporini  | Linkomicin/Klindamicin |
| Aminoglikozidi | Tetraciklini           |
| Bacitracin     | Kloramfenikol          |
| Polimiksini    | Sulfonamidi            |
| Vankomicini    |                        |
| Metronidazol   |                        |

Antibiotici označeni \* mogu biti i baktericidi ovisno o koncentraciji i vrsti mikroorganizma

Antibiotici se **prema mehanizmu djelovanja** dijele u 5 skupina (6).

Mehanizmi djelovanja antimikrobnog lijeka mogu biti:

1. Djelovanje na staničnu stijenku bakterije (penicilini, cefalosporini, bacitracin, vankomicin)
2. Inhibicija sinteze bjelančevina (tetraciklini, kloramfenikol, eritromicin, linkomicin, klindamicin, aminoglikozidi)
3. Promjena propusnosti stanične membrane (polimiksini)
4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina (rifampicin, metronidazol)
5. Utjecaj na intermedijarni metabolizam (sulfonamidi, trimetoprim)

Prema **spektu djelovanja** mogu se podijeliti na antibiotike uskog spektra i na antibiotike širokog spektra djelovanja. Najispravnije bi bilo primijeniti antibiotik što užeg antimikrobnog spektra, jer je često djelotvorniji na određenog uzročnika, ali i manje utječe na bakterijsku floru domaćina pa samim time smanjuje rizik od superinfekcija (6).

Tablica 2. Skupine antibiotika i najvažniji predstavnici (preuzeto iz 7).

|   |   |
|---|---|
| <b><math>\beta</math>-laktamski antibiotici</b>   | Penicilini<br>Cefalosporini<br>Karbapenemi<br>Antagonisti $\beta$ -laktamaza<br>Monobaktami                       |
| <b>Aminoglikozidi</b>                             | Gentamicin<br>Netilmicin<br>Tobramicin<br>Amikacin  |
| <b>Tetraciklinski antibiotici i kloramfenikol</b> | <u>Tetraciklini</u><br>Oksitetraciklin<br>Doksiciklin<br><br><u>Gliciklini</u><br>Tigeciklin<br><br>Kloramfenikol |
| <b>Makrolidi</b>                                  | Eritromicin<br>Azitromicin<br>Klaritromicin<br>Roksitromicin  |
| <b>Ketolidi</b>                                   | Telitromicin  |

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <b>Linkozamidi</b>                | Klindamicin<br>Linkomicin               |
| <b>Kinoloni</b>                   | Ciprofloksacin<br>Moksifloksacin        |
| <b>Glikopeptidi i lipopeptidi</b> | Vankomicin<br>Teikoplanin<br>Daptomicin |
| <b>Oksazolidinoni</b>             | Linezolid                               |
| <b>Rifamicini</b>                 | Rifampin                                |
| <b>Sulfonamidi i trimetoprim</b>  | Sulfametoksazol/trimetoprim             |
| <b>Nitrofurani</b>                | Nitrofurantoin                          |
| <b>Nitroimidazoli</b>             | Metronidazol<br>Tinidazol               |
| <b>Polimiksini</b>                | Kolistin<br>Polimiksin B                |

U dječjoj dentalnoj medicini najčešće se primjenjuju beta-laktamski antibiotici (penicilini, cefalosporini), klindamicin, tetraciklini, makrolidi i metronidazol.

#### **4.1. Beta-laktamski antibiotici**

Beta-laktamski spojevi nazvani su tako zbog njihova jedinstvenog četveročlanog laktamskog prstena.

##### **4.1.1. Penicilini**

Penicilini su učinkoviti i netoksični antibiotici. Molekula ima dva prstena, beta-laktamski i tiazolidinski (1). Hidrolizom beta-laktamskog prstena nastaje peniciloińska kiselina koja nema antibakterijsku aktivnost (4).

Podjela (4):

1. Penicilini – najjače djeluju protiv gram-pozitivnih bakterija, gram-negativnih koka i anaeroba koji ne stvaraju beta-laktamaze. Slabo djeluju protiv gram-negativnih štapića.
2. Antistafilokokni penicilini – otporni su na stafilokokne beta-laktamaze. Djeluju protiv stafilokoka i streptokoka, ali ne i protiv enterokoka, anaerobnih bakterija i gram-negativnih koka i štapića.

3. Penicilini proširena spektra – imaju spektar djelovanja penicilina uz pojačanu aktivnost protiv gram-negativnih štapića. Relativno su osjetljivi na hidrolizu beta-laktamazama.

Tablica 3. Penicilini i njihovi najvažniji predstavnici (preuzeto iz 1).

| Penicilini   | Najvažniji predstavnici  |
|--|--|
| Prirodni penicilini                                  | benzil penicilin (penicilin G)<br>fenoksimetilpenicilin (penicilin V)  |
| Penicilini širokog spektra                           |  |
| Aminopenicilini                                      | ampicilin<br>amoksicilin<br>mecilinam  |
| Karboksipenicilini                                   | tikarcilin   |
| Ureidopenicilini                                     | piperacilin  |
| Kombinacije beta laktama i inhibitora beta laktamaza | amoksicilin / klavulanska kiselina<br>ampicilin / sulbaktam<br>piperacilin / tazobaktam<br>tikarcilin – klavulanska kiselina |

Penicilini djeluju tako da inhibiraju rast bakterija sprječavanjem reakcije transpeptidacije tijekom sinteze peptidoglikana koji čini staničnu stijenu bakterija. Bakterijska stanica zbog toga propada.

Apsorpcija nakon oralne primjene razlikuje se za različite peniciline i djelomično ovisi o njihovoj stabilnosti u kiselom mediju i vezanju za proteine. Hrana smanjuje apsorpciju većine oralnih penicilina, osim amoksicilina pa se moraju primijeniti najmanje 1-2 sata prije ili poslije obroka. Amoksicilin se može uzeti neovisno o obroku. Intravenska primjena preferira se u odnosu na intramuskularnu zbog iritacije i boli na mjestu uboda kod intramuskularne primjene.

Koncentracije penicilina u većini tkiva jednake su kao u plazmi. Penicilin se izlučuje u slini i majčinom mlijeku. Brzo se izlučuje bubrezima i to 90% tubularnom sekrecijom, a ostatak glomerularnom filtracijom (4).



