

# **Postupanje s rizičnim bolesnicima u ordinaciji dentalne medicine**

---

**Mihalić, Petra**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*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://urn.nsk.hr/um:nbn:hr:127:714098>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-05-15**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Petra Mihalić

# **POSTUPANJE S RIZIČNIM BOLESNICIMA U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE**

**DIPLOMSKI RAD**

Zagreb, 2022.

Rad je ostvaren u: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Katedra za farmakologiju

Mentor rada: Krešimir Bašić, doc. dr. sc., Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Lektor hrvatskog jezika: Doris Babić, mag. philol. educ. croat.

Lektor engleskog jezika: Dunja Krpanec, mag. philol. educ. angl.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskega rada:

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

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

Rad sadrži: 79 stranica

6 tablica

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 diplomskega 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. Krešimiru Bašiću na uloženom trudu, strpljenju i vodstvu pri izradi ovog diplomskog rada.

Hvala mami i tati koji me s ljubavlju i strpljenjem prate na putu mog odrastanja.

Hvala Andrei, Luciji, Pauli i Matei koje su me naučile o prijateljstvu puno više nego što misle da jesu. Hvala i mojim tuljanim Ivi, Dajani, Dori i Emi na deset godina zajedničkog stvaranja nezaboravnih uspomena.

Hvala Marinki koja me sluša, razumije i prihvata od prvog dana našeg upoznavanja.

Hvala Katarini što vjeruje u mene svim srcem.

I beskrajno hvala mojoj seki Emi koja unosi (ne)mir u moj mali svemir.

## **POSTUPANJE S RIZIČNIM BOLESNICIMA U ORDINACIJI DENTALNE MEDICINE**

### **Sažetak**

Doktori dentalne medicine svakodnevno se susreću sa sve većim brojem rizičnih bolesnika u svojim ordinacijama. Sa stomatološkog stajališta rizični bolesnici su osobe s različitim sistemskim bolestima i poremećajima koji predstavljaju rizik od razvoja životno ugrožavajućih stanja za vrijeme ili nakon stomatološkog liječenja, a postupanje s takvim pacijentima prema preporučenim smjernicama uvelike smanjuje taj rizik, iako je on uvijek prisutan. Pacijenti s različitim oblicima kardiovaskularnih bolesti posebno su osjetljivi na fizičke ili emocionalne izazove s kojima se mogu susresti tijekom stomatološkog liječenja. Odgovarajuća preoperativna priprema hematoloških bolesnika značajno smanjuje rizik od krvarenja tijekom i nakon kirurških zahvata. Loše kontrolirane endokrinološke bolesti kontraindikacija su za provedbu stomatološkog liječenja zbog povećanog rizika od razvoja životno ugrožavajućih stanja. Izbjegavanje ili reduciranje provocirajućih čimbenika na najmanju moguću razinu od velike je važnosti za pacijente oboljele od astme. Prilagodba doze većine lijekova iz stomatološke prakse provodi se kod pacijenata s uznapredovalim bolestima jetre i bubrega. Onkološki bolesnici zahtijevaju kontinuirano praćenje i stomatološko zbrinjavanje što doktora dentalne medicine čini važnim članom interdisciplinarnog tima koji sudjeluje u liječenju onkoloških pacijenata.

**Ključne riječi:** rizik; pacijent; smjernice

## **TREATMENT OF AT – RISK PATIENTS IN THE DENTAL OFFICE**

### **Summary**

Doctors of Dental Medicine encounter with an increasing number of at – risk patients in their dental offices on a daily basis. From a dental point of view, at – risk patients are persons with various systemic diseases and disorders which represent a risk for the development of life – threatening conditions during or after the dental treatment. However, treating such patients according to the guidelines greatly reduces that risk, although it is always present. Patients with various forms of cardiovascular diseases are especially sensitive to the physical or emotional challenges that may be met during the dental treatment. Adequate preoperative preparation of hematologic patients significantly reduces the risk of bleeding during and after surgical procedures. Poorly controlled endocrine diseases represent a contraindication for the implementation of the dental treatment due to the increased risk of developing life – threatening conditions. Avoiding or reducing provoking factors to the lowest possible level is of great importance for patients suffering from asthma. Dose adjustment of most drugs in a dental practice is carried out in patients with advanced liver and kidney diseases. Oncology patients require continuous monitoring and dental care which makes the doctor of dental medicine an important member of the interdisciplinary team that participates in the treatment of oncology patients.

**Keywords:** Risk; patient; guidelines

## **SADRŽAJ**

1. UVOD.....	1
2. POSTUPANJE S RIZIČNIM BOLESNICIMA.....	3
2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI.....	4
2.1.1. Hipertenzija.....	4
2.1.2. Ishemija srca.....	7
2.1.2.1. Angina pectoris.....	7
2.1.2.2. Infarkt miokarda.....	8
2.1.3. Aritmije.....	10
2.1.4. Infektivni endokarditis.....	13
2.2. HEMATOLOŠKE BOLESTI.....	17
2.2.1. Anemija.....	17
2.2.2. Poremećaji bijelih krvnih stanica.....	20
2.2.2.1. Leukemija.....	21
2.2.2.2. Limfomi.....	23
2.2.2.3. Multipli mijelom.....	25
2.2.3. Prirođeni poremećaji krvarenja.....	27
2.2.3.1. Von Willebrandova bolest.....	27
2.2.3.2. Hemofilija.....	28
2.2.4. Stečeni poremećaji krvarenja.....	31
2.3. ENDOKRINOLOŠKE BOLESTI.....	39
2.3.1. Dijabetes.....	39
2.3.2. Bolesti štitnjače.....	42

2.4. PLUĆNE BOLESTI.....	45
2.4.1. Astma.....	45
2.5. BOLESTI JETRE.....	47
2.5.1. Hepatitis.....	48
2.6. BUBREŽNE BOLESTI.....	52
2.6.1. Konična bubrežna bolest.....	52
2.7. ONKOLOŠKE BOLESTI.....	57
3. RASPRAVA.....	65
4. ZAKLJUČAK.....	71
5. LITERATURA.....	73
6. ŽIVOTOPIS.....	78

## **Popis skraćenica**

ACE – angiotenzin konvertirajući enzim (angiotensin converting enzyme)

IM – infarkt miokarda

NSAR – nesteroidni antireumatici

SŽS – središnji živčani sustav

ASK – acetilsalicilna kiselina

KPR – kardiopulmonalna reanimacija

AV blok – atrioventrikularni blok

NOAK – novi antikoagulantni lijekovi

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

IE – infektivni endokarditis

ESC – Europsko kardiološko društvo (European Society of Cardiology)

Hb – hemoglobin

EBV – Epstein – Barr virus

KKS – kompletna krvna slika

HL – Hodgkinov limfom

HIV – virus humane imunodeficijencije (human immunodeficiency virus)

AIDS – sindrom stečene imunodeficijencije (Acquired Immunodeficiency Syndrome)

MM – multipli mijelom

Ig – imunoglobulin

MRONJ – osteonekroza čeljusti uzrokovana lijekovima (medication – related osteonecrosis of the jaw)

vWF – von Willebrandov faktor

vWB – von Willebrandova bolest

HCV – hepatitis C virus

HBV – hepatitis B virus

aPTV – aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme

PV – protrombinsko vrijeme

TV – trombinsko vrijeme

DIK – diseminirana intravaskularna koagulacija

COX – ciklooksigenaza (cyclooxygenase)

PG – prostaglandini

ADP – adenozin difosfat (adenosine diphosphate)

VTE – venski tromboembolizam

DVT – duboka venska tromboza

PE – plućna embolija

INR – internacionalni normirajući omjer (International Normalized Ratio)

