

# Antibiotici u dentalnoj medicini

---

Senjić, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2023

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:127:475776>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-01**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Katarina Senjić

# **ANTIBIOTICI U DENTALNOJ MEDICINI**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2023.

Rad je ostvaren na Zavodu za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: doc. dr. sc. Marko Granić, Zavod za oralnu kirurgiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Krasanka Kakaš, prof.

Lektor engleskog jezika: Goranka Šimić, prof.

Rad sadrži: 45 stranica

3 tablice

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 izvorni su 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 svom mentoru doc. dr. sc. Marku Graniću na pomoći pri pisanju ovoga diplomskog rada.*

*Najveća hvala mojoj obitelji i svima koji su vjerovali i uvijek bili uz mene.*

## ANTIBIOTICI U DENTALNOJ MEDICINI

### Sažetak

Propisivanje antibiotske terapije u dentalnoj medicini svakodnevna je praksa. Doktori dentalne medicine propisuju antibiotike u profilaktičke i terapijske svrhe. Indikacije za primjenu antibiotika u dentalnoj medicini ograničene su i strogo specifične. Upotreba antibiotika u najvećem je broju slučajeva empirijska, a temeljena je na brojnim kliničkim istraživanjima koja su definirala najčešće uzročnike odontogene upale. Na temelju toga odabire se lijek za koji se pretpostavlja da će najvjerojatnije djelovati na uzročnika infekcije, a to su većinom antibiotici širokog spektra. Među najčešće propisivanim antibioticima jesu amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom i metronidazol, a kod pacijenata preosjetljivih na penicilin, klindamicin.

Iracionalna upotreba antibiotika za posljedicu ima veće troškove liječenja, veću učestalost neželjenih reakcija i veliki problem današnjice, antimikrobnu rezistenciju. Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) antimikrobnu rezistenciju smatra jednom od najvećih prijetnji javnome zdravstvu. Iako je antimikrobna rezistencija neizbježna i prirodna pojava, znatno se ubrzava zlouporabom antibiotika, a prepoznavanje pravih indikacija i primjena odgovarajućeg lijeka u odgovarajućoj dozi znatno usporava njezin nastanak.

Doktori dentalne medicine moraju poznavati osnovna načela antimikrobne terapije te izbjegavati zlouporabu antibiotika kako bi se održala učinkovitost trenutno dostupnih lijekova, a razborito propisivanje lijekova jedino će usporiti nastanak antimikrobne rezistencije.

**Ključne riječi:** antibiotici, amoksicilin, amoksicilin s klavulanskom kiselinom, metronidazol, klindamicin, antimikrobna rezistencija

## ANTIBIOTICS IN DENTISTRY

### Summary

Prescribing antibiotic therapy in dental medicine is an everyday occurrence. Doctors of dental medicine prescribe antibiotics for prophylactic and therapeutic purposes. Indications for the use of antibiotics in dental medicine are limited and strictly specific. The use of antibiotics in the majority of cases is empirical, and is based on numerous clinical studies that defined the most common causes of odontogenic inflammation. Based on this, the medicine that is assumed to be most effective against the cause of the infection is selected, and these are mostly broad-spectrum antibiotics. Among the most commonly prescribed antibiotics are amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid and metronidazole, and in patients hypersensitive to penicillin, clindamycin.

Irrational use of antibiotics results in higher treatment costs, higher frequency of unwanted reactions and a major problem today, antimicrobial resistance. The World Health Organization (WHO) considers antimicrobial resistance to be one of the greatest threats to public health. Although antimicrobial resistance is an inevitable and natural phenomenon, it is considerably accelerated by the misuse of antibiotics, and recognizing the right indications and applying the appropriate medicine in the appropriate dose slows down its development significantly.

Doctors of dental medicine must know the basic principles of antimicrobial therapy and avoid the misuse of antibiotics in order to maintain the effectiveness of currently available medicines, because only judicious prescribing of drugs will slow down the emergence of antimicrobial resistance.

**Keywords:** antibiotics, amoxicillin, amoxicillin with clavulanic acid, metronidazole, clindamycin, antimicrobial resistance

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. MEHANIZAM DJELOVANJA ANTIBIOTIKA .....	3
2.1. Djelovanje na staničnu stijenku .....	4
2.2. Djelovanje na staničnu membranu .....	4
2.3. Inhibicija sinteze proteina.....	5
2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina.....	5
3. VRSTE ANTIBIOTSKE TERAPIJE .....	6
3.1. Empirijska.....	7
3.2. Etiološka .....	7
3.3. Profilaktička.....	7
4. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA .....	8
5. ANTIBIOTICI U DENTALNOJ MEDICINI.....	12
5.1 Beta-laktamski antibiotici.....	13
5.1.1. Penicilini.....	13
5.1.2. Cefalosporini .....	16
5.1.3. Inhibitori beta-laktamaza.....	17
5.2. Aminoglikozidi.....	18
5.3. Tetraciklini.....	19
5.4. Makrolidi .....	20
5.4.1. Eritromicin .....	20
5.4.3. Klaritromicin.....	21
5.5. Makrolidima slični antibiotici .....	21
5.5.1. Klindamicin.....	22
5.6. Metronidazol.....	22
5.7. Vankomicin .....	23
6. INDIKACIJE ZA ANTIBIOTSKU TERAPIJU.....	24
6.1. Odontogena upala .....	25
6.2. Antibiotška profilaksa.....	25
6.2.1. Antimikrobna profilaksa bakterijskog endokarditisa.....	25
6.2.2. Antimikrobna profilaksa kod pacijenata s umjetnim zglobovima .....	26
6.2.3. Antimikrobna profilaksa kod rizičnih pacijenata.....	27
6.3. Antibiotici u parodontologiji .....	28
6.4. Replantacija avulziranog zuba.....	28

6.5. Perikoronitis.....	29
6.6. Antibiotici u pedodonciji .....	29
7. RASPRAVA .....	31
8. ZAKLJUČAK .....	33
9. LITERATURA .....	35
10. ŽIVOTOPIS.....	44



## Popis skraćenica

ACC – Američki kardiološki koledž (eng. *American College of Cardiology*)

ADA – Američka stomatološka udruga (eng. *American Dental Association*)

AHA – Američka udruga za srce (eng. *American Heart Association*)

AMR – antimikrobna rezistencija

DNA – deoksiribonukleinska kiselina

*E. coli* – *Escherichia coli*

GI – gastrointestinalni

*H. influenzae* – *Haemophilus influenzae*

IE – infektivni endokarditis

i. m. – intramuskularno

i. v. – intravenski

MRSA – meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

PBP – proteini na koje se veže penicilin (eng. *Penicillin Binding Proteins*)

*S. aureus* – *Staphylococcus aureus*



Antibiotici su antimikrobni lijekovi koji su promijenili svijet medicine. Obilježje antibiotika je selektivna toksičnost za pojedine bakterije, dok su netoksični ili slabo toksični za organizam čovjeka. Mogu se dobiti prirodnim putem ili sintetički. U današnje se vrijeme prirodni antibiotici uglavnom dorađuju i modificiraju u laboratoriju. Opći naziv za ovu skupinu lijekova je „antibakterijski kemoterapeutici”, a u svakodnevnom govoru zovemo ih „antibiotici” (1).

Prije pojave antibiotika bolesti poput upale pluća, tuberkuloze i meningitisa teško su se liječile i imale su visoku stopu smrtnosti (2). 1909. godine njemački znanstvenik Paul Ehrlich predstavio je Salvarsan, lijek na bazi arsena, koji je djelovao protiv uzročnika sifilisa, *Treponema pallidum*, što je postavilo temelje za daljnji razvoj antimikrobnih lijekova (3). Prekretnica je bila 1928. godina kada je Alexander Fleming slučajno otkrio penicilin. Proučavana kultura stafilokoka ostala je nepokrivena te se onda kontaminirala gljivicom *Penicillium notatum*. Fleming je uočio da je gljivica stvorila zonu bez bakterija gdje god da je rasla sa sprječavanjem rasta stafilokoka, čak i u jako niskim koncentracijama (4). Budući da je penicilin bio djelotvoran protiv stafilokoka i streptokoka, koji su bili uzročnici najvećeg broja infekcija, njegovo je otkriće smatrano modernim čudom (5).

Primjena antibiotika sastavni je dio dentalne medicine i treba se ograničiti samo na indikacije koje su znanstveno dokazane kako bi se smanjila cijena liječenja i potencijalni neželjeni učinci. Antimikrobna rezistencija (AMR) postala je globalni problem kao posljedica prekomjerne i nepravilne primjene antibiotika (6). Procjene govore da od posljedica antibiotske rezistencije svake godine život izgubi 700 000 ljudi u svijetu (7). Brojna istraživanja navode kako mnogi ljudi smatraju da su antibiotici djelotvorni protiv virusnih infekcija kao što su prehlada i gripa (8). Primjena antibiotika u slučajevima kada oni nisu indicirani, tipičan je primjer njihove zlouporabe (9). U zemljama u razvoju kao što su Indija i Vijetnam antibiotici su dostupni bez recepta, što omogućuje njihovu pretjeranu upotrebu s visokim postotkom stvaranja rezistencija (9, 10).

Svrha je ovoga rada opisati antibiotike koji se primjenjuju u dentalnoj medicini, indikacije i kontraindikacije za njihovu primjenu te opasnosti njihove nepravilne upotrebe.

## **2. MEHANIZAM DJELOVANJA ANTIBIOTIKA**

Antibiotici se dijele na bakteriostatike i baktericide. Granica između njih nije oštra jer su neki antibiotici u manjim koncentracijama bakteriostatici, a u većim baktericidi (11). Bakteriostatskičko djelovanje imaju oni antibiotici koji zaustavljaju rast i razmnožavanje bakterija. Kada antibiotik izravno uništi bakteriju, takvo se djelovanje naziva baktericidnim (1).

Za liječenje većine bakterijskih infekcija preporučuje se koristiti baktericidne antibiotike. Oni su pokazali brže mikrobiološko djelovanje s manjom šansom za nastanak AMR (12). Ukoliko su obrambene snage domaćina aktivne, učinak bakteriostatskih antibiotika bit će zadovoljavajući. Nasuprot tome, kod imunokompromitiranih pacijenata preporučljivo je primijeniti baktericidni antibiotik (13).

Prema mjestu djelovanja antibiotici mogu djelovati na staničnu stijenk, citoplazmatsku membranu, sintezu proteina i sintezu nukleinskih kiselina (1).

### **2.1. Djelovanje na staničnu stijenk**

Stanična stijenk daje bakteriji oblik i štiti je od lize kada je bakterija u hipotoničnoj sredini. Bez stanične stijenke bakterija je nezaštićena te su antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke često baktericidni. Stanična stijenk bakterija sastoji se od peptidoglikana, polimera sastavljenog od acetilglukozamina i N-acetilmuraminske kiseline (12). Antibiotici koji djeluju na staničnu stijenk bakterije djeluju na sintezu prekursora peptidoglikana ili na sastavljanje prekursora u staničnoj stijenci i formiranje peptidoglikanskog sloja. Budući da ljudske stanice nemaju peptidoglikan, ova skupina antibiotika djeluje samo na bakterije te posjeduje veliku selektivnu toksičnost (1). Antibiotici koji inhibiraju sintezu stanične stijenke djelotvorniji su protiv bakterija koje se brzo dijele nego protiv bakterija koje su u fazi mirovanja jer se sinteza stanične stijenke odvija tijekom replikacije bakterija (12).

Glavni predstavnici ove skupine su beta-laktami i glikopeptidi (1).