Najvažnije nuspojave penicilina su alergijske reakcije, proljev i oportunističke infekcije (1). Alergijske reakcije uključuju anafilaktički šok (vrlo rijetko), reakcije poput serumske bolesti i kožne osipe. Ukoliko u anamnezi postoji ozbiljna alergijska reakcija na penicilin, daje se zamjenski lijek. Pacijenta se može uputiti i na dermalno testiranje.

Penicilin u visokoj dozi kod pacijenta sa zatajenjem bubrega može izazvati epileptični napadaj (4).

Najčešće primjenjivani penicilini i njihove doze (4,8):

### Amoksicilin

Novorođenčad, djeca i adolescenti težine <40 kg: 20-40 mg/kg na dan u podijeljenim dozama svakih 8 sati (maksimalno 500 mg/doza)

Doziranje za odrasle i adolescente težine >40 kg : 250-500 mg svakih 8 sati



Slika 1. Amoksicilin prašak za oralnu suspenziju

### Penicilin V

Djeca mlađa od 12 godina: 25-50 mg/kg na dan u podijeljenim dozama svakih 6-8 sati (maksimalno 3g na dan)

Djeca starija od 12 godina i odrasli: 250-500 mg svakih 6-8 sati

Važan je oprez pri primjeni penicilina V kod djece s bubrežnom insuficijencijom i epileptičnim napadajima u anamnezi.

#### 4.1.2. Cefalosporini

Cefalosporini su molekularnom građom i mehanizmom djelovanja slični penicilinima. U strukturi imaju beta-laktamski i dihidrotiazinski prsten, ali su otporniji na mnoge beta-laktamaze i imaju širi spektar djelovanja (1,4).

Većina cefalosporina se primjenjuje parenteralno (im., iv.), a nekoliko preparata se primjenjuje per os i dobro se apsorbira. Karakterizira ih dobra distribucija po tijelu. Cefalosporini prve i druge generacije ne prelaze u središnji živčani sustav, a cefalosporini treće generacije (osim cefepizona) prelaze u SZS (6).

Izlučuju se urinom. Bolesnicima sa smanjenom bubrežnom funkcijom potrebno je smanjiti dozu. Nuspojave cefalosporina su reakcije preosjetljivosti i toksične reakcije. Pacijenti koji u anamnezi imaju anafilaksiju na penicilin imaju povećan rizik i za reakciju na cefalosporine (4).

Dijele se u četiri generacije.

##### 1. Cefalosporini prve generacije:

To su antibiotici uskoga spektra, vrlo djelotvorni protiv gram-pozitivnih koka. Ovoj skupini pripadaju cefazolin, cefadroksil, cefaleksin, cefalotin, cefapirin i cefradin (1,4)

##### 2. Cefalosporini druge generacije:

Predstavnici su cefuroksim, cefotiam, cefamandol, cefaklor, cefoksitin (1). Spektar im je u odnosu na prvu generaciju proširen još na gram-negativne bakterije (4).

##### 3. Cefalosporini treće generacije:

U odnosu na drugu generaciju, gram-negativni spektar im je proširen. Tu spadaju cefoperazon, cefotaksim, ceftazidim, ceftizoksim, ceftriakson, cefiksim, cefpodoksim proksetil, cefdinir, cefditoren pivoksil, ceftibuten i moksalaktam.

##### 4. Cefalosporini četvrte generacije:

Cefepim je jedini u ovoj generaciji. Djelotvoran je protiv *P. aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* i osjetljivog na meticilin *S. aureus* i *S. pneumoniae*. Mnogo je rezistentniji na beta-laktamaze.

U tijeku je razvoj beta-laktamskih antibiotika koji su djelotvorni protiv meticilin-rezistentnih stafilokoka. Prvi takav lijek odobren za upotrebu u SAD-u je ceftarolin fosamil (4).

Najčešće se propisuje cefaleksin (8):

#### Cefaleksin

Djeca starija od godinu dana: 25-100 mg/kg na dan u podijeljenim dozama svakih 6-8 sati (maksimum 4g na dan)

Odrasli: 250-1000 mg svakih 6 sati (maksimum 4g na dan)

#### **4.1.3. Inhibitori beta-laktamaza (klavulanska kiselina, sulbaktam, tazobaktam, avibaktam)**

To su spojevi slični beta-laktamskim, ali vrlo slabog antibakterijskog djelovanja. Oni inhibiraju mnoge (ali ne sve) beta-laktamaze kako bi zaštitili peniciline podložne hidrolizi. Dostupni su samo u fiksnim kombinacijama sa specifičnim penicilinima i cefalosporinima (4).

Budući da je neselektivna i prekomjerna primjena penicilina dovela do rezistencije bakterija koje luče beta-laktamazu, u terapiji se često koristi kombinacija amoksicilina s klavulanskom kiselinom (9).

#### Amoksicilin s klavulanskom kiselinom, npr. Augmentin

U RH su dostupni Augmentin 400 mg + 57 mg/5 ml prašak za oralnu suspenziju s okusom voća te Augmentin 875 mg + 125 mg filmom obložene tablete.

Za djecu od 6 godina i mlađu preporučuje se primjena oralne suspenzije. Djeca lakša od 25 kg ne smiju koristiti Augmentin tablete (10).

Doziranje (8,10):

Odrasli i djeca tjelesne težine >40 kg: 1 tableta (875 mg/125 mg) dva puta dnevno (svakih 12 sati)

Djeca tjelesne težine <40 kg: 25-45 mg/ na dan podijeljeno u dvije doze svakih 12 sati (maksimalna pojedinačna doza 875 mg)



Slika 2. Augmentin prašak za oralnu suspenziju s okusom voća



Slika 3. Augmentin tablete

#### 4.2. Klindamicin

Klindamicin je derivat linkomicina. Djeluje tako da sprječava sintezu proteina. Dobro prodire u većinu tkiva, osim u mozak (1,4,6). Dobro prodire u apsces. Metabolizira se u jetri, a aktivni metaboliti se izlučuju putem žuči i urinom. Poluvijek eliminacije je 2,5 sata. Nije potrebno smanjivati dozu kod bubrežnih bolesnika (4). Klindamicin je vrlo djelotvoran u liječenju anaerobnih infekcija te dobro prodire u koštano tkivo. Indiciran je i u liječenju pacijenata alergičnih na penicilin (9).

Najčešće nuspojave primjene klindamicina su gastrointestinalne smetnje, a posebice opasna može biti pojava pseudomembranoznog kolitisa, akutne upale debelog crijeva uzrokovanog bakterijom *Clostridium difficile* (6,11).