AŽS – autonomni živčani sustav

GUK – glukoza u krvi

HbA1c – glikozilirani hemoglobin

T4 – tiroksin

T3 – trijodtironin

PTH – paratiroidni hormon

HAV – hepatitis A virus

HDV – hepatitis D virus

HEV – hepatitis E virus

HBsAg – antigen hepatitisa B

HBIG – hepatitis B imunoglobulin

ADH – antidiuretski hormon

HSV – herpes simplex virus

ORN – osteoradionekroza

TMZ – temporomandibularni zglob

## **1. UVOD**

Napredak suvremene medicine produljio je životni vijek i kvalitetu života ljudi, ali istovremeno i povećao broj pacijenata u ordinaciji dentalne medicine. Porast broja pacijenata, osobito starije životne dobi zahtijeva od doktora dentalne medicine poznavanje širokog raspona medicinskih stanja i lijekova koji se primjenjuju u terapiji tih stanja, a koji mogu utjecati na oralno zdravlje i stomatološko liječenje. Ključ uspješnog zbrinjavanja rizičnih bolesnika u ordinaciji dentalne medicine je pažljiva individualna procjena koristi planiranog stomatološkog zahvata naspram potencijalnog rizika za zdravlje pacijenta, a temelji se na faktorima vezanim uz pacijenta i samo stomatološko liječenje. U većini slučajeva korist od provođenja potrebnog stomatološkog zahvata uvelike nadilazi potencijalne rizike, dok je u manjem broju slučajeva taj rizik veći i zahtijeva odgodu stomatološkog liječenja. Nakon donesene odluke o pružanju stomatološke skrbi rizičnom bolesniku odabire se odgovarajući način modifikacije stomatološkog liječenja s ciljem prevencije ili smanjenja rizika od potencijalnih medicinskih problema koji se mogu javiti za vrijeme ili kao rezultat liječenja. (1) Cilj ovog rada je opisati najčešće sistemske bolesti i lijekove koji se koriste u liječenju tih bolesti te njihov utjecaj na oralno zdravlje, predstaviti potencijalno životno ugrožavajuća hitna stanja s kojima se doktori dentalne medicine mogu susresti u svojim ordinacijama i smjernice za postupanje s rizičnim bolesnicima kako bi se taj rizik sveo na najmanju moguću razinu.

## **2. POSTUPANJE S RIZIČNIM BOLESNICIMA**

## 2.1. KARDIOVASKULARNE BOLESTI

### 2.1.1. Hipertenzija

Hipertenziju definiramo kao stanje trajno povišenih vrijednosti sistoličkog i/ili dijastoličkog arterijskog krvnog tlaka u mirovanju. Oko 90 % pacijenata boluje od primarne (esencijalne) hipertenzije nepoznate etiologije, a preostali manji broj pacijenata od sekundarne hipertenzije poznate etiologije. Najčešća patološka stanja organizma u podlozi sekundarne hipertenzije su kronična bubrežna bolest, Cushingov sindrom, feokromocitom te bolesti štitne i paratiroidnih žlijezda (2). Vrijednosti krvnog tlaka za odrasle osobe iznad 140/90 mmHg smatraju se hipertenzijom, (Tablica 1).

Tablica 1. Klasifikacija krvnog tlaka i arterijske hipertenzije.

KRVNI TLAK	SISTOLIČKI (mmHg)		DIJASTOLIČKI (mmHg)
Optimalni	< 120	i	< 80
Normalni	< 130	i	< 85
Visoko normalni	130 – 139	ili	85 – 89
<b>HIPERTENZIJA</b>			
Stadij I (blaga)	140 – 159	ili	90 – 99
Stadij II (umjerena)	160 – 179	ili	100 – 109
Stadij III (teška)	> 180	ili	> 110
Hipertenzivna kriza	> 220	ili	> 120

Hipertenzija je najčešće asimptomatska bolest dugi niz godina uz povišen krvni tlak kao jedini klinički znak bolesti. U trenutku pojave simptoma oni su nespecifični te uključuju glavobolju, vrtoglavicu i šum u ušima. Kasni znakovi i simptomi pojavljuju se u uznapredovalom stadiju bolesti kao posljedica oštećenja ciljnih organa, a najčešće zahvaćeni organi su bubrezi, srce, mozak i oči (1).

Liječenje ovisi o vrsti hipertenzije, a zajednički cilj je održavanje krvnog tlaka unutar normalnih vrijednosti kako bi se spriječilo oštećenje drugih organa. Sekundarna hipertenzija liječi se etiološki, a primarna promjenom životnih navika i lijekovima. Promjena životnih navika podrazumijeva gubitak tjelesne mase, promjenu prehrabnenih navika, redovitu tjelesnu aktivnost i prestanak pušenja.

Lijekovi se prema mehanizmu djelovanja dijele na diuretike, inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE – inhibitori), blokatore angiotenzinskih receptora, inhibitore simpatikusa i blokatore kalcijevih kanala (2).

Oralne manifestacije bolesti javljaju se kao nuspojava antihipertenziva, a ne same bolesti te su neke od najčešćih suhoća usta, lihenoidna reakcija, promjena okusa, angioedem, stomatopiroza i hipertrofija gingive.

Uzimanje iscrpne anamneze prvi je korak do određivanja ispravnog plana terapije. Kroz anamnezu otkrivamo radi li se o pacijentu s dijagnosticiranom ili nedijagnosticiranom hipertenzijom. Ako se radi o prvoj skupini pacijenata, važno je saznati otkad pacijent boluje od hipertenzije, o kojoj se vrsti hipertenzije radi, kako se liječi i je li bolest pod kontrolom. Ako je bolest nedijagnosticirana, a doktor dentalne medicine na temelju prepoznavanja kliničkih znakova i simptoma ili mjerena krvnog tlaka ustanovi povišene vrijednosti krvnog tlaka, njegova uloga nije postavljanje dijagnoze, već informiranje pacijenta o postojećem stanju i upućivanje liječniku obiteljske medicine.

Dugotrajna i slabo kontrolirana hipertenzija dovode do oštećenja ciljnih organa i mogućih komplikacija kao što su kongestivno zatajenje srca, cerebrovaskularne bolesti, infarkt miokarda (IM), bubrežne bolesti, oštećenje periferne cirkulacije i dijabetes zbog čega su takvi pacijenti dodatno ugroženi. Uz terapiju osnovne bolesti često primaju i terapiju za liječenje komplikacija osnovne bolesti što je još jedan od važnih čimbenika u planiranju stomatološkog zahvata (1).

Kod pacijenata s blagom ili umjerenom hipertenzijom, dakle krvnim tlakom nižim od 180/110 mmHg provodi se uobičajeno stomatološko liječenje uz minimalan rizik od neželjenog ishoda.

Pacijenti s teškom hipertenzijom, dakle krvnim tlakom  $\geq 180/110$  mmHg mogu biti asimptomatski ili simptomatski, a u oba slučaja se elektivni (rutinski) zahvati odgađaju. Ako osoba nema simptome, preporuča se posjet liječniku obiteljske medicine unutar tjedan dana, a prisutnost simptoma poput glavobolje, otežanog disanja i boli u prsim znak su hipertenzivne krize i stanje koje zahtijeva hitnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom uz primjenu antihipertenziva.

Hitni zahvati kod pacijenata s teškom hipertenzijom provode se nakon konzultacije s njegovim liječnikom i u bolničkim uvjetima uz stalan nadzor vitalnih funkcija, uspostavu venskog puta i po potrebi sedaciju te mogućnost brze intervencije u slučaju akutnog povišenja krvnog tlaka (3).