### **2.2. Djelovanje na staničnu membranu**

Citoplazma bakterija okružena je citoplazmatskom membranom koja je selektivno propusna. Ona vrši aktivni transport i kontrolira unutarnji sastav bakterijske stanice (14). Antibiotici iz ove skupine djeluju izravno na staničnu membranu tako što mijenjaju njezinu funkciju i strukturu, čime ona postaje neselektivno propusna čime se gube vitalni metaboliti stanice (11). Dolazi do gubitka makromolekula i iona iz bakterijske stanice što uzrokuje njezino oštećenje

ili smrt (14). Nažalost, antibiotici koji djeluju na staničnu membranu nemaju svojstvo selektivne toksičnosti zbog sličnosti membrane bakterija i membrane sisavaca pa su jednako toksični za bakterijske i ljudske stanice (15).

Ovoj skupini pripadaju antibakterijski lijekovi polimiksini te antimikotici nistatin i amfotericin B (11).

### **2.3. Inhibicija sinteze proteina**

Inhibicija sinteze proteina mehanizam je djelovanja većine antibiotika (1). Mehanizam selektivne toksičnosti temelji se na razlici u strukturi i funkciji ribosoma bakterija (prokariota) i ribosoma eukariota. Ribosomi prokariota sastoje se od 30S i 50S podjedinice, dok se ribosomi eukariota sastoje od 40S i 60S podjedinice. Ovi antibiotici smatraju se bakteriostaticima jer dovode do inhibicije bakterijske stanice, a ne do njezine smrti (15).

Glavni predstavnici ove skupine antibiotika jesu aminoglikozidi i tetraciklini, koji se vežu na 30S podjedinicu te makrolidi, klindamicin i kloramfenikol, koji se vežu za 50S podjedinicu ribosoma (12).

### **2.4. Inhibicija sinteze nukleinskih kiselina**

Budući da antibiotici mogu inhibirati različite stadije sinteze nukleinskih kiselina, pripadnike ove skupine dijelimo na inhibitore sinteze purinskih i pirimidinskih nukleotida, inhibitore replikacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i inhibitore transkripcije. Uz to, određeni antimikrobni lijekovi izravno uništavaju nukleinske kiseline kao što su nitrofurani i nitroimidazoli. Sulfonamidi su inhibitori sinteze purinskih i pirimidinskih nukleotida, koji svoj učinak postižu inhibicijom sinteze folne kiseline (16). Inhibitori replikacije DNA, kinoloni i fluorokinoloni, trenutno su jedni od najzastupljenijih antimikrobnih lijekova zbog svojih farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava, odnosno svojega spektra djelovanja (17). U inhibitore transkripcije spadaju rifamicini, koji su prirodan proizvod *Streptomyces spp.*, a vrlo su važni za liječenje mikobakterijskih infekcija, uključujući tuberkulozu i lepru (16). Vežu se na beta podjedinicu RNA-polimeraze i tako sprječavaju početak transkripcije (18).

Većina antibiotika ove grupe nema kliničku primjenu jer ne pokazuju svojstvo selektivne toksičnosti, odnosno ne razlikuju sintezu nukleinske kiseline domaćina i bakterije, osim rifamicina, kinolona i nitroimidazola (15).

### **3. VRSTE ANTIBIOTSKE TERAPIJE**

### **3.1. Empirijska**

S empirijskom terapijom počinje se u slučaju infekcija kod kojih točan uzročnik nije dokazan, a temeljena je na brojnim kliničkim istraživanjima koja su definirala najčešće uzročnike odontogene upale. Na temelju toga odabire se lijek za koji se pretpostavlja da će najvjerojatnije djelovati na uzročnika upale. Preporuka je empirijsku terapiju početi antibiotikom širokog spektra, najčešće antibiotikom penicilinske skupine, te terapiju nastaviti ako je odgovor dobar (19).

### **3.2. Etiološka**

Ciljana ili etiološka terapija podrazumijeva identifikaciju točnog uzročnika te antibiogram koji govori koji antibiotik najbolje primijeniti, a primjenjuje se kada nema dobrog odgovora na empirijsku terapiju. Odabrani lijek mora biti uskog spektra, dokazanog učinka na izoliranog uzročnika, niske toksičnosti i prihvatljive cijene (19). Etiološka terapija može smanjiti vjerojatnost antimikrobne rezistencije, poboljšati ishod liječenja i smanjiti moguće nuspojave (20).

### **3.3. Profilaktička**

Profilaktička terapija podrazumijeva primjenu antibiotika kako bi se spriječila infekcija koja još nije nastala. Namijenjena je pacijentima koji imaju visok rizik za nastanak infekcije, na primjer pacijenti na imunosupresivnoj terapiji i pacijenti s rizikom nastanka bakterijskog endokarditisa. Prijeoperacijska profilaksa podrazumijeva primjenu jedne doze antibiotika neposredno prije samog zahvata. Usmjerena je na više uzročnika, a učinkovita je kroz kraće vrijeme dok traje prolazna bakterijemija uzrokovana kirurškim zahvatom u usnoj šupljini (19).



#### **4. ANTIMIKROBNA REZISTENCIJA**

Doktori dentalne medicine često u svojoj praksi propisuju antibiotike, iako su indikacije u dentalnoj medicini ograničene i specifične. Često se događa da se antibiotici propisuju kada nema prave indikacije. Takvo iracionalno korištenje antibiotika povećava troškove liječenja i šanse za neželjene reakcije te pridonosi nastanku AMR (21).

AMR je otpornost mikroorganizama na antimikrobne lijekove, a najvažnija je otpornost bakterija na antibiotike. AMR je prirodan proces prilagodbe mikroorganizama na uvjete okoliša koji se znatno ubrzava nepravilnom primjenom antibiotika (22). Ubrzo nakon otkrića antibiotika postalo je jasno da bakterije mogu postati otporne na njih. U početku se to rješavalo stalnim otkrićem novih antibiotika, što se posljednjih godina znatno smanjilo, a broj bakterija koje razvijaju rezistenciju u stalnom je porastu (23). Rezistencija na antibiotike može biti primarna (urođena) te sekundarna (stečena).

Primarna rezistencija znači da bakterija nema ciljno mjesto na koje primijenjeni antibiotik djeluje. Npr., bakterije koje nemaju staničnu stijenku primarno su rezistentne na antibiotike koji inhibiraju sintezu stanične stijenke. Uz to, bakterije u određenim stadijima svojega razvoja mogu biti rezistentne, dok u drugim stadijima mogu biti osjetljive na antibiotike, što je takozvana fenotipska rezistencija (npr. bakterije u stadiju mirovanja otporne su na antibiotike koji inhibiraju sintezu stanične stijenke) (1, 23).

Sekundarna rezistencija stečena je rezistencija na antibiotike, a nastaje mutacijom bakterijskog genoma što stvara gen rezistencije ili nastaje horizontalnim prijenosom gena rezistencije (13). Bakterije mogu spontano mutirati i postati otporne na antibiotik. Ako su u to vrijeme pod utjecajem antibiotika, osjetljive bakterije bit će uništene, dok će se rezistentne nastaviti dijeliti i postati glavni soj. Mehanizmi sekundarne rezistencije su (1, 14, 24):

- 1. Promjena ciljnog mjesta djelovanja antibiotika** – npr., proteini na koje se veže penicilin (PBP) membranski su proteini koji su uključeni u biosintezu peptidoglikana, glavne komponente staničnog zida bakterija. Ako dođe do promjena na PBP molekulama, bit će onemogućeno vezanje beta-laktamskih antibiotika za navedeno ciljno mjesto.
- 2. Stvaranje enzima koji modificiraju ili razgrađuju antibiotik** – npr., stafilokoki koji su otporni na penicilin G proizvode enzim beta-laktamazu koja razara beta-laktamski prsten te na taj način izostaje njihov antibakterijski učinak.

3. **Smanjenje propusnosti stanične stijenke promjenom porina** – npr., promjene u strukturi porina vanjske membrane bakterija mogu smanjiti propusnost za beta-laktamske antibiotike.
4. **Pojačano izbacivanje antibiotika iz stanice (efluks)** može uzrokovati rezistenciju na različite skupine antibiotika te zahtijeva utrošak energije.

Konjugacija bakterija glavni je način horizontalnog prijenosa gena kod kojeg se plazmidi s jedne na drugu bakteriju prenose izravnim kontaktom (25). Plazmidi su kružni ili linearni izvankromosomski genetički elementi (26). Fizički su odvojeni od kromosomske DNA i repliciraju se neovisno o njoj, a nose gene koji kodiraju proteine odgovorne za rezistenciju na antibiotike. Ti faktori nazivaju se faktori rezistencije (12). Drugi mehanizam horizontalnog prijenosa gena jest transformacija, odnosno ugradnja strane, slobodne DNA iz okoliša u DNA primatelja. Posljednji mehanizam horizontalnog prijenosa gena je transdukcija – prijenos genetičkog materijala između bakterija putem virusa bakteriofaga (27).

Prema Niedermannu, četiri ključna faktora koja uzrokuju AMR jesu prekomjerna primjena antibiotika, nepravilna primjena antibiotika širokog spektra, nepravilno doziranje i nepridržavanje uputa (28). Antibiotici širokog spektra korisni su za inicijalnu empirijsku terapiju jer pokrivaju veći spektar patogena, a kada se dobiju rezultati antibiograma, trebaju biti zamijenjeni antibioticima užeg spektra. Antibiotici širokog spektra češće dovode do selekcije rezistentnih bakterija i neki od njih, npr. kinoloni i cefalosporini treće generacije, nadražuju gastrointestinalni (GI) sustav i uzrokuju dijareju. Preporuka je kad god je moguće koristiti antibiotike uskoga spektra jer su šanse za nastanak rezistencije manje, a manja je i povezanost s *Clostridium difficile* (*C. difficile*), odnosno pseudomembranoznim kolitisom kao pratećom nuspojavom (29).

„Antibiotici ovisni o vremenu” postižu najbolji učinak kada su prisutni u terapijskim dozama tijekom određenog vremenskog razdoblja, odnosno njihova terapijska razina mora se održati duže vrijeme kako bi postigli najbolji mogući učinak. Povišenjem njihove koncentracije učinkovitost se ne povećava. Primjer su penicilinski antibiotici. Bolji učinak postiže se povećanjem učestalosti uzimanja, a ne povećanjem njihove doze.

„Antibiotici ovisni o koncentraciji” povećanjem koncentracije ubrzavaju uništenje bakterija te je moguće da jedna visoka doza antibiotika bude dovoljna da se postigne učinak, npr. metronidazol (30). Ne postoje jasna istraživanja koja govore o najboljim dozama i učestalosti davanja antibiotika u dentalnoj medicini, no posljednjih godina preporuka je dati veće doze

antibiotika tijekom kraćeg vremena (31) kako bi se smanjila mogućnost nastanka rezistentnih sojeva bakterija koji obično nastaju primjenom manjih doza tijekom dužeg vremenskog razdoblja. Temeljna načela antibiotske terapije jesu opravdana indikacija, odabir adekvatnog antibiotika koji je djelotvoran na uzročnika infekcija, primjena adekvatne doze te odgovarajuće trajanje terapije (32). Poštovanjem tih načela znatno se može pridonijeti smanjenu razvoja AMR koja je postala globalni javnozdravstveni problem.

Primjeri nepravilne primjene antibiotika su: (20)

1. Propisivanje antibiotika bez dokaza bakterijske infekcije
2. Dugotrajno empirijsko antimikrobno liječenje bez dokaza infekcije
3. Primjena antibiotika kod pozitivne kulture bakterija bez simptoma bolesti – pacijenti mogu biti kolonizirani bez simptoma infekcije
4. Daljnja primjena antibiotika širokog spektra iako je uzročnik identificiran
5. Nepotrebna dugotrajna profilaktička terapija.