##### Doziranje klindamicina (8):

Djeca: 8-20 mg/kg na dan u 3-4 podijeljene doze

Odrasli: 150-450 mg/kg svakih 6 sati (maksimalno 1.8g na dan)



Slika 4. Klimicin kapsule

### 4.3. Tetraciklini

Tetraciklini su bakteriostatici koji inhibiraju sintezu bakterijskih proteina. Imaju široki spektar djelovanja, djelotvorni su protiv mnogih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, uključujući i neke anaerobe (4).

Tetraciklini se obično primjenjuju oralno, ali je moguća i parenteralna primjena. Nakon peroralne primjene većina se tetraciklina bolje apsorbira u odsutnosti hrane. U kombinaciji s hranom bogatom kalcijem (mlijeko), preparatima željeza i antacidima, apsorpcija tetraciklina se značajno smanjuje jer oni keliraju ione metala (kalcij, magnezij, željezo, aluminij) (4,6,7,11).

Tetraciklini se dobro distribuiraju u sva tkiva i tjelesne tekućine, osim u cerebrospinalni likvor. Također, prolaze kroz posteljicu i izlučuju se u mlijeku. Zbog keliranja s kalcijem, odlažu se u rastuće kosti i zube, stoga su kontraindicirani u trudnica i djece mlađe od 8 godina. Uglavnom se izlučuju urinom (glomerularnom filtracijom) i putem žuči.

Nuspojave primjene tetraciklina su najčešće gastrointestinalni poremećaji uzrokovani lokalnim nadražajem probavnog sustava i promjenom crijevne flore. Ukoliko se ordiniraju u vrijeme stvaranja osnova i kalcifikacije mliječnih ili kalcifikacije trajnih zuba, uzrokuju fluorescenciju, diskoloraciju i displaziju cakline. Rjeđe nuspojave primjene tetraciklina su alergijske reakcije, fototoksičnost, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost (4,6).

Najčešće je u upotrebi doksiciklin (8).

### Doksiciklin (8):

Djeca starija od 8 godina s <45 kg : 2.2 mg/kg svakih 12 sati prvoga dana, zatim 2.2 mg/kg jedanput dnevno; za teške infekcije 2.2 mg/kg svakih 12 sati do izlječenja infekcije

Odrasli i djeca starija od 8 godina s >45 kg: 100mg svakih 12 sati prvoga dana, zatim 100 mg jedanput dnevno; za teške infekcije 100 mg svakih 12 sati do izlječenja infekcije



Slika 5. Doksiciklin kapsule

## **4.4. Makrolidi**

Makrolidi su spojevi koje karakterizira makrociklički laktonski prsten na koji su vezani deoksi – šećeri. Najvažniji predstavnik je eritromicin koji je dobiven iz *Streptomyces erythreus*. Klaritromicin i azitromicin su njegovi polusintetski derivati (4).

Makrolidi inhibiraju sintezu proteina bakterija, a djelovanje im je bakteriostatsko ili baktericidno, ovisno o koncentraciji lijeka i osjetljivosti mikroorganizma.

Spektar djelovanja eritromicina je sličan penicilinskom, ali širi. Djeluje na gram-pozitivne bakterije (posebice streptokoke, stafilokoke, pneumokoke, korinebakterije) i neke gram-negativne bakterije (*Neisseria*, *Bordetella pertussis*, *Bartonella hensleae*...) Klaritromicin je sličnog spektra eritromicinu, ali je djelotvorniji protiv mikobakterija i *Haemophilus influenzae*. Azitromicin ima slabiji učinak na stafilokoke i streptokoke, a nešto je djelotvorniji protiv *H. influenzae* (4,6,11).

Makrolidi se primjenjuju oralno, a eritromicin se može primijeniti i intravenski, no postoji opasnost od lokalnog tromboflebitisa. Nakon peroralne primjene, klaritromicin i azitromicin su otporniji na

želučanu kiselinu. Makrolidi se dobro distribuiraju u sva tkiva osim u mozak i cerebrospinalni likvor. Izlučuju se putem žuči (11).

Azitromicin se razlikuje od eritromicina i klaritromicina po farmakokinetici. Budući da se polagano oslobađa i ima poluvijek eliminacije od približno 3 dana, može se primjenjivati rjeđe uz kraće trajanje liječenja (4,6).

Nuspojave makrolida uglavnom su blage gastrointestinalne tegobe, ali neki pripravci mogu izazvati kolestatsku žuticu. Klaritromicin i azitromicin imaju manje nuspojava od eritromicina (1,11).

#### Azitromicin (8):

Djeca starija od 6 mjeseci: 5-12 mg/kg u jednokratnoj dozi prvi dan (maksimalno 500 mg), sljedećih 2-5 dana: 5-6 mg/kg jedanput na dan

Odrasli i djeca starija od 16 godina: 500 mg jednokratna doza prvi dan, sljedećih 2-5 dana 250mg jedanput na dan.



Slika 6. Sumamed prašak za oralnu suspenziju

#### **4.5. Metronidazol**

Metronidazol je sintetički nitroimidazol izoliran iz streptomiceta koji djeluje baktericidno sprječavajući sintezu nukleinskih kiselina bakterija. Ima snažno djelovanje na anaerobne bakterije. Dobro se apsorbira i distribuira u tijelu nakon peroralne primjene, a moguća je i intravenska i rektalna primjena. Ulazi u sva tkiva i tjelesne tekućine, uključujući slinu, ali i cerebrospinalni likvor

(6). Metabolizira se u jetri pa je kod bolesti jetre njegoa eliminacija usporena i moguće je nakupljanje u organizmu (4).

Najčešće nuspojave su gastrointestinalne tegobe. Osim mučnine i povraćanja, često se javlja metalni okus u ustima, stomatitis i crni dlakavi jezik. Opisane su konvulzije i periferna neuropatija kod intravenske primjene (6,7)

Doziranje metronidazola (8):

Anaerobne infekcije kože i kosti

Djeca: 30 mg/kg na dan u podijeljenim dozama svakih 6 sati (maksimum 4g dnevno)

Odrasli i adolescenti: 7.5 mg/kg svakih 6 sati (maksimum 4g na dan)

Parodontne bolesti (uključujući nekrotizirajući ulcerativni gingivitis)

Odrasli i adolescenti: 250 mg svakih 6-8 sati u kombinaciji s amoksicilinom

U slučaju agresivnih infekcija: 250 mg tri puta na dan u kombinaciji s amoksicilinom (250-375 mg tri puta na dan) u trajanju 7-10 dana



Slika 7. Medazol tablete



## **5. LIJEKOVI U DJEČJOJ DOBI**

Pri primjeni lijekova u dječjoj dobi potreban je poseban oprez zbog osobitosti dječjeg organizma i razlike u funkcionalnoj zrelosti organskih sustava djeteta naspram odrasle osobe. Djeca nisu „odrasli u malom“ i svaka dobna skupina, od novorođenačke do adolescentske dobi, ima svoje fiziološke i metaboličke karakteristike (12,13). Najveće razlike odnose se na novorođenačku i dojenačku dob, dok adolescenti iznad 12 godina obično mogu primiti doze lijekova za odrasle (13).