Akutno povišenje krvnog tlaka, interakcija lijekova koje pacijent uzima s lijekovima koji se koriste u stomatološkoj praksi i vazokonstriktorom te nuspojave lijekova glavni su potencijalno rizični faktori koje treba uzeti u obzir tijekom stomatološkog liječenja pacijenata oboljelih od hipertenzije.

Naglo povišenje krvnog tlaka životno je ugrožavajuće stanje s obzirom na to da može dovesti do IM ili moždanog udara, a posljedica je povećanog lučenja endogenih katekolamina kao odgovor na stres, unosa egzogenih katekolamina kao dodatka otopini lokalnog anestetika ili upotrebe retrakcijskih končića s vazokonstriktorom.

Kod većine pacijenata stomatološki zahvati izazivaju stres i anksioznost pri čemu je uloga doktora dentalne medicine smanjenje stresa na najmanju moguću razinu, osobito kada se radi o pacijentima s hipertenzijom. Doktor dentalne medicine mora uspostaviti dobar odnos s pacijentom, zadobiti njegovo povjerenje i stvoriti osjećaj sigurnosti. Čekanje, dugotrajni i neočekivani zahvati te buka povisuju razinu stresa kod pacijenata, stoga su kratkotrajni i jutarnji termini, objašnjavanje postupaka prije njihovog izvođenja i tiha relaksirajuća glazba najbolji način za redukciju stresa. Moguća je i primjena kratkodjelujućih benzodiazepina poput triazolama sat vremena prije zahvata za postizanje anksiolitičkog učinka.

Akutno povišenje krvnog tlaka može nastati i kao posljedica interakcije antihipertenziva s vazokonstriktorom koji se dodaje lokalnom anestetiku, ali je od malog kliničkog značaja ako se primjenjuju uobičajene doze vazokonstriktora. To se ponajprije odnosi na neselektivne  $\beta$  – blokatore (npr. propranolol) koji onemogućavaju kompenzatornu vazodilataciju u krvnim žilama skeletnih mišića putem  $\beta_2$  – receptora. Vazokonstriktor djeluje na  $\alpha_1$  – receptore i uzrokuje perifernu vazokonstrikciju, a to značajno povisuje krvni tlak. Nepoželjna interakcija znatno se rjeđe pojavljuje kod pacijenata na terapiji selektivnim  $\beta$  – blokatorima (3).

Istraživanja su pokazala da jedna do dvije ampule 2 % lidokaina s 1:100 000 ili 1:200 000 adrenalina u pacijenata s blagom i umjerenom hipertenzijom nije od većeg kliničkog značaja za nastanak kardiovaskularnih komplikacija, ali taj rizik raste s primjenom većih doza vazokonstriktora (4). Kod pacijenata s teškom hipertenzijom primjena lokalnog anestetika s vazokonstriktorom je kontraindicirana s obzirom da rizik njegove primjene nadilazi korist.

Retrakcijski končići s visoko koncentriranim adrenalinom za postizanje hemostaze prije otiskivanja nisu indicirani kod pacijenata s hipertenzijom zbog brze apsorpcije kroz gingivni sulkus i posljedično vazokonstrikcije uz porast krvnog tlaka (3).

Osim interakcije s vazokonstriktorom postoje interakcije antihipertenziva i s nekim drugim lijekovima poput antibiotika, anksiolitika i nesteroidnih antireumatika (NSAR). Makrolidni antibiotici eritromicin i klaritromicin u interakciji s blokatorima kalcijevih kanala povisuju razinu tog lijeka u krvnoj plazmi i pojačavaju njegov učinak, a to može dovesti do akutnog zatajenja bubrega. Anksiolitici kao depresori središnjeg živčanog sustava (SŽS) ostvaruju sinergističko djelovanje s antihipertenzivima što izaziva jaku hipotenziju. Dugotrajna primjena NSAR smanjuje učinak antihipertenziva.

Nuspojava većine antihipertenziva, ali najčešće diuretika i blokatora  $\alpha$  i  $\beta$  – receptora je ortostatska hipotenzija koja se javlja pri ustajanju zbog naglog pada tlaka kojeg organizam nije u stanju kompenzirati, a može dovesti do gubitka svijesti. Pacijent se mora postepeno dovesti iz ležećeg u sjedeći i na kraju stojeći položaj (1).

### **2.1.2. Ishemijska bolest srca**

Ishemijska bolest srca je stanje smanjenog protoka krvi kroz srčani mišić što dovodi do njegove smanjene oksigenacije. Neravnoteža između opskrbe miokarda kisikom i njegove potražnje rezultira pojavom ishemijskih simptoma. Najčešći uzrok neravnoteže je ateroskleroza, bolest koju karakterizira zadebljanje unutrašnjeg sloja arterijskih stijenki zbog nakupljanja plaka, a nastaje sinergističkim djelovanjem različitih rizičnih faktora kao što su hipertenzija, pozitivna obiteljska anamneza, muški spol, starija životna dob, pušenje, dijabetes, stres i depresija. Ostala stanja koja mogu biti uzrok nastanka ishemijske bolesti srca su embolija, stenoza koronarnih ušća, spazam koronarnih aretrija i kongenitalne srčane mane. Klinički oblici ishemijske bolesti srca su angina pectoris i infarkt miokarda (5).

#### **2.1.2.1. Angina pectoris**

Anginu pectoris karakterizira neugodan osjećaj pritiska, stezanja i boli u području iza prsne kosti s mogućnošću širenja u područje ramena, lijeve ili desne ruke, vrata i donje čeljusti. Bol ima ograničeno vrijeme trajanja od pet do 15 minuta. Angina pectoris dijeli se na stabilnu i nestabilnu.

Stabilnu anginu pectoris karakteriziraju rekurentni napadaji boli nepromjenjivog intenziteta i trajanja tijekom vremena. Najčešće se pojavljuju pri fizičkom naporu, ali i prilikom jela ili u stanju stresa. Bol nestaje s prestankom fizičke aktivnosti ili primjenom lijekova.

Osim za vrijeme akutnog napadaja, lijekovi za liječenje angine pectoris koriste se i u svrhu dugotrajne profilakse, a mehanizam djelovanja temelji se na smanjenju potrebe srca za kisikom.

Najčešće korišteni lijekovi su nitrati,  $\beta$  – adrenergični blokatori, antagonisti kalcija i antiagregacijski lijekovi. Nitroglycerin, vazodilatator iz skupine nitrata primjenjuje se u obliku tableta, spreja, masti i flastera. Najzastupljeniji način liječenja akutnog napadaja angine pectoris je sublingvalna primjena tableta nitroglicerina (1). Acetilsalicilna kiselina (ASK) iz skupine antiagregacijskih lijekova povezuje se sa značajno smanjenim rizikom od kardiovaskularnih komplikacija te se preporuča za svakodnevnu primjenu u dozi od 75 do 100 mg (6).

Osim farmakološke terapije, kod pacijenata oboljelih od angine pectoris, kao i kod svih ostalih kardiovaskularnih bolesnika, bitna je promjena štetnih životnih navika. Predisponirajući faktori za akutni napadaj koje treba izbjegavati su niske ili visoke temperature, obilni obroci, stres, pušenje te stimulansi SŽS poput amfetamina, efedrina, kofeina i malih doza alkohola.

Revaskularizacija je još jedna od metoda liječenja koja uključuje postupak koronarne angioplastike s postavljenjem stenta i postupak ugradnje premosnica. S obzirom da metalni stentovi neposredno nakon ugradnje značajno povećavaju rizik od nastanka krvnog ugruška, pacijenti su na dvostrukoj antiagregacijskoj terapiji ASK i klopidogrelom godinu dana.