Doktori dentalne medicine moraju biti svjesni osnovnih načela antimikrobne terapije (33) te potrebe za smanjenjem zlouporabe antibiotika kako bi se održala učinkovitost trenutno dostupnih lijekova (34–37), a razborito propisivanje lijekova jedino će usporiti nastanak AMR.

## **5. ANTIBIOTICI U DENTALNOJ MEDICINI**

## 5.1 Beta-laktamski antibiotici

Beta-laktami glavni su antibiotici za prevenciju i liječenje infekcija glave i vrata zbog svoje učinkovitosti i relativne sigurnosti (38). Zajednički im je beta-laktamski prsten koji se sastoji od tri ugljikova i jednog dušikovog atoma, a sam je prsten vrlo reaktivan (39).

Baktericidi su te se kovalentno vežu za PBP, enzime zadužene za ukriženo vezanje peptidoglikana gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija (40). Vezanjem antibiotika za PBP dolazi do inhibicije sinteze peptidoglikana i smrti bakterija. Poremećena sinteza stanične stijenke onemogućuje da bakterija održava osmotski gradijent između stanice i okoline pri čemu ona bubri i puca (1). Beta-laktamaza, koju sintetiziraju pojedine bakterije, razara beta-laktamski prsten i neutralizira antibiotik (41). Upravo je beta-laktamaza razlog otpornosti bakterija na antibiotike beta-laktamske skupine. Pojedine bakterije luče penicilinaze koje uništavaju samo penicilin, dok druge mijenjaju propusnost stanične stijenke za penicilin mijenjajući PBP (42).

U beta-laktamske antibiotike spadaju penicilini, cefalosporini, karbapenemi, monobaktami te kombinirani lijekovi s inhibitorima beta-laktamaze (43).

### 5.1.1. Penicilini

Penicilini su beta-laktamski antibiotici koji se razlikuju po spektru djelovanja (44). Sastoje se od tiazolidinskog i beta-laktamskog prstena na koji je vezan postranični lanac (-R) koji određuje antibakterijska i farmakokinetička svojstva različitih vrsta penicilina (13).

**Tablica 1.** Klasifikacija penicilina i glavni predstavnici (1).

PENICILINI	PREDSTAVNICI
<b>1. Prirodni penicilini</b>	Penicilin G (benzil-penicilin) Penicilin V (fenoksimetilpenicilin)
<b>2. Semisintetički penicilini otporni na beta-laktamazu</b>	Meticilin Kloksacilin Flukloksacilin Oksacilin Nafcilin
<b>3. Penicilini proširenog spektra:</b>	
Aminopenicilini	Ampicilin Amoksicilin

Karboksipenicilini	Karfenicilin Karbenicilin
Ureidopenicilini	Piperacilin Azlocilin Mezlocilin
<b>4. Kombinacija beta-laktama i inhibitora beta-laktamaze</b>	Amoksicilin/klavulanska kiselina Ampicilin/sulbaktam Piperacilin/tazobaktam

Za terapiju odontogene infekcije obično se primjenjuju penicilin V, amoksicilin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom. Istraživanja pokazuju njihovu podjednaku učinkovitost u terapiji (31). Penicilin je zlatni standard za terapiju odontogene infekcije zbog odgovarajućeg antimikrobnog djelovanja, niske cijene te male učestalosti nuspojava (31, 45).

Penicilin G i penicilin V glavni su predstavnici prirodnih penicilina. Penicilin G proizvodi se izravno fermentacijom *Penicillium crysogenum*, a penicilin V njegov je derivat i zbog sličnosti u spektru djelovanja smatra se prirodnim penicilinom. Prirodni penicilini djeluju protiv gram-pozitivnih koka koji ne proizvode beta-laktamazu: streptokoke grupe A, *Streptococcus pneumoniae*, viridans streptokoke i anaerobne streptokoke (1). *Enterococcus sp.* najosjetljiviji je na prirodne peniciline (44). Penicilin G primjenjuje se parenteralno jer ga u slučaju peroralne primjene brzo razgrađuje kiseli sadržaj želuca. Penicilin V otporan je na kiseli sadržaj želuca i može se primijeniti *per os* (11). Tableta od 500 mg penicilina V može se uzimati svakih 6 sati (46).

Nedostatci prirodnih penicilina jesu osjetljivost prema beta-laktamazi, „ograničen” antibakterijski spektar (posebno prema gram-negativnim bakterijama), velika sklonost izazivanju senzibilizacije i vrlo brzo izlučivanje bubrezima. To su sve razlozi zbog kojih su se tražili drugi srodnici benzilpenicilina te su potom otkriveni semisintetički penicilini (11).

Kako bi se bolje pokrio spektar djelovanja na gram-negativne bakterije, postranični lanac prirodnih penicilina modificiran je dodavanjem amino-skupine (-NH<sub>2</sub>), čime su dobiveni aminopenicilini. Glavni su predstavnici ampicilin i amoksicilin. Spektar djelovanja na gram-pozitivne bakterije sličan je kao kod prirodnih penicilina. Aminopenicilini su djelotvorni protiv streptokoka, a protiv enterokoka djelotvorniji su nego prirodni penicilini. Ni ova skupina penicilina nije otporna na stafilokokne penicilinaze ili beta-laktamaze. Spektar djelovanja

aminopenicilina proširen je u odnosu na prirodne peniciline, a uključuje djelotvornost protiv gram-negativnih bacila – *Escherichia coli* (*E. coli*), *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*), *Proteus mirabilis*, *Shigella sp.* i *Salmonella sp.* (47, 48). Ampicilin se slabije apsorbira iz GI trakta pa se primjenjuje parenteralno, iako može i peroralno, dok se amoksisilin vrlo dobro enteralno apsorbira. Budući da ih inaktivira beta-laktamaza, dolaze u kombinaciji s inhibitorima beta-laktamaze – ampicilin sa sulbaktamom te amoksisilin s klavulanskom kiselinom. Time su uspješni u eradikaciji *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) i *H. influenzae*. Amoksisilin je antibiotik prvog odabira za liječenje odontogene infekcije te je najpropisivaniji antibiotik (49, 50). Terapeutska doza amoksicilina je 500 mg svakih 8 sati ili 1000 mg svakih 12 sati (31). Ampicilin djeluje na gram-pozitivne bacile i manje je učinkovit od amoksicilina (51, 52). Ampicilin djeluje uglavnom protiv aeroba, a protiv anaerobnih odontogenih infekcija trebao bi se kombinirati s metronidazolom (53).

Penicilin je antibiotik koji najčešće uzrokuje alergijske reakcije, a one nastaju kao reakcija na razgradne produkte penicilina. Penicilin G jak je antigen, dok semisintetski penicilini djeluju neznatno antigeno (11). Oko 10 % ljudi preosjetljivo je na penicilin (45). Najčešće nuspojave primjene penicilina jesu alergijske reakcije u vidu osipa i svrbeža, mučnine, proljeva i nadražaja želučane sluznice (54). Alergijske reakcije na penicilin mogu biti rane i kasne. Rane se javljaju kod osoba koje imaju antitijela zbog ranijeg kontakta s penicilinom, a mogu nastati u trenutku uboda igle pa do jednog sata nakon primjene. Intenzitet im može varirati od blagih simptoma (vrtoglavica, lupanje srca, znojenje) do teških simptoma (angioedem i anafilaktički šok). Kasne reakcije najčešće su urtikarijske i eritematozne promjene i nastaju 5 do 14 dana nakon primjene penicilina, a raniji kontakt s penicilinom nije nužan (12). Anafilaktičke reakcije na penicilin rijetke su i javljaju se kod 0,004 do 0,015 % pacijenata (55, 56)

Kod pacijenata preosjetljivih na penicilin moguća je unakrsna reakcija preosjetljivosti i na cefalosporine u 2 do 10 % slučajeva (57, 58). Unakrsna preosjetljivost javlja se i kod karbapenema, dok monobaktami u *in vitro* istraživanjima nisu pokazali unakrsnu preosjetljivost s penicilinom (59). U slučaju preosjetljivosti, umjesto penicilina može se dati klindamicin (31). Najopasnija alergijska reakcija je anafilaktički šok. Javlja se u 1 : 10 000 slučajeva i životno je ugrožavajuća.



U slučaju anafilaktičke reakcije postupak je sljedeći: (11)

1. Prekinuti davanje penicilina
2. Postaviti pacijenta u horizontalan položaj s povišenim nogama (Trendelenburgov položaj)
3. **Adrenalin** – i. m. 0,5 mL 1 ‰-na otopina
4. Antihistaminik – i. v. (kloropiramin/Synopen)
5. Aminofilin – kod otežanog disanja, i. v. 5 – 6 mg/kg
6. Kisik – protok 4 – 6 L/min
7. Kortikosteroidi – i. v. kod protražiranog šoka i bronhokonstrukcije otporne na aminofilin, djeluju s latencijom od 1 do 2 sata.

### 5.1.2. Cefalosporini

Cefalosporini su inicijalno dobiveni od kulture plijesni *Cephalosporium notatum*. Sastoje se od beta-laktamskog i dihidrotiazinskog prstena, a jezgra molekule sastavljena je od 7-aminocefalosporinske kiseline pa su stabilniji na hidrolizu beta-laktamazama (1). Baktericidi su i vežu se za PBP na staničnoj membrani bakterija, čime inhibiraju sintezu stanične stijenke (60). Dijele se u pet generacija s obzirom na vrijeme svoje pojave (61).

**Tablica 2.** Klasifikacija cefalosporina prema generacijama (1, 44, 62, 63).

Generacija	Predstavnici	Antimikrobni spektar
<b>1. generacija</b>	Cefazolin	Gram-pozitivni koki (osim enterokoka, <i>Listeria</i> i MRSA*)
	Cefaleksin	
	Cefadroksil	Gram-negativni štapići ( <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> i <i>Klebsiella</i> )
	Cefradin	
<b>2. generacija</b>	Cefaklor	Spektar kao 1. generacija + gram-negativne bakterije ( <i>Klebsiella</i> , <i>Proteus</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>E.coli</i> , <i>Neisserie</i> , <i>Enterobacter</i> ...)
	Cefuroksim	
	Cefoksitin	
	Cefprozil	Ne djeluju na <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
<b>3. generacija</b>	Ceftizoksim	Gram-negativni uzročnici (uključujući i rezistentne na 1. i 2. generaciju)
	Ceftriakson	

	Cefiksim Cefoperazon Ceftibuten Cefotaksim	Smanjena aktivnost protiv gram-pozitivnih koka i enterokoka
<b>4. generacija</b>	Cefepim Cefpirom	Vrlo slična 3. generaciji, ali je otpornija na beta-laktamaze
<b>5. generacija</b>	Ceftarolin Ceftobiprol	Aktivni protiv MRSA, <i>S. Aureus</i> , enterokoki, enterobakterije

\* MRSA - meticilin-rezistentni *Staphylococcus aureus*

Prva generacije djeluje na gram-pozitivne koke i na ograničeni broj gram-negativnih bacila. Sljedeće generacije učinkovitije su na širi spektar gram-negativnih bacila, dok su na neke vrste gram-pozitivnih koka manje učinkovite (12). Najčešće su nuspojave kožne alergijske reakcije (makulopapulozni ili morbiliformni egzantem praćen povišenom temperaturom, eozinofilijom i anafilaksijom) (64). Alergijske reakcije rjeđe su nego kod penicilina, a križna reakcija preosjetljivosti između njih javlja se do 10 % slučajeva (1, 60). Ova brojka potječe iz 60-ih i 70-ih godina prošlog stoljeća, kada su studije uključivale samo cefalosporine prve generacije, čiji su postranični lanci slični postraničnim lancima penicilina. Uz to, cefalosporini su često bili kontaminirani penicilinom u tragovima. Novije generacije cefalosporina imaju bočne lance koji se razlikuju od penicilinskih bočnih lanaca, što dovodi do niske križne reakcije preosjetljivosti s penicilinom. Križna reakcija preosjetljivosti značajno je veća između penicilina i cefalosporina prve i druge generacije, u odnosu na cefalosporine treće i četvrte generacije te se novije generacije smatraju sigurnom alternativom za pacijente preosjetljive na penicilin (65).