### **5.1. Farmakokinetika**

Farmakokinetika je dio farmakologije koji proučava apsorpciju, distribuciju, metabolizam i izlučivanje lijekova (12).

#### **5.1.2. Apsorpcija**

Pri peroralnoj primjeni lijekovi se najslabije apsorbiraju u novorođenčadi i dojenčadi zbog višeg želučanog pH koji padne na vrijednost odraslih u dobi od 2 godine. Motilitet probavnog sustava u novorođenčadi i dojenčadi je smanjen, a u starije dojenčadi i djece je povećan, što znači da je bioraspoloživost nepredvidiva (13).

#### **5.1.3. Distribucija**

Zbog većeg sadržaja vode u organizmu, manje relativne mišićne mase i sniženog kapaciteta vezanja za proteine plazme, razlikuje se i raspodjela lijekova kod male djece i odraslih. Zbog smanjene koncentracije albumina, povećana je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi što rezultira njegovim pojačanim djelovanjem i većim rizikom od toksičnosti (12,13).

#### **5.1.4. Metabolizam i eliminacija**

Za metabolizam lijekova je odgovoran sustav jetrenih enzima čija aktivnost doseže vrijednosti kao u odraslih u razdoblju između treće i pete godine života, a do tada se lijekovi koji se metaboliziraju u jetri sporije izlučuju (12).

Izlučivanje lijekova putem bubrega kod djece mlađe od 2 godine je sporije, čime je povećan rizik od nuspojava i toksičnosti. Naime, proksimalna tubularna sekrecija doseže vrijednosti kao u odraslih u dobi od oko 7 mjeseci, a glomerularna filtracija tek u dobi od 2 godine (13).

## 5.2. Farmakodinamika

Farmakodinamika proučava mehanizme djelovanja lijekova i u dječjoj dobi je slabo istražena. Razlike u farmakodinamici pojedinih lijekova između odraslih i djece mogu biti posljedica razlike u relativnom broju i aktivnosti receptora (12).

## 5.3. Doziranje i način primjene

Doze se obično izražavaju u mjernim jedinicama na kilogram tjelesne mase. Izračun prema tjelesnoj težini može biti neadekvatan kod pretile djece i dovesti do previsoke doze pa bi se u takvim slučajevima trebalo računati prema prosječnoj tjelesnoj težini u skladu s visinom i dobi (13).

Primjeri izračuna dječjih doza (6,12):

1. Izračun s obzirom na dob (Youngovo pravilo)

$$\text{doza} = \text{doza za odrasle} \times \text{dob (godine)} / \text{dob} + 12$$

2. Izračun s obzirom na tjelesnu masu (Clarkovo pravilo)

$$\text{doza} = \text{doza za odrasle} \times \text{tjelesna masa (kg)} / 70$$

3. Izračun s obzirom na površinu tijela

$$\text{doza} = \text{doza za odrasle} \times \text{tjelesna površina djeteta} / 1.73$$

Najprikladniji način primjene svih lijekova, pa tako i antibiotika, u dječjoj dobi je peroralna primjena. Oralni oblici su najčešće sirupi, prikladni posebice za mlađu djecu kojoj je teže progutati kapsulu. Pri parenteralnoj primjeni, zbog bolnosti uslijed smanjene mišićne mase, kod male djece se izbjegavaju intramuskularne injekcije (13).

## **6. INDIKACIJE ZA PRIMJENU ANTIBIOTIKA U DJEČJOJ DENTALNOJ MEDICINI**

### **6.1. Odontogena upala**

Odontogena upala je najčešća infekcija u području usne šupljine i lica. Razvija se kao posljedica karijesa, traume zuba, parodontnih džepova ili perikoronitisa. Osnovna terapija odontogene upale je lokalna i u praksi se sastoji od trepanacije ili ekstrakcije zuba uzročnika, kako bi se uspostavila drenaža kroz korijenski kanal ili postekstrakcijsku alveolu, te od incizije i drenaže (intraoralne ili ekstraoralne).

Antibiotsko liječenje odontogene infekcije je potporno i indicirano je ukoliko je došlo do prodora infekcije kroz kortikalis, širenja u meka tkiva, pojave povišene tjelesne temperature, lokalnog ili regionalnog limfadenitisa.

U akutnoj odontogenoj upali koriste se baktericidni antibiotici. Empirijski, liječenje započinje antibiotikom širokog spektra djelovanja, u pravilu penicilinskim antibioticima, amoksicilinom s klavulanskom kiselinom. On djeluje na gram-pozitivne i gram-negativne bakterije te na većinu anaeroba. Ukoliko nakon 2-3 dana nema poboljšanja, u terapiju se uvodi metronidazol koji jako dobro djeluje na anaerobne bakterije. Ovi se antibiotici ordiniraju peroralno, a samo je kod teških infekcija indicirana parenteralna primjena (14,15).

Kod pacijenata alergičnih na penicilin ordinira se klindamicin koji je vrlo učinkovit protiv gotovo svih anaeroba i većine aeroba koji uzrokuju odontogene infekcije. Dobro se apsorbira, prodire u kost i u njoj postiže visoku antibiotsku koncentraciju (15,16).