Nestabilnu anginu pectoris karakterizira bol koja tijekom vremena postaje intenzivnija, učestalija, duže traje i pojavljuje se pri manjem fizičkom naporu, u mirovanju ili snu. Za razliku od stabilne angine pectoris, bol ne popušta na nitroglycerin, a prognoza je lošija. Pacijenti nerijetko u kraćem vremenskom razdoblju dožive akutni IM (1).

### **2.1.2.2. Infarkt miokarda**

Akutni IM životno je ugrožavajuće stanje u kojem dolazi do nekroze miokarda uslijed produljene ishemije. Bol nastupa naglo, intenzivnija je i pojavljuje se pri fizičkom naporu ili u mirovanju. Uz bol se mogu pojaviti i uznemirenost, pojačano znojenje, slabost, mučnina i povraćanje. Žene su sklonije atipičnim simptomima kao što su umor, dispneja i gastrointestinalne smetnje. Prvi napadaj boli nalik na anginu pectoris, promijenjen karakter i intenzitet boli kod pacijenata s anginom pectoris i bol koja ne popušta na nitroglycerin ili se ponovno pojavi nakon popuštanja znakovi su koji trebaju pobuditi sumnju da se radi o akutnom IM. Zatajenje srca i srčani arest glavne su kardiovaskularne komplikacije IM.

Poremećaj srčanog ritma najčešći je uzrok iznenadnog srčanog zastoja kod osoba koje dožive IM, a u većini slučajeva se pojavljuje unutar sat vremena i zahtijeva hitnu intervenciju u obliku kardiopulmonalne reanimacije (KPR).

Ako je osoba pri svijesti do dolaska hitne medicinske pomoći, daju se kisik, nitroglycerin i ASK 300 mg koju osoba treba prožvakati i progutati kako bi se smanjila agregacija trombocita i spriječio nastanak tromba. Glavni cilj rane intervencije je prekid ishemije, smanjenje područja nekroze miokarda i spriječavanje smrtnog ishoda zbog smrtonosnih srčanih aritmija.

Stupanj ishemije i oštećenja miokarda glavni je faktor koji određuje daljnji tijek liječenja, a procjenjuje se na temelju elektrokardiograma. Metode liječenja potpune ishemije i zahvaćanja većeg dijela miokarda su primjena trombolitičke ili fibrinolitičke terapije (streptokinaza ili alteplaza) te koronarna angioplastika, a kod djelomične ishemije antikoagulantna terapija (heparin) (1).

Uobičajena preventivna farmakoterapija pacijenta nakon preboljenja IM uključuje antiagregacijske (ASK u dozi od 75 do 100 mg, klopидогrel ili tiklopidin) ili antikoagulantne lijekove (7). Prvih četiri do šest tjedana od infarkta miokarda pacijenti imaju povećan rizik od nastanka aritmija, zatajenja srca i ponovnog IM, ali ako su nakon tog perioda bez simptoma, tretira ih se kao pacijente sa stabilnom anginom pectoris. Teško oštećenje miokarda koje rezultira zatajenjem srca zahtjeva ugradnju srčanog elektrostimulatora (*pacemaker*).

Oralne manifestacije nisu direktno rezultat ishemiske bolesti srca, nego lijekova koji se koriste u liječenju te bolesti, a uključuju suhoću usta, promjenu okusa, lihenoidnu reakciju i hiperplaziju gingive. Karakterističan nalaz kod jedne trećine pacijenata s aterosklerozom su kalcifikacije karotidne arterije vidljive na ortopantomografskoj snimci.

Iz anamneze doktor dentalne medicine mora saznati ima li pacijent dijagnosticiran neki oblik ishemiske bolesti srca i kako se liječi ili na temelju kliničkih i radioloških simptoma i znakova prepoznati nedijagnosticiranu ishemisku bolest srca, a u tom slučaju poslati pacijenta liječniku obiteljske medicine na daljnju evaluaciju.

Pacijenti sa simptomima nestabilne angine pectoris i pacijenti s preboljelim IM unutar mjesec dana pripadaju kategoriji visokog rizika i kod takvih se pacijenata bilo kakav elektivni zahvat odgađa, a hitni zahvati obavljaju nakon konzultacije s pacijentovim liječnikom i u bolničkim uvjetima s uspostavom venskog puta, kontinuiranim nadzorom vitalnih funkcija i profilaktičkom primjenom nitroglicerina. Pacijenti sa stabilnom anginom pectoris i preboljelim IM bez ishemiskih simptoma i drugih rizičnih faktora pripadaju kategoriji srednjeg rizika, a svi stomatološki zahvati mogu se izvoditi uz odgovarajuće mjere opreza.

Pacijenti se naručuju u kraćim jutarnjim terminima, osigurava se udoban položaj u stolcu i mirno okruženje, a po potrebi provodi sedacija. Uvijek je poželjno pri ruci imati nitroglicerin u slučaju potrebe za njegovom primjenom. Davanje lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora ne preporuča se zbog mogućnosti izazivanja srčanih aritmija i povišenja krvnog tlaka (1).

Ako postoji potreba za primjenom lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora kod pacijenata iz kategorije srednjeg rizika i pacijenata na terapiji neselektivnim  $\beta$  – blokatorima moguće je sa sigurnošću aplicirati dvije ampule lokalnog anestetika s 1:100 000 adrenalina, dok njihova primjena kod pacijenata iz kategorije visokog rizika zahtjeva prethodnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom (4). Upotreba retrakcijskih končića s dodatkom vazokonstriktora se ne preporuča.

Lijekovi koje uzimaju pacijenti s ishemijskom bolesti srca zahtjevaju pri određenim stomatološkim zahvatima ili u specifičnim uvjetima veću pozornost. Antiagregacijski i antikoagulantni lijekovi kod većih kirurških zahvata povećavaju rizik od krvarenja, NSAR osim ASK i naproksena povećavaju rizik od ponovnog IM, a nitrati i antihipertenzivi kod nagle promjene položaja stolca mogu izazvati ortostatsku hipotenziju.

Interakcija lijekova koje pacijent uzima s lijekovima koji se koriste u stomatološkoj praksi poput makrolidnih antibiotika povećava razinu statina i rizik od rabdomiolize te razinu antagonista kalcija i rizik od hipotenzije (1).

### **2.1.3. Aritmije**

Aritmija predstavlja poremećaj u radu srca kad postoji bilo kakvo odstupanje od normalnih vrijednosti pulsa i frekvencije te normalne provodljivosti srca. Redoviti i pravilni srčani impulsi potiskuju krv iz pretklijetki u klijetke, a iz klijetki u ostatak tijela. Poremećaj u nastajanju i/ili provođenju impulsa kroz srce uzrokuje srčane aritmije. Impulsi mogu biti preuranjeni, prebrzi, prespori ili nepravilni pa nastaje preuranjena kontrakcija, tahiaritmija, bradiaritmija ili fibrilacija. Frekvencija predstavlja broj otkucanja srca u minuti, a normalan raspon iznosi od 60 do 100 otkucaja u minuti (8).

Predisponirajući čimbenici za nastanak srčanih aritmija su starija životna dob, konzumacija duhana, alkohola te određenih lijekova i hrane, ishemijska bolest srca i ostala srčana oboljenja uz različite sistemske bolesti pluća, štitnjače i bubrega.

Srčane aritmije se prema srčanoj frekvenciji dijele na bradiaritmije i tahiaritmije, a prema mjestu nastanka na supraventrikularne i ventrikularne. Iako je prevalencija aritmija visoka, većina njih je od malog kliničkog značaja. Fibrilacija atrija, atrioventrikularni blok (AV blok) i fibrilacija ventrikula su vrste aritmija koje mogu biti životno ugrožavajuće ako se ne liječe.