### 5.1.3. Inhibitori beta-laktamaza

Inhibitori beta-laktamaze primjenjuju se u kombinaciji s beta-laktamskim antibioticima. Inhibiraju beta-laktamazu, enzim čija je zadaća hidroliza amidne skupine beta-laktamskog prstena koji je zaslužan za antibakterijski učinak (66). Primarno su predviđeni za infekcije koje su uzrokovane gram-negativnim bakterijama jer one luče beta-laktamazu (39). Primjer su *Enterobacteriaceae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *H. influenzae* i *Mycobacterium tuberculosis* (67). U inhibitore beta-laktamaze spadaju klavulanska kiselina, sulbaktam i tazobaktam. Klavulanska kiselina kombinira se s amoksicilinom peroralno, sulbaktam s ampicilinom parenteralno, a tazobaktam s piperacilinom parenteralno (1, 12).

Amoksicilin s klavulanskom kiselinom (Klavocin BID Pliva, Augmentin Glaxo) drugi je najčešće propisivan antibiotik od strane stomatologa i ima širok antimikrobni spektar djelovanja (68). Može uzrokovati hepatotoksičnost te promijeniti normalnu floru GI trakta te uzrokovati kandidijazu i infekciju s *C. difficile* (69). Klavulanska kiselina sprječava razaranje amoksicilina tako što se veže za beta-laktamazu i deaktivira je (70–72). Kao aktivni sastojak sadrže 875 mg amoksicilina i 125 mg klavulanske kiseline i uzimaju se svakih 12 sati po jedna tableta (19).

## 5.2. Aminoglikozidi

Aminoglikozidi su prirodni ili semisintetski antibiotici dobiveni od aktinomiceta (73). Baktericidi su i ireverzibilno inhibiraju sintezu bakterijskih proteina vezanjem za 30S podjedinicu bakterijskih ribosoma. Antimikrobni spektar obuhvaća im većinu aerobnih gram-negativnih i neke gram-pozitivne bakterije (npr. MRSA i streptokoki). Na njih se brzo razvija rezistencija uslijed inaktivacije bakterijskim enzimima.

Streptomycin je prvi aminoglikozidni antibiotik, a izoliran je iz gljivice *Streptomyces griseus* (11). 1944. godine uveden je u kliničku praksu za terapiju teških infekcija gram-negativnim bakterijama, iako danas ima ograničenu primjenu zbog rezistencije gram-negativnih bacila. Od svih aminoglikozida najsnažnije djeluje na *M. tuberculosis* (1). Nakon njega pronađeni su neomicin, gentamicin i noviji aminoglikozidi amikacin, dibekacin, netilmicin i tobramicin. Smanjenje upotrebe aminoglikozida pojavilo se u 80-im godinama prošlog stoljeća pojavom cefalosporina 3. generacije, karbapenema i fluorokinolona, za koje se mislilo da su manje toksični i da imaju širi spektar djelovanja (73).

Primjenjuju se parenteralno i dobro se raspoređuju po tijelu, osim u središnjem živčanom sustavu (CNS). Mogu biti nefrotoksični i ototoksični jer se kod dulje primjene nakupljaju u bubrezima i unutrašnjem uhu što može oštetiti te organe, a oštećenje je ovisno o primijenjenoj dozi. Ototoksičnost se manifestira kao oštećenje sluha zbog oštećenja kohlearnog živca ili kao pojava vestibularnih smetnji poput vrtoglavice zbog oštećenja vestibularnog živca. Rani je znak oštećenja slušnog živca zujanje u ušima, dok su rani znakovi oštećenja vestibularne funkcije glavobolja koja se javlja pri promjeni položaja tijela, mučnina i vrtoglavica. Neomicin, amikacin i kanamicin primarno su audiotoksični, dok se uz streptomycin i gentamicin uglavnom javljaju vestibularne smetnje. Navedena su oštećenja reverzibilna samo ako se rano otkriju i ako se terapija prekine. Nefrotoksičnost se javlja kod 2 – 10 % bolesnika, i to između 4. i 7. dana terapije, a ovisna je o dozi. Rani znakovi nefrotoksičnosti jesu proteinurija i oligurija.

Alergijske reakcije na aminoglikozide su rijetke, a najčešće se manifestiraju kožnim promjenama.

U dentalnoj medicini streptomycin se kombinira s penicilinom u profilaksi pacijenata koji imaju umjetne srčane zalistke protiv streptokoka i enterokoka koji nisu osjetljivi na sam penicilin (11).

### 5.3. Tetraciklini

Tetraciklini su bakteriostatski antibiotici širokog spektra djelovanja. Inhibiraju rast mnogih gram-pozitivnih i gram-negativnih bakterija, spiroheta, rikecija, mikoplazmi, klamidija i protozoa (12). Reverzibilno inhibiraju sintezu proteina tako što se vežu na 30S podjedinicu bakterijskih ribosoma (13). Danas je rezistencija na tetracikline među bakterijama česta, a najčešće nastaje promjenom mjesta vezanja na ribosomu, pojačanim efluksom, promjenom porina koji onemogućuju ulazak tetraciklina u bakterijsku stanicu i enzimskom inaktivacijom (1,12)

Glavni su predstavnici doksiciklin, minociklin, tetraciklin te noviji derivat minociklina – tigeciklin (12). Tetraciklini se u većini slučajeva primjenjuju peroralno, iako neki mogu i i. v., i. m. ili topikalno. Apsorpciju tetraciklina smanjuju dvovalentni i trovalentni kationi (npr. kalcijevi, aluminijski, magnezijevi i željezni kationi). Oni uzrokuju kelaciju tetraciklina i smanjenu apsorpciju u crijevima. Iz toga slijedi da se tetraciklini ne bi smjeli uzimati s hranom i lijekovima koji imaju te katione (12, 74). Terapijska primjena tetraciklina kod akutnih orodentalnih infekcija ograničena je zbog široko rasprostranjene rezistencije i nuspojave primjene. Rezerva su nakon penicilina, eritromicina i cefalosporina (11, 75). Tetraciklini se primjenjuju umjesto penicilina kod akutnog ulceronekrotičnog gingivitisa. Učinkoviti su i kod juvenilnog paradontitisa, gdje zaustavljaju brzi gubitak kosti zbog svoje visoke koncentracije u gingivalnoj tekućini nakon peroralne primjene i osjetljivosti uzročnika infekcije iz paradontnih džepova (11).

Neželjene su reakcije iritacija GI trakta s mučninom, proljevom i povraćanjem, bol i žarenje u epigastriju. Podnošljivost se može povećati uzimanjem tetraciklina s hranom, osim s mliječnim proizvodima i antacidima. Pseudomembranozni kolitis potencijalno je životno ugrožavajuća komplikacija, a nastaje zbog prekomjernog rasta *C. difficile*. Ostale su nuspojave fotosenzitivnost, hepatotoksičnost i nefrotoksičnost (13). Tijekom terapije tetraciklini se odlažu u kosti i zube. U slučaju primjene tetraciklina u vrijeme stvaranja osnove i kalcifikacije mliječnih (od 5. mjeseca trudnoće) i trajnih zubi, niknut će zubi tamnožute do smeđe boje uz

hipoplastičnu caklinu (11). Što je doza bila veća, veća će biti i diskoloracija cakline. Trajanje terapije manje je važno u usporedbi s ukupnom primijenjenom dozom tetraciklina (13). Dakle, tetraciklini se ne smiju primjenjivati od 5. mjeseca trudnoće do 8. godine djetetova života, kada završava kalcifikacija kruna trajnih zuba (uz iznimku trećih molara) (11).

#### **5.4. Makrolidi**

Glavni predstavnici makrolida jesu eritromicin, azitromicin, klaritromicin i telitromicin (11). Ova skupina antibiotika često se koristi za liječenje infekcija maksilofacijalne regije. Bakteriostatici su te reverzibilno inhibiraju sintezu proteina vežući se za 50S podjedinicu bakterijskih ribosoma (76). Rezistencija na makrolide može nastati pojačanim efluksom, hidrolizom makrolida esterazama koje luče enterobakteije, mutacijom kromosoma koje mijenjaju 50S podjedinicu ribosoma i metilacijom njihovog veznog mjesta s posljedičnim slabijim vezanjem makrolida (13). Djeluju na niz gram-pozitivnih i na neke gram-negativne bakterije, bakterije bez stanične stijenke i klamidije (1).

##### **5.4.1. Eritromicin**

Eritromicin je otkriven 1952. godine kao metabolički produkt *Streptomyces erythreus* (13). Dobro se apsorbira iz probavnog sustava, a može se primijeniti i i. v. Inhibira sintezu bakterijskih proteina tako što se veže za 50S podjedinicu bakterijskih ribosoma (11). Obično je bakteriostatic, dok je pri višim koncentracijama baktericidan (13).

Antimikrobni spektar sličan mu je penicilinskom, ali ipak širi. Eritromicin je učinkovit protiv aerobnih gram-pozitivnih bakterija (posebno na streptokoke i *Corynebacterium diphtheriae*). Od gram-negativnih bakterija djeluje samo na meningokoke, gonokoke, hemofilus i legionele. Indiciran je najčešće u slučajevima kada se, zbog alergije, penicilin ne može primijeniti – kod perikoronitisa, periapikalnih apscesa, inficiranih cisti i celulitisa. Izrazito je netoksičan antibiotik, a alergijske reakcije su rijetkost. Eritromicin može inhibirati biotransformaciju varfarina i uzrokovati krvarenje (11). Uobičajena dnevna doza eritromicina (Eritromicin Belupo) za odrasle je 1 – 2 g, podijeljeno u jednake doze svakih 6 sati (13).

### 5.4.2. Azitromicin

Antibiotik azitromicin (Sumamed) razvila je skupina hrvatskih farmaceuta te je taj poduhvat jedan od najvećih dostignuća u hrvatskoj farmaceutskoj industriji (76). Reverzibilno se veže za 50S podjedinicu bakterijskih ribosoma i sprječava sintezu bakterijskih proteina (77).

Ima širok antimikrobni spektar protiv gram-pozitivnih i gram-negativnih aeroba i striktnih anaeroba, uključujući *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A.a) i *Porphyromonas gingivalis* (P.g.) (78). U odnosu na eritromicin slabije djeluje na gram-pozitivne bakterije, dok na *H. influenzae* i *Campylobacter spp.* djeluje bolje nego eritromicin i klaritromicin (13).

Azitromicin ima bolja farmakokinetička svojstva nego drugi makrolidi (duži poluživot), što omogućuje njegovu jednostavnu i kratkotrajnu primjenu (11). Azitromicin (Sumamed, Makromicin, Azibiot) primjenjuje se 500 mg jednom dnevno kroz tri dana, a kod profilakse 500 mg peroralno jedan sat prije zahvata (54, 75).