Tablica 4. Indikacije i kontraindikacije za sustavnu primjenu antibiotika (17).

| Indikacije   | Kontraindikacije   |
|--|--|
| Akutni apikalni apsces sa znakovima sustavne zahvaćenosti (oteklina, povišena temperatura, trizmus...) | Simptomatski ireverzibilni pulpitis                      |
| Akutni apikalni apsces kod medicinski kompromitiranih pacijenata                                       | Nekroza pulpe  |
| Progresivna infekcija (brzi početak, celulitis, osteomijelitis)  | Akutni apikalni parodontitis                             |
| Perzistentna infekcija koja ne prolazi nakon konvencionalne endodonske terapije                        | Kronični apikalni apsces                                 |
|  | Akutni apikalni apsces bez znakova sustavne zahvaćenosti |

## 6.2. Oralne rane

Pri procjeni rizika od nastanka infekcije i potrebe za antibiotskom terapijom važno je uzeti u obzir opće zdravlje pacijenta (dob, sustavne bolesti, komorbiditeti) kao i tip rane (laceracija, ubodna rana). Rane mogu biti čiste, potencijalno kontaminirane ili kontaminirane (18).

Laceracije kože lica i ubodne rane mogu zahtijevati primjenu topikalnih antibiotika. U slučaju intraoralnih ubodnih rana ili laceracija koje su potencijalno kontaminirane ekstrinzičnim bakterijama, debrisom, stranim tijelom, kao i kod otvorenih fraktura i ozljeda zgloba, trebalo bi ordinirati sustavne antibiotike. Također je potrebno provjeriti profilaksu protiv tetanusa (19).

## 6.3. Traume zuba

Sustavni antibiotici indicirani su kao pomoćna terapija avulzije trajnih sjekutića sa završenim ili nezavršenim razvojem korijena. Antibiotik izbora je doksiciklin dva puta dnevno tijekom sedam dana, ali je potrebno uzeti u obzir djetetovu dob budući da tetraciklini uzrokuju diskoloracije zuba

tijekom razvoja trajne denticije. U djece mlađe od 12 godina alternativa je penicilin V ili amoksicilin.

Luksacijske ozljede u mliječnoj denticiji ne predstavljaju indikaciju za primjenu antibiotika (19).

#### **6.4. Parodontne bolesti**

Primjena sustavnih antibiotika indicirana je u slučajevima kada se nakon provedene konvencionalne mehaničke terapije ipak nastavila destrukcija parodonta. Dakle, sustavna antibiotska terapija, ukoliko je indicirana, služi samo kao dodatak lokalnoj terapiji koja uključuje mehaničko uklanjanje naslaga s površina zuba i mjere oralne higijene (20).

Agresivni oblici parodontnih bolesti često zahtijevaju sustavnu primjenu antibiotika. Antibiotik izbora je amoksicilin u dozi 50 mg/kg na dan i metronidazol 30 mg/kg na dan svakih 8 sati tijekom 7 dana. Za pacijente alergične na penicilin preporučuje se azitromicin (3 dana): 10 mg/kg dnevno ili metronidazol.

Kod parodontitisa povezanih sa sistemskim bolestima (teške kongenitalne neutropenije, Papillon-Lefèvre sindrom, deficijencija adhezije leukocita) u kojima je oslabljen imunološki sustav, indicirana je sustavna antibiotska terapija, najbolje prema nalazu antibiograma. U slučaju teških i perzistentnih infekcija, opravdana je ekstrakcija zahvaćenih zuba.

Gingivitisi uzrokovani plakom, erupcijski gingivitis, pubertalni gingivitis, gingivitis povezan s disanjem na usta te primarni herpetični gingivostomatitis nisu indikacije za primjenu antibiotika (19).

#### **6.5. Bakterijske upale žlijezda slinovnica**

Akutni gnojni sijaloadenitis je bakterijska upala žlijezda slinovnica najčešće uzrokovana stafilokokima i streptokokima. Ova infekcija je rijetka kod djece, a ukoliko se dogodi, najčešće je to u dobi od 3 do 6 godina. Karakterizira ju bolna oteklina zahvaćene žlijezde slinovnice ( najčešće

parotidne žlijezde) s gnojnim iscjetkom iz izvodnog kanala žlijezde, često praćena povišenom tjelesnom temperaturom i malaksalošću (21,22).

Tijekom akutne upale žlijezda slinovnica indicirano je ordinirati antibiotike, a ukoliko se stanje ne poboljša unutar 48 h, potrebno je učiniti inciziju i drenažu. Terapija je empirijska, amoksicilin ili amoksicilin s klavulanskom kiselinom. U slučaju alergije na penicilin, alternativa je klindamicin (19).

## 7. ANTIBIOTSKA PROFILAKSA

Antimikrobna profilaksa podrazumijeva primjenu antibiotika s ciljem prevencije nastanka lokalnih ili udaljenih infekcija (npr. bakterijski endokarditis) (7).

Indicirana je u stanjima u kojima je dokazano djelotvorna, a korist je veća od rizika primjene (4,23).

Profilaktička primjena antibiotika indicirana je kod:

1. Pacijenata sa srčanim stanjima povezanim s najvišim rizikom nastanka infektivnog endokarditisa
2. Pacijenata koji imaju ugrađene shuntove, vaskularne katetere ili medicinske uređaje
3. Imunokompromitiranih pacijenata
4. Pacijenata koji imaju umjetne zglobove (24)

### 7.1. Pacijenti sa srčanim stanjima povezanim s najvišim rizikom nastanka infektivnog endokarditisa

Antibiotska profilaksa infektivnog endokarditisa potrebna je kod pacijenata s najvišim rizikom, a to su pacijenti s:

- umjetnim srčanim zaliscima
- preboljenim infektivnim endokarditisom
- kongenitalnim srčanim greškama
  - nereparirana cijanotična kongenitalna srčana greška, uključujući palijativne shuntove i konduite
  - potpuno reparirana kongenitalna srčana greška s umjetnim materijalom ili uređajem, tijekom prvih 6 mjeseci nakon postavljanja
  - reparirana kongenitalna srčana greška sa zaostalim defektom na mjestu postavljanja umjetnog materijala ili naprave
- transplantiranim srcem s regurgitacijom zbog strukturne abnormalnosti valvule (24,25,26)

Kongenitalne srčane greške su najčešća stanja kod djece u razvijenim i srednje razvijenim zemljama koja zahtijevaju profilaksu infektivnog endokarditisa (27). Profilaksa je, dakle,

indicirana samo za gore navedene oblike kongenitalnih srčanih grešaka, a doze za djecu se određuju prema tjelesnoj težini (24,25).