Aritmije mogu biti simptomatske i asimptomatske, ali prisutnost ili odsutnost simptoma nije pouzdan kriterij za procjenu ozbiljnosti bolesti. U najčešće simptome svrstavaju se palpitacije, umor, vrtoglavica, omaglica i gubitak svijesti, ali i simptomi povezani sa zatajenjem srca poput dispneje i ortopneje. Jedini klinički znak aritmija je ubrzan, usporen ili nepravilan puls.

Liječenje aritmija najčešće započinje primjenom farmakološke terapije, a kod pacijenata kod kojih to ne daje rezultate ili su u životno ugrožavajućem stanju primjenjuje se elektrokardioverzija, ugradnja elektrostimulatora ili defibrilatora, radiofrekventna ablacija i kirurška terapija.

Bradiaritmije se liječe antikolinergikom atropinom koji uzrokuje tachikardiju, dok se trajne bradikardije liječe ugradnjom elektrostimulatora. Tahiaritmije se liječe antiaritmnicima koji se prema mehanizmu djelovanja mogu podijeliti u četiri skupine s obzirom na to koju vrstu ionskih kanala blokiraju i blokiraju li  $\beta$  – receptore. Iako takva klasifikacija podrazumijeva da svaka od tih skupina ima isključivo jedan mehanizam djelovanja, u stvarnosti to nije tako. U antiaritmike ubrajaju se blokatori natrijskih, kalijskih i kalcijevih kanala te blokatori  $\beta$  – adrenergičnih receptora. Većina antiaritmika ima uzak terapijski raspon što otežava postizanje odgovarajuće koncentracije tih lijekova u krvnoj plazmi, a da one ne budu previsoke (1).

Primjena antikoagulantnih lijekova poput varfarina i novih antikoagulantnih lijekova (NOAK) preporuča se kod osoba s valvularnom i/ili nevalvularnom fibrilacijom atrija zbog povišenog rizika za nastanak embolijskog moždanog udara ili tromboembolije (9).

Oralne manifestacije javljaju se kao nuspojava antiaritmika od kojih je najčešća promjena okusa, a mogu se javiti i suhoća usta, oralne ulceracije, petehije i hiperplazija gingive.

Identifikacija pacijenta sa srčanom aritmijom ili nedijagnosticiranom srčanom aritmijom prvi je korak do postavljanja ispravnog plana terapije. Doktor dentalne medicine od pacijenta s dijagnosticiranom srčanom aritmijom mora saznati o kojoj se vrsti aritmije radi, kako se osoba lijeći, uzima li lijekove i koje, ima li ugrađen elektrostimulator ili kardioverter – defibrilator, je li bolest pod kontrolom te kako utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti i postoje li okidači poput stresa, anksioznosti i uzimanja nekih lijekova.

Mjerenje vitalnih znakova i prepoznavanje simptoma bolesti može pobuditi sumnju na postojanje aritmije ili neke druge kardiovaskularne bolesti pa se u tom slučaju pacijent mora uputiti liječniku obiteljske medicine.

Modifikacija stomatološkog liječenja kod pacijenata s dijagnosticiranim srčanim aritmijama provodi se s ciljem smanjenja rizika od razvoja aritmija i kardiovaskularnih komplikacija kao što su akutni IM, srčani arest i embolijski moždani udar (1).

Pacijenti se svrstavaju u tri kategorije ovisno o riziku za nastanak komplikacija za vrijeme stomatološkog liječenja. Kategoriji visokog rizika pripadaju pacijenti s AV blokom 3. stupnja, simptomatskim ventrikularnim aritmijama i supraventrikularnim aritmijama s nekontroliranom ventrikularnom frekvencijom, a kod takvih se pacijenata svi elektivni zahvati odgađaju. Kod pacijenata iz kategorije srednjeg i niskog rizika, poput pacijenata s fibrilacijom atrija, mogu se provoditi svi elektivni zahvati.

Osim vrste aritmije, pri određivanju plana terapije treba uzeti u obzir i vrstu i težinu samog zahvata. Nekirurški zahvati pripadaju kategoriji niskog, a opsežniji oralnokirurški, maksilofacialni i neki zahvati iz parodontne kirurgije kategoriji srednjeg rizika s nešto malo većim rizikom od nastanka komplikacija, ali i dalje niskim (3).

Prije i tijekom stomatološkog liječenja doktor dentalne medicine mora provesti sve odgovarajuće mjere kojima će reducirati razinu stresa na najmanju moguću mjeru s obzirom da stres i anksioznost koji se dovode u vezu sa stomatološkim zahvatom mogu biti okidači za razvoj aritmija.

Doktor dentalne medicine mora biti upoznat s lijekovima koje pacijent koristi, interakcijom tih lijekova s drugim lijekovima i vazokonstriktorom koji se koriste u stomatološkoj praksi te s onim lijekovima koji mogu biti okidač za razvoj aritmija.

Većina pacijenata s fibrilacijom atrija je na antikoagulantnoj terapiji što povećava rizik od krvarenja nakon kirurških zahvata, a provođenje odgovarajućih pretraga prije zahvata uz korištenje odgovarajućih mjera lokalne hemostaze nakon zahvata značajno smanjuje taj rizik. Povećan oprez potreban je kod primjene penicilina i metronidazola s obzirom da interakcija varfarina i penicilina smanjuje, a interakcija varfarina i metronidazola pojačava antikoagulantni učinak tog lijeka.

Primjena lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora kod pacijenata s aritmijom može potaknuti razvoj aritmije pa se njegova primjena ne preporuča. U slučaju potrebe za primjenom, pacijenti koji pripadaju kategoriji niskog i srednjeg rizika mogu primiti do dvije ampule lokalnog anestetika s 1:100 000 adrenalina, dok njegova primjena kod pacijenata iz kategorije visokog rizika zahtjeva prethodnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom. Retrakcijski končići s vazokonstriktorom ne preporučaju se kao ni kod ostalih kardiovaskularnih bolesnika.

Povećan oprez je potreban kod primjene lijekova koji mogu potaknuti razvoj srčanih aritmija, a to su makrolidni antibiotici i digoksin. Terapijski raspon digoksina je vrlo uzak zbog čega je mogućnost toksične reakcije velika, a doktor dentalne medicine mora biti u stanju prepoznati karakteristične znakove i simptome kao što su hipersalivacija, mučnina, povraćanje, glavobolja, pospanost, smetnje vida pri čemu se okolina i predmeti doimaju zeleno ili žuto obojeni te preuranjene kontrakcije ventrikula. Poremećaj elektrolita kod starijih osoba treba pobuditi sumnju na trovanje digoksinom (1).

Kod pacijenata s ugrađenim elektrostimulatorom i kardioverter – defibrilatorom treba izbjegavati zahvate pri kojima se koriste instrumenti i aparati koji su izvor električnog polja (ultrazvučni instrumenti za uklanjanje tvrdih zubnih nasлага, elektrokirurški uređaj za gingivektomiju), a koji mogu poremetiti rad tih uređaja (3).

#### **2.1.4. Infektivni endokarditis**

Infektivni endokarditis (IE) je upalna bolest polimikrobnog porijekla koja zahvaća unutrašnji sloj srčane stijenke (endokard) i srčane zalistke. Streptokoki su najčešći uzročnici bolesti uz stafilokoke koji dobivaju na sve većoj važnosti. Glavni predstavnici su *Streptococcus Viridans* iz skupine α – hemolitičkih streptokoka koji čini sastavni dio flore usne šupljine i gastrointestinalnog trakta te *Staphylococcus Aureus* koji to nije. IE bolest je srednje i starije životne dobi, češća kod muškaraca.