### 5.4.3. Klaritromicin

Klaritromicin (Fromilid, Klaritromicin Krka, Makcin) semisintetički je derivat eritromicina (13). Inhibira sintezu bakterijskih proteina vežući se za 50S podjedinicu ribosoma. Ima bolja farmakokinetička obilježja od eritromicina pa se može primjenjivati dva puta na dan. U odnosu na eritromicin djelotvorniji je protiv stafilokoka i streptokoka, a skromno djeluje na *H. influenzae*.

Dobro se apsorbira iz GI trakta. Za djecu iznad 12 godina i odrasle kod blagih do umjerenih infekcija doza je 250 mg svakih 12 sati, a za teške infekcije 500 mg svakih 12 sati (13).

## 5.5. Makrolidima slični antibiotici

Linkozamidi su vrlo slični makrolidima po mehanizmu djelovanja, iako imaju drugačiji kemijski sastav (1). Ovoj skupini pripadaju linkomicin i njegov klorirani derivat klindamicin, koji se više preferira budući da su studije pokazale kako je učinkovitiji u suzbijanju infekcije nego linkomicin (79). Mehanizam djelovanja im je poput eritromicina – inhibiraju sintezu proteina vežući se za 50S podjedinicu ribosoma. Antibakterijski spektar također im je poput eritromicina, a uz to djeluju i na anaerobe koji uzrokuju odontogene infekcije (11).

### 5.5.1. Klindamicin

Klindamicin (Dalacin C, Klimicin) inhibira sintezu proteina vezanjem na 50S podjedinicu bakterijskih ribosoma. Ima širok antimikrobni spektar te djeluje protiv gram-pozitivnih koka i anaeroba. Bitan je u terapiji infekcija uzrokovanih MRSA-om i penicilin rezistentnim streptokokima (12). U usporedbi s eritromicinom i klaritromicinom, klindamicin je učinkovitiji protiv anaeroba, posebno protiv *Bacteroides fragilis* (13).

Primjenjuje se peroralno, parenteralno ili topikalno (12). Gotovo se potpuno apsorbira nakon peroralne primjene, a hrana ne umanjuje značajno njegovu apsorpciju. Dobro prodire u kost zbog male molekularne veličine. Više od 90 % klindamicina vezano je za proteine plazme, a akumulira se u polimorfonuklearnim leukocitima, alveolarnim makrofagima i apscesima (13). Općenito se dobro podnosi, iako je zapažena veća stopa pojave GI superinfekcija uzrokovanih *C. difficile* u usporedbi s drugim antibioticima. Javlja se teški proljev i životno ugrožavajući pseudomembranozni kolitis. Pseudomembrane su vidljive proktoskopskim pregledom, a sastoje se od sluzi, deskvamiranih epitelnih i upalnih stanica. Ukoliko se za vrijeme terapije klindamicinom javi proljev, terapiju je potrebno prekinuti, a pacijenta pratiti zbog moguće superinfekcije (12).

Odabir je za pacijente alergične na beta-laktamske antibiotike. Peroralna doza za odrasle je 150 do 450 mg svakih 6 sati (44). Peroralno 600 mg klindamicina primjenjuje se u profilaksi pacijenata alergičnih na penicilin ili jednaka doza i. v. u onih koji lijek ne mogu uzeti *per os* (19).

### 5.6. Metronidazol

Metronidazol (Medazol tbl. Belupo) sintetički je pripadnik skupine nitroimidazola. Djelovanje mu je baktericidno. Veže se na bakterijsku DNA i inhibira sintezu nukleinskih kiselina. Učinkovit je protiv anaerobnih bakterija, a osim njih djeluje i na protozoe (amebe, trihomonas i *Giardia lamblia*) (11).

Kod miješanih, aerobnih i anaerobnih odotontogenih infekcija primjenjuje se dodatno uz antibiotik koji ima aerobni spektar djelovanja (npr. s amoksicilinom) (80). Baktericidni učinak metronidazola proporcionalan je koncentraciji lijeka. Primjenjuje se peroralno, a i. v. samo kod teških infekcija (12). Metronidazol se koristi i u terapiji kolitisa uzrokovanog *C. difficile* (12). Koristan je i kod uznapredovalog parodontitisa i mandibularnih fraktura s infekcijom *B. fragilis*. Najčešće su nuspojave mučnina i povraćanje, stomatitis, neugodan metalni okus u ustima i crni

dlakavi jezik (11). Kako bi se smanjile GI nuspojave, metronidazol se treba uzimati uz obrok. Zbog potencijalnih štetnih posljedica na fetus, kontraindiciran je u prvom tromjesečju trudnoće. Metronidazol može povećati antikoagulantni učinak varfarina pa se kod produljene terapije metronidazolom doza varfarina smanjuje. U kombinaciji s alkoholom uzrokuje reakciju sličnu disulfiramu, stoga pacijenti za vrijeme terapije metronidazolom trebaju izbjegavati alkohol (12). Disulfiram je lijek koji se koristi za liječenje ovisnosti o alkoholu. Inhibira enzim aldehid dehidrogenazu čime se simptomi mamurnosti (glavobolja, mučnina, povraćanje, grčevi) osjećaju odmah nakon konzumacije alkohola (81).

Preporučena doza za odrasle je 400 mg svakih 8 sati, odnosno 500 mg i. v. svakih 8 sati (19).

### **5.7. Vankomicin**

Vankomicin je relativno toksičan antibiotik. Uglavnom se koristi za infekcije uzrokovane MRSA-om, iako meticilin rezistentni stafilokoki i enterokoki mogu postati rezistentni i na njega (38, 82). Inhibira sintezu peptidoglikana (83). Zahtjeva vrlo sporu i. v. primjenu jer u suprotnom mogu nastati neugodne nuspojave (npr. svrbež i crvenilo, dispneja, bolovi u prsima, grčevi u mišićima i snižen krvni tlak). Ta se pojava naziva „sindrom crvenog čovjeka”, a spriječiti se može sporom infuzijom barem preko jednog sata (84, 85). Nefrotoksičan je, posebice u kombinaciji s drugim nefrotoksičnim lijekovima, a može biti i ototoksičan (86, 87). Ukupna dnevna doza za pacijente s normalnom funkcijom bubrega je 2 g (dvije infuzije od 1 g ili 500 mg svakih 6 sati) (44).



## **6. INDIKACIJE ZA ANTIBIOTSKU TERAPIJU**

## **6.1. Odontogena upala**

U endodonciji antibiotici se primjenjuju kod akutnih odontogenih infekcija te za zaštitu rizičnih pacijenata. Kod zdravih pacijenata, ukoliko je infekcija ograničena na dentoalveolarnu regiju, antibiotska terapija ne uvodi se. Ukoliko se infekcija širi u dublja tvrda tkiva ili u fascijalne prostore glave i vrata, osim kirurške, nužna je i terapija odgovarajućim antibiotikom (88–90).

Nagla pojava simptoma, unutar 24 do 72 sata, govori u prilog nekontroliranom širenju infekcije te potrebi primjene antibiotika. Kod sporog nastupa simptoma (5 dana i duže) infekcija se obično može kontrolirati bez antibiotika. U slučaju kronične upale pulpe i/ili periradikularnog područja radi se samo endodontsko liječenje. Oštro ograničene otekline koje se mogu drenirati ne zahtijevaju antibiotik, dok je za difuzne promjene antibiotik potreban. Povišena tjelesna temperatura, limfadenopatija, ekstraoralna oteklina (celulitis) i trizmus govore u prilog nekontroliranom širenju infekcije te prisutnost bilo kojeg od nabrojanih stanja zahtijeva, uz drenažu, neodgodivu antibiotsku terapiju.

Antibiotik izbora za endodontske infekcije je amoksicilin tri do četiri puta na dan po 500 mg. Amoksicilin s dodatkom klavulanske kiseline (Klavocin Bid) primjenjuje se za uzročnike koji luče beta-laktamazu, svakih 12 sati 1 g. Ako nakon 48 sati nema poboljšanja i ne može se učiniti antibiogram, u terapiju se uvodi metronidazol (Medazol), svakih 8 sati 400 mg. Kao zamjena za penicilin može se dati klindamicin (Klimicin, Dalacin C) svakih 6 sati 300 mg ili eritromicin (Eritromicin) svakih 6 sati 250 mg. Noviji makrolidi (azitromicin i klaritromicin) alternativna su terapija orofacijalnih infekcija uzrokovanih aerobnim, gram-pozitivnim kokcima i kod sumnje na anaerobe.

## **6.2. Antibiotska profilaksa**

### **6.2.1. Antimikrobna profilaksa bakterijskog endokarditisa**

Antibiotska profilaksa bakterijskog endokarditisa podrazumijeva primjenu jednokratne doze antibiotika prije invazivnih stomatoloških zahvata kako bi se spriječio nastanak bakterijskog endokarditisa. Profilaksa infektivnog endokarditisa (IE) opravdana je prije stomatoloških zahvata koji uključuju manipulaciju gingivnog tkiva i periapikalnog područja zuba te perforaciju oralne sluznice kod pacijenata s visokim rizikom za nastanak IE (19).

Preporuke za profilaksu prema smjernicama Američke udruge za srce (AHA) i Američkog kardiološkog koledža (ACC) iz 2017. godine (19):

1. Umjetni srčani zalistei (uključujući i one postavljene uz pomoć katetera i homografiti)
2. Protetski materijal korišten za popravak srčanih zalistaka (npr. anuloplastični prstenovi)
3. Prethodni IE
4. Nekorigirana cijanotična kongenitalna srčana bolest
5. Korigirana kongenitalna srčana bolest
  - za čiju je korekciju korišten umjetni materijal, postavljen kirurški ili perkutanom tehnikom, do 6 mjeseci nakon zahvata
  - doživotno kod rezidualnih šantova ili valvularne regurgitacije na mjestu ili u blizini mjesta umjetnog materijala korištenog za popravak
6. Transplantacija srca s regurgitacijom zbog strukturno abnormalnog srčanog zalistka.

**Tablica 3.** Preporuke Američke stomatološke udruge (ADA) iz 2017. godine za profilaksu IE (19, 92).

Jednokratna doza 30 – 60 min prije zahvata			
Stanje	Antibiotik	Odrasli	Djeca
<i>Per os</i>	Amoksisilin	2 g	50 mg/kg
Nije moguće uzeti lijek <i>per os</i>	Ampicilin	2 g*	50 mg/kg*
	Cefazolin/ceftriakson	1 g*	
Alergija na penicilin/ampicilin – <i>per os</i>	Cefaleksin	2 g	50 mg/kg
	Klindamicin	600 mg	20 mg/kg
	Azitromicin/klaritromicin	500 mg	15mg/kg
Alergija na penicilin/ampicilin, nije moguće uzeti lijek <i>per os</i>	Cefazolin/ceftriakson	1 g*	50 mg/kg*
	Klindamicin	600 mg*	20 mg/kg*

\* i. m. ili i. v.

### 6.2.2. Antimikrobna profilaksa kod pacijenata s umjetnim zglobovima

Vijeće za znanstvena pitanja Američke stomatološke udruge (ADA) 2014. godine revidiralo je smjernice iz 2012. godine te je sustavnim pregledom literature zaključeno da nema statistički značajne povezanosti između infekcije umjetnih zglobova i stomatoloških zahvata. Prema tome, preporuke su sljedeće:

1. Antibiotička profilaksa prije stomatoloških zahvata nije preporučena za pacijente s umjetnim zglobovima.

2. Kliničari i pacijenti mogu razmotriti kliničke situacije kod kojih postoji rizik izvođenja zahvata bez antibiotske profilakse. Ova preporuka treba biti temeljena na procjeni kliničara i potrebi te izboru pacijenta.
3. U slučajevima kada se antibiotici smatraju potrebnima, najprikladnije je da ortoped preporuči odgovarajući režim liječenja antibioticima i napiše recept.