Tablica 5. (24,26,7)

|  | Antibiotik (jedna doza 30-60 minuta prije zahvata) | Odrasli          | Djeca              |
|--|--|------------------|--------------------|
| Peroralna primjena   | amoksicilin  | 2 g per os       | 50 mg/kg per os    |
| Nemogućnost peroralne primjene                                       | ampicilin ili                                      | 2 g IM ili IV    | 50 mg/kg IM ili IV |
|  | cefazolin ili ceftriakson                          | 1 g IM ili IV    | 50 mg/kg IM ili IV |
| Alergija na peniciline ili ampicilin - peroralna primjena moguća     | cefaleksin ili                                     | 2 g per os       | 50 mg/kg per os    |
|  | klindamicin ili azitromicin ili klaritromicin      | 600 mg per os    | 20 mg/kg per os    |
|  |  | 500 mg per os    | 15 mg/kg per os    |
| Alergija na penicilin ili ampicilin i nemogućnost peroralne primjene | cefazolin ili ceftriakson ili klindamicin          | 1 g IM ili IV    | 50 mg/kg IM ili IV |
|  |  | 600 mg IM ili IV | 20 mg/kg IM ili IV |

Prema AHA smjernicama iz 2021., klindamicin se više ne preporučuje u profilaksi pacijentima alergičnim na peniciline jer izaziva češće i teže nuspojave od ostalih preporučenih antibiotika. Kao alternativa, preporučuje se doksiciklin koji vrlo rijetko dovodi do ozbiljnih reakcija nakon jedne doze (27).

Primjena antibiotika u profilaksi infektivnog endokarditisa preporučuje se za sve zahvate koji uključuju manipulaciju gingivom ili periapikalnim područjem ili perforaciju oralne sluznice (24,25,26).

Prema EAPD, to su sljedeći zahvati (28):



- Ekstrakcije zuba
- Parodontni zahvati uključujući parodontnu kirurgiju, struganje i poliranje korijena, sondiranje
- Postavljanje dentalnih implantata i replantacija avulziranog zuba
- Endodonska instrumentacija preko apeksa ili endodonska kirurgija
- Subgingivno postavljanje antibiotskih vlakana
- Postavljanje ortodontskih prstenova (ali ne i bravica)
- Intraligamentarna anestezija
- Profilaktičko čišćenje zuba ili implantata kod kojih se očekuje krvarenje

Zahvati za koje nije potrebna profilaksa su: rutinska anestezija u neupaljeno tkivo, radiološke snimke, postavljanje ili uklanjanje mobilnih naprava (protetskih ili ortodontskih), prilagodba ortodontskih naprava, ispadanje mliječnih zuba, krvarenje usne ili oralne sluznice uzrokovano traumom (24,27).

U profilaksi je važno antibiotik primijeniti prije zahvata kako bi se postigla dovoljna koncentracija u krvi. Međutim, ukoliko slučajno nije primijenjen prije, može se uzeti do dva sata nakon zahvata. Pacijenti koji su već na antibiotskoj terapiji trebaju uzeti antibiotik iz druge skupine (25,27).

To je važno jer npr. pacijent koji već uzima penicilin u svojoj usnoj šupljini vjerojatno ima *S. viridans* koje su postale relativno rezistentne na beta-laktame (26).

Druga mogućnost je odgoditi tretman za 10 dana nakon što završi antibiotska terapija da bi se uspostavila normalna flora (26,27).

## **7.2. Pacijenti s ugrađenim shuntovima, vaskularnim kateterima ili medicinskim uređajima**

Preporuka AHA je da se antibiotska profilaksa prije dentalnih zahvata za pacijente koji imaju ugrađene nevalvularne uređaje, uključujući vaskularne katetere i kardiovaskularne implantabilne elektroničke uređaje, ne ordinira, točnije preporučuje se konzultacija s djetetovim liječnikom (24).

Prema EAPD, profilaksa može biti potrebna u slučajevima:

- kada je kateter smješten blizu desne strane srca ili postoji duži period ili se koristi za administraciju kemoterapeutika
- prva 2 tjedna nakon postavljanja vaskularnih stentova
- kod djece s arteriovenskim shuntovima (osim peritonejskih) za dijalizu
- kod djece s ventrikuloatrijskim neurokirurškim shuntovima (npr. kod hidrocefalusa) (28)

### **7.3. Imunokompromitirani pacijenti**

Pacijenti slabog imunološkog sustava u opasnosti su od razvoja bakterijemije ili udaljenih infekcija nakon invazivnih dentalnih zahvata. Prema AAPD, sljedeća stanja zahtijevaju razmatranje profilaktične upotrebe antibiotika u konzultaciji s pacijentovim liječnikom (24):

1. Imunosupresija zbog:

- infekcije HIV-om
- teške kombinirane imunodeficijencije
- neutropenije
- kemoterapije
- transplantacije koštane srži ili solidnog organa

2. Zračenje u području glave i vrata

3. Autoimuna bolest (npr. juvenilni artritis, sistemski eritematozni lupus)

4. Anemija srpastih stanica

5. Asplenizam ili splenektomija

6. Dugotrajno uzimanje visokih doza kortikosteroida

7. Nekontrolirani diabetes mellitus

8. Terapija bisfosfonatima

9. Hemodijaliza

EAPD navodi da je antibiotska profilaksa indicirana:

- kada je broj neutrofila ispod 1000/ml
- kod djece na kemoterapiji prije ekstrakcija zuba ili prije dubokog parodontološkog struganja
- za djecu s humoralnom ili T-staničnom imunodeficijencijom koja su pod imunosupresivnom terapijom radi sprječavanja odbacivanja transplantata ili autoimune bolesti
- djeca s HIV-om ili AIDS-om kada je broj neutrofila nizak
- nekontrolirani ili slabo kontrolirani dijabetes (posebice tip 1) prije invazivnih dentalnih zahvata (28)

#### **7.4. Pacijenti s umjetnim zglobovima**

Prema smjernicama ADA i AAPD profilaktička primjena antibiotika kod pacijenata s umjetnim zglobovima, načelno, nije potrebna. Profilaksu treba razmotriti prije invazivnih dentalnih zahvata i to u dogovoru s ortopedskim kirurgom samo ukoliko je pacijent imao komplikacije u vezi sa operacijom zgloba. Stoga je važno imati uvid u pacijentovo opće stanje i povijest bolesti.

EAPD preporučuje antibiotsku profilaksu za pacijente s umjetnim zglobovima ukoliko imaju još nešto od navedenog: kompromitiran imunološki sustav, dijabetes tip 1, prethodnu infekciju zgloba, malnutriciju, hemofiliju ili je operacija zgloba učinjena tijekom posljednje dvije godine (28).