Različita prirođena i stečena stanja nose doživotan rizik za razvoj IE, a uključuju bolesti srca i srčanih zalistaka. Bolesti srčanih zalistaka dijele se na stenozu (suženje), regurgitaciju (insuficijenciju) i kombinaciju tih dviju bolesti.

Reumatska bolest srca kao jedna od manifestacija reumatske vrućice, a koju karakterizira najčešće stenoza mitralnih zalistaka, bila je vodeći rizični faktor za nastanak IE, no u razvijenim zemljama unazad nekoliko desetljeća značajno se smanjila učestalost te bolesti (1).

U današnje vrijeme prolaps mitralne valvule predstavlja najčešći rizični faktor za razvoj IE, a podrazumijeva izbočenje mitralnog zalistka u lijevu pretklijetku za vrijeme kontrakcije lijeve klijetke što može uzrokovati vraćanje male količine krvi u lijevu pretklijetku (10).

Od ostalih bolesti i stanja izdvajaju se bolesti aortnih zalistaka i kongenitalne srčane greške (otvoreni ductus arteriosus, ventrikularni septalni defekt, bikuspidalni aortni zalistak i tetralogija Fallot), preboljeli IE, ugradnja umjetnih srčanih zalistaka (mehaničkih ili bioloških) te intravenska primjena droga. Bolesti srca i srčanih zalistaka su predisponirajući čimbenik za razvoj IE, ali ta se bolest može razviti i kod pacijenata bez utvrđenih predisponirajućih faktora (Tablica 2).

Tablica 2. Predisponirajuća stanja za razvoj IE (preuzeto iz (1)).

PREDISPONIRAJUĆI FAKTORI	UČESTALOST IE (%)
Prolaps mitralne valvule	25 – 30
Bolest aortnih zalistaka	12 – 30
Kongenitalna bolest srca	10 – 20
Umjetni srčani zalistak	10 – 30
Intravenska primjena droga	5 – 20
Neprepoznati	25 – 47

Točan mehanizam nastanka IE nije u potpunosti razjašnjen, ali nekoliko faktora sudjeluje u njegovom nastanku, a to su endotel, bakterije i imunološki odgovor domaćina. Iako se IE može razviti i kod sačuvanog endotela, ipak najčešće infekciji prethodi ozljeda ili oštećenje endotela i to srčanih zalistaka. Na oštećenu i nahrapavljenu endotelnu površinu adheriraju trombociti i fibrin stvarajući trombocitno – fibrinske nakupine (vegetacije) i stanje koje se naziva nebakterijski trombotski endokarditis. S pojavom prolazne bakterijemije dolazi do adhezije bakterija te dodatne adhezije trombocita i fibrina što štiti bakterije i omogućava njihovo umnažanje unutar vegetacija. U novonastalim uvjetima bakterije se sporo i kontinuirano otpuštaju iz vegetacija u krvotok, a to rezultira kontinuiranom bakterijemijom i imunološkim odgovorom domaćina uz razvoj kliničkih manifestacija IE.

Liječenje IE uključuje antibiotsku i/ili kiruršku terapiju pri čemu je kombinacija tih dviju terapija učinkovita za velik broj pacijenata (1). Antibiotска terapiја temelji se na produljenoj primjeni baktericidnih lijekova tijekom dva do šest tjedana ako se radi o IE prirodnih zalistaka i barem šest tjedana ako se radi o IE umjetnih zalistaka (11).

IE je bolest sa značajnom stopom morbiditeta i mortaliteta koja se teško liječi, stoga se naglasak stavlja na prevenciju. Dugo vremena smatralo se da su stomatološki zahvati izvor većine bakterijemija koje uzrokuju IE i da se davanjem antibiotske profilakse prije takvih zahvata IE može prevenirati. Iako mnogi stomatološki zahvati zaista rezultiraju bakterijemijom, ona nastaje i tijekom uobičajenih svakodnevnih aktivnosti provođenja oralne higijene kao što su četkanje zuba, korištenje zubnog konca i interdentalnih četkica te uređaja za ispiranje usne šupljine ili za vrijeme žvakanja. Tijekom godinu dana izlaganje bakterijemiji je znatno veće od onog koje nastaje za vrijeme jednog stomatološkog zahvata, stoga je cilj smanjiti učestalost bakterijemije poboljšanjem oralne higijene i sprječavanjem nastanka orodentalnih bolesti.

Od ukupnog godišnjeg broja novih slučajeva IE iznimno je mali broj uzrokovan bakterijemijom nastalom tijekom stomatoloških zahvata, a od toga se iznimno mali broj slučajeva IE može prevenirati antibiotskom profilaksom čak i uz 100 % učinkovitost (1). Na temelju prikupljenih dokaza *Europsko kardiološko društvo* (ESC) je 2015. godine donijelo konačne preporuke za antibiotsku profilaksu IE kod stomatoloških zahvata. Prijašnje preporuke odnosile su se na pacijente koji imaju doživotan rizik za nastanak IE, a današnje na one pacijente koji imaju najveći rizik za loš ishod IE i najveću korist od prevencije IE bez obzira što je učinkovitost profilakse nepoznata (Tablica 3).

Tablica 3. Rizični pacijenti za razvoj IE (preuzeto iz (12)).

1. Pacijenti s umjetnim srčanim zaliscima
2. Pacijenti s preboljelim IE
3. Pacijenti s kongenitalnom bolesti srca: <ul style="list-style-type: none"><li>○ cijanotična prirođena srčana greška bez kirurške korekcije ili sa zaostalim defektima, palijativnim šantovima ili premosnicama</li><li>○ kongenitalna bolest srca s kompletnom korekcijom defekta umjetnim materijalom postavljenim kirurški ili perkutanom tehnikom do šest mjeseci nakon zahvata</li><li>○ sanirana kongenitalna bolest srca sa zaostalim defektom na mjestu implantacije umjetnog materijala ili naprave koja inhibira endotelizaciju</li></ul>
4. Pacijenti s transplantiranim srcem koji razviju valvulopatije

Stomatološki zahvati koji zahtijevaju primjenu antibiotske profilakse IE kod navedenih pacijenata su svi zahvati koji uključuju manipulaciju u području gingive i periapikalnom području te perforaciju oralne sluznice, osim rutinskog davanja lokalne anestezije u neinficirano tkivo, radiografskog snimanja, postavljanja mobilnih protetskih radova, postavljanja ili prilagodbe ortodontskih naprava, vađenja mlijekočnih zuba i krvarenja uslijed traume usana ili oralne sluznice (12).

Antibrotska profilaksa trebala bi biti usmjereni protiv najčešćih uzročnika IE (*Viridans streptokoka*), a bez obzira što je tijekom posljednja dva desetljeća uočen značajan porast rezistencije tih bakterija na preporučene antibiotike, utjecaj rezistencije tih bakterija na prevenciju IE nije poznata. Antibrotska profilaksa primjenjuje se jednokratno 30 – 60 minuta prije zahvata ili do dva sata nakon zahvata ako pacijent nije uzeo antibiotik prije zahvata, a ESC preporuke odnose se na vrstu antibiotika, način primjene i dozu (Tablica 4).

Tablica 4. Antibrotska profilaksa IE prije stomatoloških zahvata.