Antibiotska profilaksa preporučuje se pacijentima s prethodno inficiranim umjetnim zglobovom, imunosuprimiranim i imunokompromitiranim pacijentima te pacijentima s komorbiditetima. Kod zdravih pacijenata čiji je umjetni zglob uredno zacijelio, antibiotska profilaksa može se izostaviti (19).

### **6.2.3. Antimikrobna profilaksa kod rizičnih pacijenata**

Rizični pacijenti su pacijenti s visokim rizikom za nastanak lokalne ili sustavne infekcije nakon stomatološkog zahvata. Kod rizičnih pacijenata prvi izbor za antimikrobnu profilaksu je amoksisilin ili amoksisilin s klavulanskom kiselinom. Kod alergičnih na penicilin primjenjuje se klindamicin (19).

Sljedeća stanja zahtijevaju antibiotsku profilaksu kod rizičnih pacijenata (19):

1. Imunokompromitirani pacijenti
  - akutne maligne bolesti (limfomi, leukemije), pacijenti na kemoterapiji, transplantacija matičnim stanicama, neutropenija, uznapredovala faza HIV infekcije, pacijenti s transplantiranim organom
2. Anemija
3. Neregulirani *diabetes mellitus*
4. Autoimune bolesti (npr. sistemski eritemski lupus)
5. Radioterapija glave i vrata (prevencija osteoradionekroze)
6. Bisfosfonatna terapija i kronična terapija visokim dozama kortikosteroida
7. Prvih 6 mjeseci nakon splenektomije.

### **6.3. Antibiotici u parodontologiji**

Antimikrobna sredstva mogu se izravno staviti u parodontni džep ili se mogu uzimati oralno. Lokalno liječenje omogućuje da antibiotik dođe na mjesta na koja ne može doći sustavnim putem. Kod sustavne primjene lijek je raspoređen po cijelom tijelu, a samo mali dio doze dođe do subgingivalne mikroflore parodontnog džepa. Lokalno, parodontni džepovi mogu se ispirati ili se mogu nanositi gel ili mast koji sadrže lijek. Postoje i sofisticirani uređaji koji otpuštaju lijek i time sprječavaju problem otplavlivanja lijeka sulkusnom tekućinom (93).

Kod pacijenata s parodontitisom ne preporučuje se rutinska upotreba antibiotika kao dodatak subgingivnom debridmanu. Glavni kandidati za sustavnu antibiotsku terapiju jesu pacijenti s kontinuiranim gubitkom parodontnog pričvrstka unatoč konvencionalnoj mehaničkoj parodontnoj terapiji. Dodatna upotreba sistemskih antibiotika može se razmotriti za određene kategorije pacijenata (npr. generalizirani parodontitis stadija III u mladih odraslih osoba). Kombinacija metronidazola i amoksicilina imala je najbolje rezultate, ali isto tako i najviše nuspojava (94).

Kod nekrotizirajućih parodontnih bolesti antibiotici se preporučuju kao dodatak lokalnim mjerama kada postoje dokazi o sustavnoj uključenosti (povišena temperatura, malaksalost i limfadenopatija). Metronidazol je antibiotik izbora zbog anaerobne flore, dok je amoksicilin odabir kod nemogućnosti primjene metronidazola (95). Kod parodontnog apscesa antibiotici se preporučuju jedino kao dodatak mehaničkom debridmanu kod imunološki kompromitiranih pacijenata i pacijenata sa sustavnim manifestacijama (vrućica, umor, limfadenopatija). Amoksicilin s klavulanskom kiselinom antibiotik je prvog izbora. Klindamicin se preporučuje kao alternativa pacijentima alergičnim na penicilin (96, 97).

### **6.4. Replantacija avulziranog zuba**

Iako je vrijednost sustavne primjene antibiotika upitna, parodontni ligament avulziranog zuba često je kontaminiran bakterijama iz usne šupljine, okoline u kojoj se avulzija dogodila ili transportnog medija. Zbog toga se sustavna antibiotska terapija nakon replantacije avulziranog zuba preporučuje kako bi se spriječio razvoj infekcije i smanjila šansa za upalnu resorpciju korijena zuba. Prvi izbor je amoksicilin zbog njegove učinkovitosti na oralnu floru i male učestalosti nuspojava. U slučaju alergije, propisuju se alternativni antibiotici. Doksiciklin se preporučuje kao alternativa penicilinu (98). Učinkovitost tetraciklina dokazana je na životinjskim modelima, ali ne i na ljudskim. Kod mlađih pacijenata mora se paziti na mogućnost

diskoloracije kruna zuba te je primjena tetraciklina kontraindicirana kod mlađih od 8 godina (99).

Učinkovitost topikalno postavljenog antibiotika (npr. minociklin, doksiciklin) na površinu korijena zuba prije replantacije u svrhu revaskularizacije i dalje je kontroverzna tema. Dok su istraživanja na životinjama pokazala veliku uspješnost, istraživanja na ljudima to nisu uspjela dokazati. Zato se ne može preporučiti određeni antibiotik niti trajanje njegove primjene te je potrebno pratiti buduća istraživanja (99).

### **6.5. Perikoronitis**

Perikoronitis se većinom rješava lokalno, debridmanom i irigacijom perikoronalnog prostora sterilnom otopinom (npr. vodikov peroksid ili klorheksidin). Antibiotici su važni u terapiji perikoronitisa kod širenja infekcije i sustavne zahvaćenosti. Prije primjene antibiotika poželjno je uzeti uzorak za mikrobiološku kulturu. Dok se čekaju rezultati kulture, mogu se primjenjivati amoksisilin ili metronidazol jer su najučinkovitiji protiv anaerobne flore koja dominira kod perikoronitisa. Kod težih slučajeva doza i učestalost primjene mogu se povećati kao i mogućnost istodobnog uzimanja amoksisilina i metronidazola. Metronidazol se primjenjuje 400 mg tri puta na dan kroz pet dana, a amoksisilin 500 mg svakih 8 sati također tijekom 5 dana, dok se kod teških infekcija uzima 1 g svakih 8 sati (100).

### **6.6. Antibiotici u pedodonciji**

Antibiotici se kod pedijatrijske populacije, isto kao i kod odrasle, propisuju samo kao dodatak, a nikad kao zamjena za dentalne zahvate. Tradicionalno minimalno liječenje je 5 dana od trenutka znatnijeg kliničkog poboljšanja (npr. smanjenje otekline, eritema ili simptoma). Obično liječenje traje 5 do 7 dana, ovisno o odabranom lijeku.

Onečišćene intraoralne ubodne rane i razderotine, otvoreni prijelomi i ozljede zgloba imaju veći rizik za nastanak infekcije te se trebaju liječiti sistemskim antibioticima. Kod odontogenih infekcija bez sustavnih znakova antibiotska terapija nije indicirana. Odontogene infekcije s progresivnim širenjem zahtijevaju hitnu kiruršku intervenciju i intravensku primjenu antibiotika. Antibiotik izbora jesu derivati penicilina, a dodatno se može koristiti metronidazol za anaerobe. Primjenu antibiotika treba razmotriti u slučajevima uznapredovalih neodontogenih bakterijskih infekcija kao što su stafilokokni mukozitis, gonokokni stomatitis, tuberkuloza i

oralni sifilis. Kod replantacije avulziranog zuba penicilin ili amoksicilin antibiotik je izbora. U SAD-u je najčešći upalni poremećaj žlijezda slinovnica rekurentni juvenilni parotitis. Prvi simptomi javljaju se između 3. i 6. godine te se nastavljaju u pubertetu. Iako je samoograničavajući, beta-laktamski antibiotici mogu skratiti trajanje simptoma (98).

Doze antibiotika u dječjoj dobi (101):

**1. Amoksicilin:** dojenčad > 3 mjeseca, djeca i adolescenti do 40 kg:

20 – 40 mg/kg/dan u podijeljenim dozama svakih 8 sati (maksimalno 500 mg/doza) ili

25 – 45 mg/kg/dan u podijeljenim dozama svakih 12 sati (maksimalno 875 mg/doza)

**2. Amoksicilin s klavulanskom kiselinom:** dojenčad > 3 mjeseca starosti do 40 kg:

25 – 45 mg/kg/dan u dozama podijeljenim svakih 12 sati (maksimalna pojedinačna doza 875 mg; maksimalna dnevna doza je 1750 mg)

**3. Azitromicin:** djeca > 6 mjeseci do 16 godina:

10 – 12 mg/kg prvog dana, jednokratna doza (maksimalno 500 mg/dan), nakon čega slijedi 5 – 6 mg/kg jednom dnevno za ostatak tretmana (2 – 5 dana)

**4. Klindamicin:** dojenčad, djeca i adolescenti:

10 – 25 mg/kg/dan u podijeljenim dozama svakih 8 sati (maksimalno 450 mg/doza)

**5. Metronidazol:** djeca i adolescenti:

15 – 50 mg/kg/dan u podijeljenim dozama 3 puta dnevno (maksimalna doza: 2250 mg/dan)

**6. Doksiciklin:** djeca > 8 godina i adolescenti:

2,2 mg/kg/doza svakih 12 sati (maksimalno 100 mg/doza).





Otkriće antibiotika jedno je od najvećih dostignuća u medicini, čime su oni postali važan dio borbe protiv zaraznih bolesti i po život opasnih postoperativnih komplikacija. Doktori dentalne medicine propisuju oko 10 % ukupnog broja antibiotika, a njihova primjena nije u svim situacijama opravdana (6). Rizici povezani s prekomjernom i nepravilnom primjenom antibiotika jesu nastanak AMR, veća učestalost teških infekcija, veći rizik za komplikacije i neželjene reakcije, od kojih su neke i životno ugrožavajuće, porast smrtnosti i troškova liječenja. AMR je javnozdravstveni problem znatno ubrzan zlouporabom antibiotika (102). Samo MRSA svake godine ubije više Amerikanaca nego HIV/AIDS, emfizem, Parkinsonova bolest i ubojstvo zajedno (103). Prema podacima Europskog centra za prevenciju i kontrolu bolesti 25 000 Europljana godišnje umre od posljedica rezistentnih infekcija (104). Finsko istraživanje jasno je pokazalo kako smanjenje upotrebe makrolida dovodi do smanjena rezistencija *S. pyogenesa* – 1997. godine rezistencija na makrolide iznosila je 9,2 %, a 2000. godine 7,4 % (105). Budući da se antibiotici uglavnom koriste kroz kraće vremensko razdoblje, njihov razvoj nije ekonomičan za farmaceutsku industriju kao razvoj lijekova za kronične bolesti kao što su psihijatrijske bolesti, dijabetes i astma. Niska cijena antibiotika još je jedan faktor zbog kojeg farmaceutska industrija nerado ulaže u njihov razvoj (106, 107). Samoliječenje antibioticima također pridonosi nastanku AMR, što je posebno izraženo u zemljama u razvoju gdje se antibiotici mogu dobiti bez recepta (108). To je osobito prisutno u Aziji, Africi, Srednjoj i Južnoj Americi, pa čak i zemljama Južne Europe (npr. Italija, Malta, Španjolska) (109, 110). AMR je do izražaja došla za vrijeme epidemije bolesti COVID-19 budući da su komplikacije virusnih respiratornih bolesti bile sekundarne bakterijske infekcije za što su se empirijski davali antibiotici (111). U dentalnoj medicini antibiotici se uglavnom propisuju empirijski, bez izolacije i identifikacije točnog uzročnika i antibiograma, što dovodi do primjene antibiotika koji imaju širok spektar djelovanja čime se, uz krivu dozu i trajanje terapije, pogoduje nastanku AMR (6). Zbog svih navedenih problema, doktori dentalne medicine moraju poznavati temeljna načela antibiotske terapije, jer u suprotnom, danas dostupni antibiotici u budućnosti bi mogli postati nedjelotvorni. Dakle, antibiotici se primjenjuju samo kod određenih pacijenata i određenih situacija. Oni su farmakološka adjuvantna terapija koja ne može zamijeniti sam dentalni tretman (6).