## 8. LOKALNA ANTIBIOTSKA TERAPIJA

U lokalnoj antibiotskoj terapiji primjenjuje se triantibiotska pasta koja se sastoji od ciprofloksacina, metronidazola i minociklina u omjerima 1:1:1. Ova pasta koristi se poglavito u regenerativnim endodontskim postupcima za dezinfekciju i liječenje infekcija eliminirajući mnoge gram-pozitivne i gram-negativne bakterije te anaerobe u korijenskim kanalima (23,29,30).

Triantibiotska pasta postoji na tržištu kao gotov proizvod, ali se može izraditi u ordinaciji neposredno prije primjene na način da se po jedna tableta od svakog antibiotika usitni u jednaku količinu praha i sve zajedno zamiješa s propilen-glikolom ili sterilnom fiziološkom otopinom u pastu (30,31).

Mogućnosti primjene triantibiotske paste su sljedeće :

1. U postupcima regeneracije i revaskularizacije pulpe
2. Kao intrakanalni medikament u liječenju
  - a) periapikalnih lezija
  - b) vanjske resorpcije korijena
  - c) frakture korijena
  - d) mliječnih zuba
3. Kao intrakanalno sredstvo za kontrolu pogoršanja i sprječavanje ponovne infekcije

Neki autori navode moguću primjenu triantibiotske paste kao dodatka gutaperka štapićima ili cementima za punjenje korijenskih kanala, ali to ipak zahtijeva daljnja istraživanja u pogledu toksičnosti, antibakterijskih svojstava i dugoročnih učinaka na bakterijsku rezistenciju (29).

Najčešća nuspojava je diskoloracija zuba koja se povezuje s djelovanjem minociklina pa je u sastavu nekih triantibiotskih pasta minociklin zamijenjen cefaklorom ili amoksicilinom, a moguća je i primjena u obliku dvostruke antibiotske paste bez minociklina. Zabilježene su i alergijske reakcije te se smatra da čak i lokalna antibiotska terapija može pogodovati bakterijskoj rezistenciji (30).

## 9. RASPRAVA

Zbog prekomjerne upotrebe antibiotika, stupanj rezistencije na antibiotike je toliko velik da su neke vrste bakterija otporne na cijeli raspon trenutno dostupnih antibiotika. Osim toga, neracionalna primjena antibiotika u dječjoj populaciji povećava rizik i od drugih komplikacija kao što su povećan rizik nastanka karijesa, pa i dijabetesa u djece zbog oblika tih lijekova koji sadrže šećer. Smatra se da izloženost antibioticima u ranoj dječjoj dobi mijenja crijevnu mikrofloru s dugoročnim štetnim posljedicama poput pretilosti i superinfekcija Candidom (19).

Antibiotici se najčešće propisuju uz endodonske, oralnokirurške i parodontološke zahvate (32).

Prema pilot-studiji o primjeni antibiotika tijekom endodontskog liječenja u Republici Hrvatskoj, objavljenoj 2020. godine u kojoj su ispitana 83 doktora dentalne medicine, čak 43.4 % njih navelo je da rijetko propisuje antibiotike, 38.6 % vrlo rijetko, dok je samo 8.4 % navelo da ih propisuje često. Najčešće je propisivan amoksicilin s klavulanskom kiselinom (Klavocin, Augmentin), zatim klindamicin pa metronidazol, a najrjeđe amoksicilin i penicilin općenito. Ono što zabrinjava jest zaključak da su mnogi ordinirali antibiotike u liječenju stanja odontogenog podrijetla u kojima to uopće nije potrebno kao što su npr. lokalizirani akutni apikalni parodontitis bez otekline (51.2 %), zub s fistulom (16.9 %) te ireverzibilni pulpitis (6 %). Prema ovoj studiji, 54,4 % doktora dentalne medicine ne propisuje antibiotike bez provedenog lokalnog zahvata na zubu uzročniku, njih 36,9 % vrlo rijetko, a 8,7 % rijetko propisuje antibiotik bez zahvata na zubu (33).

Prema starijem istraživanju (Brajdić i Macan) iz 2004. godine, čak 53% slučajeva akutne odontogene upale doktori dentalne medicine uputili su na Klinički zavod za oralnu kirurgiju bez ikakve lokalne terapije, samo uz ordiniranje antibiotika. U samo 18% slučajeva učinjena je trepanacija zuba uz sustavnu antibiotsku terapiju (34).

Neka istraživanja su pokazala da je nekritično propisivanje antibiotika u dječjoj populaciji najčešće vezano za odontogene upale i upale uha (32).

U dječjoj dentalnoj medicini dodatnu poteškoću stvaraju zabrinuti roditelji koji iz neznanja vrše pritisak da se djetetu ordinira antibiotik, ali i oni koji ne razumijevajući dijagnozu ne vode računa o redovnom uzimanju propisanog antibiotika. Neki od načina kako doktori dentalne medicine

mogu doprinijeti smanjenju razvoja bakterijske rezistencije jesu propisivanje antibiotika tijekom najkraćeg učinkovitog perioda te davanje prednosti antibioticima užeg spektra kad god je to moguće (19).

## 10. ZAKLJUČAK

Antibiotici su lijekovi koji ubijaju bakterije ili im inhibiraju rast i razmnožavanje. Njihovo otkriće predstavlja jedno od najvećih dostignuća u povijesti medicine te mnoge bolesti postaju izlječive zahvaljujući njima. Njihova neracionalna primjena s vremenom je dovela do povećane rezistencije bakterija na postojeće antibiotike i oportunističkih infekcija kod pacijenata. Stoga je i velika odgovornost na liječnicima dentalne medicine koji, kao stručnjaci koji se u svakodnevnoj praksi susreću s različitim patološkim stanjima, moraju biti spremni procijeniti u kojim je situacijama opravdana primjena antibiotika. U tome im pomažu smjernice različitih svjetskih i europskih udruženja koje se s godinama mijenjaju i ponekad se međusobno razlikuju, ali srž svega je da se prema temeljnim znanstvenim činjenicama i novim saznanjima struke, uz obveznu subjektivnu i objektivnu procjenu općeg zdravlja pacijenta, antibiotik primijeni samo onda kada korist njegove primjene nadilazi moguće rizike razvoja nuspojava, oportunističkih infekcija i bakterijske otpornosti.