SITUACIJA	ANTIBIOTIK	DOZA I NAČIN PRIMJENE (odrasli)	DOZA I NAČIN PRIMJENE (djeca)
Uobičajeno	Amoksicilin	2 g PER OS	50 mg/kg PER OS
nemogućnost primjene per os	Ampicilin Cefazolin Ceftriakson	2 g IM ili IV 1 g IM ili IV 1 g IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV 50 mg/kg IM ili IV 50 mg/kg IM ili IV
alergija na penicilin	Klindamicin Cefaleksin* Azitromicin Klaritromicin	600 mg PER OS 2 g PER OS 500 mg PER OS 500 mg PER OS	20 mg/kg PER OS 50 mg/kg PER OS 15 mg/kg PER OS 15 mg/kg PER OS
alergija na penicilin i nemogućnost primjene per os	Cefazolin* Ceftriakson* Klindamicin fosfat	1 g IM ili IV 1 g IM ili IV 600 mg IM ili IV	50 mg/kg IM ili IV 50 mg/kg IM ili IV 20 mg/kg IM ili IV

\*Između penicilina i cefalosporina postoji mogućnost ukrižene preosjetljivosti, stoga kod pacijenata koji su razvili neki oblik alergijske reakcije nakon primjene penicilinskih antibiotika treba izbjegavati primjenu cefalosporina.

Specifične situacije poput pacijenata koji su na terapiji nekim drugim lijekovima i pacijenata koji se pripremaju za kirurški zahvat na srcu zahtijevaju od doktora dentalne medicine povećan oprez.

Kod pacijenata koji su trenutačno na terapiji antibiotikom iz skupine penicilina postoji velika vjerojatnost da su *Viridans* streptokoki razvili barem djelomičnu rezistenciju na te antibiotike, stoga se preporuča ili primjena drugih antibiotika u profilaksi IE ili da se pričeka barem deset dana od završetka terapije prije nego li se antibiotik iz penicilinske skupine primjeni za profilaksu IE (1).

Većina pacijenata s umjetnim srčanim zaliscima preventivno uzima antikoagulantnu terapiju zbog rizika od razvoja tromboze uslijed disfunkcije zalistaka, a takva terapija nosi rizik od povećanog krvarenja tijekom i nakon kirurških zahvata (13).

Pacijenti koji se pripremaju za kirurški zahvat na srcu zahtijevaju sanaciju usne šupljine preoperativno s obzirom da je postoperativno oštećen endotel predilekcijsko mjesto za nastanak IE.

Kod pacijenata s nevalvularnim kardiovaskularnim uređajima (srčanim, arterijskim i venskim) poput srčanog elektrostimulatora, defibrilatora, premosnica i stentova te intravenskih i intraarterijskih katetera nije indicirana primjena profilakse IE prije stomatoloških zahvata jer ne postoje dokazi infekcije tih uređaja mikroorganizmima iz usne šupljine u niti jednom trenutku nakon njihove ugradnje (1).

## 2.2. HEMATOLOŠKE BOLESTI

### 2.2.1. Anemija

Anemija je poremećaj crvenih krvnih stanica (eritrocita) koji karakterizira smanjen broj cirkulirajućih eritrocita i/ili smanjena količina hemoglobina (Hb). Hb je bjelančevina u sastavu eritrocita zaslužna za prijenos kisika iz pluća na periferiju, a smanjen kapacitet krvi za prijenos kisika, kao što je to slučaj kod anemije, dovodi do hipoksije tkiva. Hipoksija bubrega je stimulus za lučenje eritropoetina koji potiče stvaranje eritrocita u koštanoj srži.

Podjela anemija može biti patofiziološka i morfološka. Patofiziološka podjela je etiološka, a tri su moguća uzroka: smanjeno ili nepravilno stvaranje eritrocita, povećano razaranje eritrocita i prekomjerno krvarenje, dok se morfološka temelji na veličini i obliku eritrocita. Danas je identificirano preko 400 vrsta anemija, no neke od najčešćih su sideropenična, perniciozna, megaloblastična, hemolitička i aplastična.

Sideropenična, perniciozna i megaloblastična anemija pripadaju deficitarnim anemijama, a karakterzira ih deficit željeza, vitamina B<sub>12</sub> i folne kiseline. Hemolitička anemija nastaje kao rezultat prijevremenog razaranja i skraćenog vijeka eritrocita, a javlja se u trenutku kada koštana srž više nije u mogućnosti kompenzirati tu ubrzalu razgradnju eritrocita stvaranjem novih. Može biti prirođena (anemija srpastih stanica) ili stečena. Aplastična anemija nastaje zbog smanjenog ili potpunog izostanka stvaranja eritrocita uslijed oštećenja ili poremećene funkcije koštane srži (10).

Simptomi su izraženiji što se anemija brže razvija, a kod većine pacijenata se sporo razvija pa se i simptomi pojavljuju tek u uznapredovalom stadiju. Karakteristični simptomi su umor, letargija, palpitacije, kratkoća daha, abdominalna bol, bolovi u kostima, vrtoglavica, glavobolja, tinitus, razdražljivost, trnci u prstima šaka i stopala te slabost u mišićima, dok su karakteristični znakovi bljedilo i žutilo kože i sluznica, poremećaji noktiju, hepatosplenomegalija, limfadenopatija i pojava krvi u stolici.

Prepoznavanje kliničke slike anemije s jedne strane omogućava dijagnosticiranje osnovne bolesti koja za posljedicu ima anemiju pri čemu je najčešće riječ o komplikacijama peptičke ulkusne bolesti i malignim bolestima gastrointestinalnog trakta koje dovode do gastrointestinalnog krvarenja, a s druge strane anemija predstavlja predisponirajući faktor za razvoj brojnih komplikacija od kojih neke mogu završiti smrtnim ishodom.

Neliječena sideropenična anemija uzrokuje Plummer-Vinsonov sindrom i povećava rizik od razvoja karcinoma usne šupljine, ždrijela i jednjaka, a perniciozna od karcinoma želuca. Aplastična anemija povećava rizik od krvarenja i infekcija, a neliječena može dovesti do smrtnog ishoda (1).

Cilj liječenja anemije je prepoznati i eliminirati osnovni uzrok njezinog nastanka. Sideropenična anemija lijeći se peroralnim preparatima željeza ako je posljedica smanjenog unosa željeza u organizam ili gastrektomije, a u slučaju nekontroliranog krvarenja ili nemogućnosti peroralne primjene preparati željeza daju se intravenski ili intramuskularno (14). Kod žena je nedostatak željeza često povezan s trudnoćom i nestaje nakon završetka trudnoće, a kod muškaraca je često posljedica gastrointestinalnih bolesti te zahtijeva hitno kirurško liječenje. Perniciozna anemija lijeći se nadomjesnom terapijom vitaminom B<sub>12</sub> u obliku injekcija. Megaloblastična anemija lijeći se uzimanjem preparata folne kiseline te povećanim unosom svježeg voća i listastog povrća.

Princip liječenja srpaste hemolitičke anemije je provođenje općih mjera zaštite zdravlja uz simptomatsku terapiju komplikacija. Opće mjere zaštite zdravlja uključuju cijepljenje protiv *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, hepatitisa B i gripe, trajnu profilaktičku primjenu penicilina od četvrtog mjeseca do šeste godine života, rano prepoznavanje i liječenje bakterijskih infekcija te primjenu hidroksigure i folata. U slučaju akutne egzacerbacije primjenjuje se simptomatska terapija analgeticima, intravenskom hidracijom i transfuzijom krvi. Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica jedina je metoda za izlječenje srpaste anemije, ali zbog vrlo ograničenih indikacija i visoke stope smrtnosti nije raširena (1).

Uobičajena metoda liječenja aplastične anemije je imunosupresivna terapija, a u slučaju neučinkovitosti primjenjuje se transplantacija koštane srži (15).