- Antibiotici su lijekovi koje karakterizira selektivna toksičnost. Toksični su za bakterije, dok su za čovjeka netoksični ili slabo toksični.
- Dijele se na baktericide i bakteriostatike, a svoj učinak mogu postići djelovanjem na staničnu stijenku, citoplazmatsku membranu, sintezu proteina i sintezu nukleinskih kiselina.
- Antimikrobna terapija može biti empirijska, etiološka i profilaktička.
- Beta-laktami su glavni antibiotici za prevenciju i liječenje infekcija maksilofacijalne regije zbog svoje učinkovitosti i relativne sigurnosti.
- AMR je prirodan proces prilagodbe mikroorganizama na uvjete okoliša, a znatno se ubrzava nepravilnom primjenom antibiotika. Antibiotici postaju sve neučinkovitiji kako se širi rezistencija na njih. Posljedično se javljaju infekcije koje je teže liječiti i porast smrtnosti u svijetu.
- U borbi protiv AMR važno je poznavati indikacije i kontraindikacije za antibiotsku terapiju, ordinirati ispravan antibiotik u adekvatnoj dozi uz dovoljno dugo trajanje terapije, a jedino će pravilno i razborito propisivanje usporiti njezin nastanak.



1. Kalenić S., Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. In: Kalenić S., editor. Medicinska mikrobiologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2013. p. 97–116.
2. Lambrini K. The Rational Use of Antibiotics Medicine. *J Health Care Commun.* 2017;2(3):0–0.
3. Bosch F, Rosich L. The Contributions of Paul Ehrlich to Pharmacology: A Tribute on the Occasion of the Centenary of His Nobel Prize. *Pharmacology.* 2008 Oct;82(3):171–9.
4. Tan S, Tatsumura Y. Alexander Fleming (1881–1955): Discoverer of penicillin. *Singapore Med J.* 2015 Jul;56(07):366–7.
5. History of Antibiotics [Internet]. Docslib. [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://docslib.org/doc/742592/history-of-antibiotics>
6. Buonavoglia A, Leone P, Solimando AG, Fasano R, Malerba E, Prete M, et al. Antibiotics or No Antibiotics, That Is the Question: An Update on Efficient and Effective Use of Antibiotics in Dental Practice. *Antibiotics.* 2021 May;10(5):550.
7. Ma Z, Lee S, Jeong KC. Mitigating Antibiotic Resistance at the Livestock-Environment Interface:A Review. *J Microbiol Biotechnol.* 2019 Nov 28;29(11):1683–92.
8. Global action plan on antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789241509763>
9. Chokshi A, Sifri Z, Cennimo D, Horng H. Global contributors to antibiotic resistance. *J Glob Infect Dis.* 2019;11(1):36.
10. Nguyen KV, Thi Do NT, Chandna A, Nguyen TV, Pham CV, Doan PM, et al. Antibiotic use and resistance in emerging economies: a situation analysis for Viet Nam. *BMC Public Health.* 2013 Dec 10;13:1158.
11. Linčir I. Antiinfektivi. In: Linčir I., i sur., editors. Farmakologija za stomatologe. Treće izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2010. p. 117–63.
12. Stevens CW, PhD GMB. Chemotherapy. In: Brenner and Stevens' Pharmacology. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2017. p. 423–524.
13. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis Of Therapeutics. 11th edition. New York: McGraw-Hill; 2005. 1984 p.
14. Bedenić B. Antibakterijski lijekovi. In: Uzunović-Kamberović S., editor. Medicinska mikrobiologija. Zenica: Štamparija; 2009. p. 221–51.
15. Walker CB. Selected antimicrobial agents: mechanisms of action, side effects and drug interactions. *Periodontol 2000.* 1996 Feb;10(1):12–28.
16. Cambau E, Guillard T. Antimicrobials that affect the synthesis and conformation of nucleic acids: -EN- -FR- -ES-. *Rev Sci Tech OIE.* 2012 Apr 1;31(1):77–87.

17. Hooper DC. Mechanisms of action and resistance of older and newer fluoroquinolones. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2000 Aug;31 Suppl 2:S24–28.
18. Jin DJ, Gross CA. Mapping and sequencing of mutations in the *Escherichia coli* rpoB gene that lead to rifampicin resistance. *J Mol Biol.* 1988 Jul 5;202(1):45–58.
19. Danić P., Macan D. Antimikrobna terapija u stomatologiji. In: Peršec J., editor. *Anesteziologija u dentalnoj medicini.* Zagreb: Medicinska naklada; 2019. p. 210–231.
20. Leekha S, Terrell CL, Edson RS. General Principles of Antimicrobial Therapy. *Mayo Clin Proc.* 2011 Feb;86(2):156–67.
21. Ramasamy A. A review of use of antibiotics in dentistry and recommendations for rational antibiotic usage by dentists. *Int Arab J Antimicrob Agents.* 2014 Sep 20;4.
22. Antimicrobial resistance [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>
23. Martinez JL. General principles of antibiotic resistance in bacteria. *Drug Discov Today Technol.* 2014 Mar;11:33–9.
24. Farrington M. Antibacterial drugs. In: FMedSci MJBMMsFFFbp, FRCP PNBM, editors. *Clinical Pharmacology.* 11th edition. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2012. p. 173–90.
25. Virolle C, Goldlust K, Djermoun S, Bigot S, Lesterlin C. Plasmid Transfer by Conjugation in Gram-Negative Bacteria: From the Cellular to the Community Level. *Genes.* 2020 Oct 22;11(11):1239.
26. Shintani M, Sanchez ZK, Kimbara K. Genomics of microbial plasmids: classification and identification based on replication and transfer systems and host taxonomy. *Front Microbiol.* 2015 Mar 31;6:242.
27. Thomas CM, Nielsen KM. Mechanisms of, and Barriers to, Horizontal Gene Transfer between Bacteria. *Nat Rev Microbiol.* 2005 Sep;3(9):711–21.
28. Niederman MS. Principles of appropriate antibiotic use. *Int J Antimicrob Agents.* 2005 Dec;26 Suppl 3:S170–175.
29. Baxter R, Ray GT, Fireman BH. Case-control study of antibiotic use and subsequent *Clostridium difficile*-associated diarrhea in hospitalized patients. *Infect Control Hosp Epidemiol.* 2008 Jan;29(1):44–50.
30. Antibiotic and Antimicrobial Use in Dental Practice, Second Edition [Internet]. [cited 2023 Apr 27]. Available from: [http://www.quintpub.com/display\\_detail.php?psku=B3970](http://www.quintpub.com/display_detail.php?psku=B3970)
31. Dar-Odeh NS, Abu-Hammad OA, Al-Omiri MK, Khraisat AS, Shehabi AA. Antibiotic prescribing practices by dentists: a review. *Ther Clin Risk Manag.* 2010 Jul 21;6:301–6.
32. Joseph J, Rodvold KA. The role of carbapenems in the treatment of severe nosocomial respiratory tract infections. *Expert Opin Pharmacother.* 2008 Mar;9(4):561–75.

33. Zumla A. Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. *Lancet Infect Dis*. 2010 May;10(5):303–4.
34. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance [Internet]. World Health Organization; 2014 [cited 2023 Feb 20]. xxii, 232 p. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/112642>
35. Jethwa S. Tackling antimicrobial resistance through education: ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP. *Prescriber*. 2015 May 5;26(9):35–6.
36. O'Neill J. Review on antimicrobial resistance: tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. *Rev Antimicrob Resist Tackling Drug-Resist Infect Glob Final Rep Recomm* [Internet]. 2016 [cited 2023 Apr 27]; Available from: <https://www.cabdirect.org/globalhealth/abstract/20163354200>
37. Rice LB. The clinical consequences of antimicrobial resistance. *Curr Opin Microbiol*. 2009 Oct;12(5):476–81.
38. Goldberg M. Antibiotics—Old Friends and New Acquaintances: A Clinician's View. *Oral Maxillofac Surg Clin N Am*. 2001 Feb 1;13(1):15–30.
39. Pandey N, Cascella M. Beta Lactam Antibiotics. In: *StatPearls* [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545311/>
40. Bush K, Bradford PA.  $\beta$ -Lactams and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Aug;6(8):a025247.
41. Livermore DM. beta-Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clin Microbiol Rev*. 1995 Oct;8(4):557–84.
42. Schmitz F, Fluit AC. Mechanisms of resistance. In: Armstrong D, Cohen J, editors. *Infectious diseases*. St Louis: Mosby; 1999.
43. Bush K, Jacoby GA, Medeiros AA. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure. *Antimicrob Agents Chemother*. 1995 Jun;39(6):1211–33.
44. Hupp J. Antimicrobial Pharmacology for Maxillofacial Infections. In: DDS RGT, MD MHGD, FICD JRHDMJMFF, editors. *Oral and Maxillofacial Infections*. 4th edition. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 112–125.
45. Gonzalez-Estrada A, Radojicic C. Penicillin allergy: A practical guide for clinicians. *Cleve Clin J Med*. 2015 May;82(5):295–300.
46. Kuriyama T, Absi EG, Williams DW, Lewis MAO. An outcome audit of the treatment of acute dentoalveolar infection: impact of penicillin resistance. *Br Dent J*. 2005 Jun;198(12):759–63.
47. Barber M, Waterworth PM. Antibacterial activity of the penicillins. *Br Med J*. 1962 Apr 28;1(5286):1159–64.