Specifičnost antibiotske terapije u dječjoj dentalnoj medicini jest u tome da se radi o osjetljivoj skupini pacijenata koja se po svojim tjelesnim karakteristikama, farmakokinetici i farmakodinamici razlikuje od odraslih i zahtijeva veći oprez glede odabira vrste i doze antibiotika. Doze za djecu, ukoliko nije navedeno u uputama proizvođača lijeka, izračunavaju se prema kilogramu tjelesne mase, s tim da dječja doza nikako ne smije biti veća nego doza za odrasle.

## 11. LITERATURA

1. Kalenić S. i sur. Medicinska mikrobiologija. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
2. Hutchings MI, Truman AW, Wilkinson B. Antibiotics: past, present and future. *Curr Opin Microbiol.* 2019 Oct;51:72-80.
3. Mohr KI. History of Antibiotics Research. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2016;398:237-272.
4. Katzung BG. Temeljna i klinička farmakologija. 14th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
5. Bagatin J. Racionalna primjena antibiotika. *Medicus 2000.* Vol. 9. No2, 221 – 223.
6. Linčir I. i sur. Farmakologija za stomatologe. 3rd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
7. Lepur D. Liječenje i profilaksa infektivnih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
8. American Academy of Pediatric Dentistry. Useful medications for oral conditions. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry.* Available from [https://www.aapd.org/globalassets/media/policies\\_guidelines/r\\_usefulmeds.pdf](https://www.aapd.org/globalassets/media/policies_guidelines/r_usefulmeds.pdf)
9. Caviglia I., Techera A., García G. Antimicrobial therapies for odontogenic infections in children and adolescents. Literature review and clinical recommendations. *J Oral Res* 2014; 3(1): 50-56.
10. Halmed [Internet] Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode. Available from <https://halmed.hr//upl/lijekovi/SPC/Augmentin-SPC.pdf>
11. Rang H.P., Dale M.M., Ritter J.M., Moore PK. Farmakologija 5th ed. Zagreb: Golden marketing – Tehnička knjiga; 2006.
12. Francetić I., Vitezić D. Klinička farmakologija 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.
13. Francetić I. i sur. Farmakoterapijski priručnik 7th ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
14. Lukšić I. i sur. Maksilofacijalna kirurgija. Zagreb: Naklada Ljevak d.o.o.; 2019.
15. Žorat N., Kuna T. Odontogena upala. *Sonda.* 2013; 14(26): 52-7.
16. Oberoi SS, Dhingra C, Sharma G, Sardana D. Antibiotics in dental practice: how justified are we. *Int Dent J.* 2015 Feb;65(1): 4-10.
17. Hrvatsko endodontsko društvo (HED) 2018. Premedikacija i indikacije za uporabu antibiotika.
18. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of antibiotic therapy for pediatric dental patients. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry.* Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020:443-6.



19. Goel D, Goel GK, Chaudhary S, Jain D. Antibiotic prescriptions in pediatric dentistry: A review. *J Family Med Prim Care*. 2020 Feb 28;9(2): 473-480.
20. Aurer A, Puhar I. Sustavna antibiotska terapija u parodontologiji. *Sonda*. 2008/09;9(16):39-41.
21. Jovičić O. Bakterijske infekcije In: Jurić H, editor. *Dječja dentalna medicina*. Zagreb: Naklada Slap; 2015. 328.
22. Vučićević Boras V. *Priručnik/atlas oralnih bolesti* 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2019.
23. Segura-Egea JJ, Gould K, Şen BH, Jonasson P, Cotti E, Mazzoni A, Sunay H, Tjäderhane L, Dummer PMH. European Society of Endodontology position statement: the use of antibiotics in endodontics. *Int Endod J*. 2018 Jan;51(1): 20-25.
24. American Academy of Pediatric Dentistry. Antibiotic prophylaxis for dental patients at risk for infection. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry*. Chicago, Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; 2020: 447-52.
25. American Dental Association. Antibiotic Prophylaxis Prior to Dental Procedures [Internet] Oral Health Topics [updated 2021 Aug 23; cited 2021 Aug 24] Available from <https://www.ada.org/en/member-center/oral-health-topics/antibiotic-prophylaxis#>
26. American Association of Endodontists. Antibiotic Prophylaxis 2017 Update. AAE Quick Reference Guide [Internet] [cited 2021 Aug 24]. Available from [https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/aae\\_antibiotic-prophylaxis-2017update.pdf](https://www.aae.org/specialty/wp-content/uploads/sites/2/2017/06/aae_antibiotic-prophylaxis-2017update.pdf)
27. Prevention of Viridans Group Streptococcal Infective Endocarditis A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e963-e978 [Internet] [cited 2021 Aug 24] Available from <https://www.ahajournals.org/doi/pdf/10.1161/CIR.0000000000000969>
28. Alaluusua S, Veerkamp J, Declerck D. Policy document for the use of antibiotics in paediatric dentistry. *European Academy of Paediatric Dentistry*. Dublin, 2002.
29. Parhizkar A, Nojehdehian H, Asgary S. Triple antibiotic paste: momentous roles and applications in endodontics: a review. *Restor Dent Endod*. 2018 Jun 20;43(3):e28.
30. Pavlović T., Pavelić B. Primjena triantibiotske paste u liječenju periapikalnih upala. *Sonda* 2018; 19 (36), 29-34.
31. Pavelić B., Jurić H. Liječenje bolesti pulpe mladih trajnih zubi. In: Jurić H, editor. *Dječja dentalna medicina*. Zagreb: Naklada Slap; 2015. 254.

32. Rupić I., Čuković-Bagić I. Primjena antibiotika u dječjoj stomatologiji. *Sonda* 2013;14 (25), 64-7.
33. Sović J., Šegović S., Tomašić I., Pavelić B. et al. Primjena antibiotika tijekom endodontskog liječenja u Republici Hrvatskoj: pilot-studija. *Acta stomatol Croat.* 2020;54(3): 314-321.
34. Brajdić D., Macan D. Liječenje akutne odontogene upale u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. *Acta stomatol Croat.* 2004. 38 (4), 291-291.

## 12. ŽIVOTOPIS

Ivana Antunović rođena je 10.08.1994. godine u Mostaru. Nakon završene opće gimnazije, 2014. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija pohađala je razne kongrese od kojih su najznačajniji Simpozij studenata dentalne medicine i Međunarodni kongres „Hrvatski dani dječje stomatologije 2018.“. Također je asistirala u privatnoj stomatološkoj ordinaciji i radila kao promotor proizvoda za oralnu higijenu, *Parodontax* i *Sensodyne*.