48. Finland M, Garner C, Wilcox C, Sabath LD. Susceptibility of pneumococci and *Haemophilus influenzae* to antibacterial agents. *Antimicrob Agents Chemother*. 1976 Feb;9(2):274–87.
49. Akhavan BJ, Khanna NR, Vijhani P. Amoxicillin. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482250/>
50. Thornhill MH, Dayer MJ, Durkin MJ, Lockhart PB, Baddour LM. Oral antibiotic prescribing by NHS dentists in England 2010-2017. *Br Dent J*. 2019 Dec;227(12):1044–50.
51. Koyuncuoglu CZ, Aydin M, Kirmizi NI, Aydin V, Aksoy M, Isli F, et al. Rational use of medicine in dentistry: do dentists prescribe antibiotics in appropriate indications? *Eur J Clin Pharmacol*. 2017 Aug;73(8):1027–32.
52. Bascones Martínez A, Aguirre Urizar JM, Bermejo Fenoll A, Blanco Carrión A, Gay-Escoda C, González-Moles MA, et al. Consensus statement on antimicrobial treatment of odontogenic bacterial infections. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2004;9(5):369–76; 363–9.
53. DeAngelis AF, Barrowman RA, Harrod R, Nastri AL. Review article: Maxillofacial emergencies: Oral pain and odontogenic infections: Oral Pain and Odontogenic Infections. *Emerg Med Australas*. 2014 Aug;26(4):336–42.
54. Poveda Roda R, Bagan JV, Sanchis Bielsa JM, Carbonell Pastor E. Antibiotic use in dental practice. A review. *Med Oral Patol Oral Cirurgia Bucal*. 2007 May 1;12(3):E186–192.
55. Idsoe O, Guthe T, Willcox RR, de Weck AL. Nature and extent of penicillin side-reactions, with particular reference to fatalities from anaphylactic shock. *Bull World Health Organ*. 1968;38(2):159–88.
56. Kendler JS, Hartman BJ. Beta-lactam antibiotics. In: Armstrong D, Cohen J, editors. *Infectious diseases*. St Louis: Mosby; 1999.
57. Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *J Infect Dis*. 1978 May;137 Suppl:S74–9.
58. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Intern Med*. 1987 Aug;107(2):204–15.
59. Adkinson NF, Swabb EA, Sugerman AA. Immunology of the monobactam aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother*. 1984 Jan;25(1):93–7.
60. Katzung B. Chemotherapeutic drugs. In: *Katzung & Trevor's Pharmacology Examination and Board Review*. 12th edition. McGraw Hill / Medical; 2018. p. 367–475.
61. Bui T, Preuss CV. Cephalosporins. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551517/>



62. Zhanel GG, Sniezek G, Schweizer F, Zelenitsky S, Lagacé-Wiens PRS, Rubinstein E, et al. Ceftaroline: a novel broad-spectrum cephalosporin with activity against meticillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Drugs*. 2009;69(7):809–31.
63. Fernandes R, Amador P, Prudêncio C.  $\beta$ -Lactams: chemical structure, mode of action and mechanisms of resistance. *Rev Res Med Microbiol*. 2013 Jan;24(1):7.
64. Kelkar PS, Li JT. Cephalosporin allergy. *N Engl J Med*. 2001 Sep 13;345(11):804–9.
65. Department of Paediatrics and Adolescent Medicine, Princess Margaret Hospital, Laichikok, Hong Kong, Lee Q. Use of cephalosporins in patients with immediate penicillin hypersensitivity: cross-reactivity revisited. *Hong Kong Med J*. 2014 Oct 8;20(5):428–36.
66. Tooke CL, Hinchliffe P, Bragginton EC, Colenso CK, Hirvonen VHA, Takebayashi Y, et al.  $\beta$ -Lactamases and  $\beta$ -Lactamase Inhibitors in the 21st Century. *J Mol Biol*. 2019 Aug 23;431(18):3472–500.
67. Curello J, MacDougall C. Beyond Susceptible and Resistant, Part II: Treatment of Infections Due to Gram-Negative Organisms Producing Extended-Spectrum  $\beta$ -Lactamases. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT Off J PPAG*. 2014 Jul;19(3):156–64.
68. Halling F, Neff A, Heymann P, Ziebart T. Trends in antibiotic prescribing by dental practitioners in Germany. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2017 Nov;45(11):1854–9.
69. Rodríguez Martínez S, Talaván Serna J, Silvestre FJ. [Dental management in patients with cirrhosis]. *Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;39(3):224–32.
70. Brogden RN, Carmine A, Heel RC, Morley PA, Speight TM, Avery GS. Amoxicillin/clavulanic acid: a review of its antibacterial activity, pharmacokinetics and therapeutic use. *Drugs*. 1981 Nov;22(5):337–62.
71. Wise R, Andrews JM, Bedford KA. In vitro study of clavulanic acid in combination with penicillin, amoxicillin, and carbenicillin. *Antimicrob Agents Chemother*. 1978 Mar;13(3):389–93.
72. Stein GE, Gurwith MJ. Amoxicillin-potassium clavulanate, a beta-lactamase-resistant antibiotic combination. *Clin Pharm*. 1984;3(6):591–9.
73. Krause KM, Serio AW, Kane TR, Connolly LE. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Jun;6(6):a027029.
74. Dougherty JA, Sucher AJ, Chahine EB, Shihadeh KC. Omadacycline: A New Tetracycline Antibiotic. *Ann Pharmacother*. 2019 May;53(5):486–500.
75. Peedikayil F. Antibiotics in Odontogenic Infections - An Update. *J Antimicrob Agents*. 2016 Jan 1;2.
76. Banić Tomišić Z. The Story of Azithromycin. *Kem U Ind Časopis Kemičara Kem Inženjera Hrvat*. 2011 Dec 8;60(12):603–17.
77. Jelić D, Antolović R. From Erythromycin to Azithromycin and New Potential Ribosome-Binding Antimicrobials. *Antibiotics*. 2016 Sep 1;5(3):29.

78. Lo Bue AM, Sammartino R, Chisari G, Gismondo MR, Nicoletti G. Efficacy of azithromycin compared with spiramycin in the treatment of odontogenic infections. *J Antimicrob Chemother.* 1993 Jun;31 Suppl E:119–27.
79. Chen WR, Ding Y, Johnston CT, Teppen BJ, Boyd SA, Li H. Reaction of Lincosamide Antibiotics with Manganese Oxide in Aqueous Solution. *Environ Sci Technol.* 2010 Jun 15;44(12):4486–92.
80. Rosenblatt JE, Edson RS. Symposium on antimicrobial agents. Metronidazole. *Mayo Clin Proc.* 1987 Nov;62(11):1013–7.
81. Stokes M, Abdijadid S. Disulfiram. In: StatPearls [Internet] [Internet]. StatPearls Publishing; 2022 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459340/>
82. Kollef M, Niederman M. Antimicrobial resistance in the ICU: The time for action is now. *Crit Care Med.* 2001 Apr;29(4 Suppl):N63.
83. Nagarajan R. Antibacterial activities and modes of action of vancomycin and related glycopeptides. *Antimicrob Agents Chemother.* 1991 Apr;35(4):605–9.
84. Cooper GL, Given DB. *Vancomycin: A Comprehensive Review of 30 Years of Clinical Experience.* Wiley; 1986. 84 p.
85. O’Sullivan TL, Ruffing MJ, Lamp KC, Warbasse LH, Rybak MJ. Prospective evaluation of red man syndrome in patients receiving vancomycin. *J Infect Dis.* 1993 Sep;168(3):773–6.
86. Eng RH, Wynn L, Smith SM, Tecson-Tumang F. Effect of intravenous vancomycin on renal function. *Chemotherapy.* 1989;35(5):320–5.
87. Brummett RE. Ototoxicity of vancomycin and analogues. *Otolaryngol Clin North Am.* 1993 Oct;26(5):821–8.
88. Bratton TA, Jackson DC, Nkungula-Howlett T, Williams CW, Bennett CR. Management of complex multi-space odontogenic infections. *J Tenn Dent Assoc.* 2002;82(3):39–47.
89. Peterson LJ. Contemporary management of deep infections of the neck. *J Oral Maxillofac Surg Off J Am Assoc Oral Maxillofac Surg.* 1993 Mar;51(3):226–31.
90. Han MD, Markiewicz MR, Miloro M. Principles of management and prevention of odontogenic infections. In: Hupp JR, Ellis E, Tucker MR, editors. *Contemporary oral and maxillofacial surgery.* Seventh edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. p. 318–34.
91. Miletić I, Šegović S, Anić I. Antibiotici u endodonciji. *Hrvat Stomatološki Vjesn.* 2007;14(4):4–8.
92. Antibiotic Prophylaxis [Internet]. [cited 2023 May 30]. Available from: <https://www.ada.org/resources/research/science-and-research-institute/oral-health-topics/antibiotic-prophylaxis>

93. Mombelli A. Upotreba antibiotika u parodontome liječenju. In: Lindhe J., Karring T., Lang N.P., editors. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija*. 1. hrvatsko izdanje. Zagreb: Globus; 2004. p. 494–511.
94. Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Berglundh T, et al. Treatment of stage I–III periodontitis—The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol*. 2020;47(S22):4–60.
95. Blair FM, Chapple ILC. Prescribing for periodontal disease. *Prim Dent J*. 2014 Nov;3(4):38–43.
96. Seppänen L, Lauhio A, Lindqvist C, Suuronen R, Rautemaa R. Analysis of systemic and local odontogenic infection complications requiring hospital care. *J Infect*. 2008 Aug;57(2):116–22.
97. López-Píriz R, Aguilar L, Giménez MJ. Management of odontogenic infection of pulpal and periodontal origin. *Med Oral Patol Oral Cirugia Bucal*. 2007 Mar 1;12(2):E154–159.
98. American Academy of Pediatric Dentistry. Use of antibiotic therapy for pediatric dental patients. *The Reference Manual of Pediatric Dentistry* [Internet]. Chicago: Ill.: American Academy of Pediatric Dentistry; Available from: 2022:495–9.
99. Fouad AF, Abbott PV, Tsilingaridis G, Cohenca N, Lauridsen E, Bourguignon C, et al. International Association of Dental Traumatology guidelines for the management of traumatic dental injuries: 2. Avulsion of permanent teeth. *Dent Traumatol*. 2020;36(4):331–42.
100. Schmidt J, Kunderova M, Pilbauerova N, Kapitan M. A Review of Evidence-Based Recommendations for Pericoronitis Management and a Systematic Review of Antibiotic Prescribing for Pericoronitis among Dentists: Inappropriate Pericoronitis Treatment Is a Critical Factor of Antibiotic Overuse in Dentistry. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jun 24;18(13):6796.
101. PhD AHJD. *Mosby's Dental Drug Reference*. 13th edition. Philadelphia: Mosby; 2021. 1440 p.
102. Llor C, Bjerrum L. Antimicrobial resistance: risk associated with antibiotic overuse and initiatives to reduce the problem. *Ther Adv Drug Saf*. 2014 Dec;5(6):229–41.
103. Infectious Diseases Society of America (IDSA), Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, et al. Combating antimicrobial resistance: policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2011 May;52 Suppl 5(Suppl 5):S397–428.
104. European Centre for Disease Prevention and Control. Antimicrobial resistance surveillance in Europe :annual report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS Net) 2011. [Internet]. LU: Publications Office; 2012 [cited 2023 Jun 5]. Available from: <https://data.europa.eu/doi/10.2900/6551>
105. Bergman M, Huikko S, Pihlajamäki M, Laippala P, Palva E, Huovinen P, et al. Effect of macrolide consumption on erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Finland in 1997–2001. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2004 May 1;38(9):1251–6.

106. Piddock LJV. The crisis of no new antibiotics--what is the way forward? *Lancet Infect Dis.* 2012 Mar;12(3):249–53.
107. Bartlett JG, Gilbert DN, Spellberg B. Seven ways to preserve the miracle of antibiotics. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2013 May;56(10):1445–50.
108. Bennadi D. Self-medication: A current challenge. *J Basic Clin Pharm.* 2014;5(1):19.
109. Borg MA, Scicluna EA. Over-the-counter acquisition of antibiotics in the Maltese general population. *Int J Antimicrob Agents.* 2002 Oct;20(4):253–7.
110. Väänänen MH, Pietilä K, Airaksinen M. Self-medication with antibiotics--does it really happen in Europe? *Health Policy Amst Neth.* 2006 Jul;77(2):166–71.
111. Rawson TM, Moore LSP, Castro-Sanchez E, Charani E, Davies F, Satta G, et al. COVID-19 and the potential long-term impact on antimicrobial resistance. *J Antimicrob Chemother.* 2020 Jul 1;75(7):1681–4.



Katarina Senjić rođena je 8. prosinca 1998. godine u Osijeku. Nakon završetka Osnovne škole „Vladimir Nazor” Đakovo upisuje se 2013. godine u Gimnaziju A. G. Matoša Đakovo, smjer opća gimnazija. 2017. godine započinje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu i polaže ispit za Njemačku jezičnu diplomu, nivo C1.