Oralne manifestacije kod pacijenata s anemijom razlikuju se ovisno o vrsti anemije. Bljedoća sluznice, atrofija sluznice, afte i sindrom pekućih usta karakterističan su nalaz kod deficitarnih anemija. Bljedoća i žutilo sluznice, povećana radiolucencija kosti vidljiva na radiografskim snimkama zbog kompenzatorne hiperplazije koštane srži i posljedično promjena u čeljusnim kostima (povećanje debljine trabekularne kosti, smanjenje broja trabekula i povećanje širine medularnih prostora te generalizirana osteoporoza), zakašnjelo nicanje zubi i hipodoncija oralne su manifestacije hemolitičke anemije. Petehije, ekhimoze, krvarenje i hiperplazija gingive, ulceracije i bljedoća sluznice pojavljuju se kod pacijenata s aplastičnom anemijom.

Uloga doktora dentalne medicine je na temelju uzimanja detaljne anamneze, kliničkog pregleda i radiološke analize prepoznati simptome i znakove anemije te pacijenta uputiti liječniku obiteljske medicine koji će uz pomoć odgovarajućih laboratorijskih testova postaviti dijagnozu. Iz anamneze je moguće saznati o svim mogućim predisponirajućim čimbenicima za razvoj anemije kao i o eventualnim simptomima koje pacijent ima, a kliničkim pregledom i radiološkom analizom prepoznati kliničke i radiološke znakove anemije.

Prije početka stomatološkog liječenja procjenjuje se ozbiljnost bolesti. Pacijenti s razinom Hb ispod 11g/dL, zasićenosti krvi kisikom manjom od 91 % i simptomima poput kratkoće daha i palpitacija smatraju se medicinski nestabilnim te se kod takvih pacijenata elektivni zahvati odgađaju sve dok se stanje ne popravi. Kod većine pacijenata s anemijom može se provesti uobičajeno stomatološko liječenje, dok se u slučaju težih oblika anemije, kao što su anemija srpastih stanica i aplastična anemija, provodi modifikacija stomatološkog liječenja.

Kirurški, dugi i komplikirani zahvati se kod takvih pacijenata trebaju izbjegavati, a elektivni zahvati provoditi u razdobljima remisije. Ako se kirurški zahvat ne može odgoditi, potrebna je prethodna konzultacija s pacijentovim liječnikom i primjena antibiotske terapije u svrhu prevencije infekcije rane i osteomijelitisa. Poseban naglasak treba staviti na preventivne mjere provođenja oralne higijene i restaurativne stomatološke zahvate s ciljem spriječavanja razvoja infekcije koja može potaknuti egzacerbaciju bolesti. Primjena lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora nije kontraindicirana, ali bi trebalo izbjegavati prilokain i koncentraciju vazokonstriktora veću od 1:100 000. Ako postoji potreba za sedacijom pacijenta, inhalacijska sedacija mješavinom dušikovog oksidula i kisika (minimalno 50 %) ima prednost nad intravenskom. Jači depresori SŽS poput hipnotika, anksiolitika i općih anestetika trebali bi se izbjegavati s obzirom na mogućnost izazivanja akutne krize. Analgetici odabira su paracetamol i male doze kodeina, a primjena ASK u većim dozama može izazvati krizu, stoga se taj analgetik ne preporuča. Pacijenti s aplastičnom anemijom imaju povećan rizik od infekcije i krvarenja što treba uzeti u obzir prije izvođenja kirurških zahvata (1).

## **2.2.2. Poremećaji bijelih krvnih stanica**

Bijele krvne stanice (leukociti) su stanice imunološkog sustava koje se dijele na granulocite (neutrofili, bazofili i eozinofili), limfocite (B – limfociti, T – limfociti, NK – stanice) i monocite, a svaka od tih vrsta stanica ima specifičnu ulogu u obrani organizma od stranih tvari (antigena). Razaranje uzročnika bolesti fagocitozom i stvaranje protutijela dva su osnovna mehanizma njihova djelovanja.

Leukociti nastaju u limfnim organima koji se dijele na primarne (koštana srž i timus) te sekundarne (limfni čvorovi, slezena i limfno tkivo respiratornog i gastrointestinalnog sustava). Većina leukocita (granulociti, monociti i manji broj limfocita) nastaje diferencijacijom matičnih stanica koštane srži pri čemu se nakon sazrijevanja u koštanoj srži otpuštaju u krvotok, dok većina limfocita nastaje u sekundarnim limfnim organima (16).

Poremećaji bijelih krvnih stanica dijele se u dvije osnovne skupine, a to su leukopenija i leukocitoza. Normalan broj leukocita u krvi je  $4 - 10 \times 10^9 / L$ . Leukopenija predstavlja smanjen, a leukocitoza povećan broj leukocita u krvi. Infekcije, autoimune bolesti, genetski poremećaji, alergije, rak krvnih i stanica koštane srži te primjena kemoterapeutika u podlozi su poremećaja bijelih krvnih stanica, iako uzrok nastanka može biti i nepoznat. Leukocitoza za razliku od leukopenije koja je uvijek patološka, može biti i normalan odgovor imunološkog sustava te fiziološka pojava u trudnoći, tijekom vježbanja ili u stanju emocionalnog stresa.

Leukemija, limfomi i multipli mijelom ozbiljna su stanja u podlozi poremećaja bijelih krvnih stanica koja zahtijevaju odgovarajuće medicinsko zbrinjavanje i modifikaciju plana stomatološke terapije (1).

#### **2.2.2.1. Leukemija**

Leukemija je rak krvnih stanica. Većina krvnih stanica nastaje od krvotvornih matičnih stanica koštane srži (hemocitoblasta), a proces stvaranja i razaranja krvnih stanica strogo je kontroliran. Hemocitoblasti su pluripotentne stanice čijom diferencijacijom nastaju dvije krvne loze (mijeloidna i limfoidna), a daljom diferencijacijom sve vrste krvnih stanica. Sazrijevanjem stanica mijeloidne loze nastaju eritrociti, trombociti, granulociti i monociti, a stanica limfoidne loze limfociti. U leukemiji dolazi do poremećaja mehanizama regulacije što se očituje prekomjernim rastom i bujanjem prekursorskih stanica mijeloidne ili limfoidne loze, njihovim nepotpunim sazrijevanjem te posljedično stvaranjem i nakupljanjem nezrelih stanica u koštanoj srži i krvi. Takve nezrele stanice nazivaju se mijeloblasti i limfoblasti od kojih se ne mogu razviti zdrave krvne stanice, a njihovo nekontrolirano bujanje potiskuje normalne stanice u koštanoj srži i smanjuje stvaranje normalnih krvnih stanica te njihovo otpuštanje u krvotok. Abnormalne krvne stanice postaju stanice raka koje ne mogu izvršavati svoju normalnu funkciju, a nedostatak normalnih krvnih stanica i prožimanje organa malignim stanicama uzrokuje nastanak prvih simptoma bolesti (17).

Točan uzrok nastanka leukemije ostaje nepoznat, ali izlaganje visokim dozama ionizirajućeg zračenja, elektromagnetskom polju i kemikalijama (npr. benzenu), genetski faktori i neke bolesti (npr. Downov sindrom), specifične virusne infekcije (npr. infekcija *Epstein – Barr* virusom (EBV)), primjena kemoterapije i pušenje povećavaju rizik od razvoja leukemije.

Leukemije se dijele s obzirom na vrstu zahvaćenih prekursorskih stanica (mijeloidne i limfoidne) te brzinu razmnožavanja tih stanica (akutne i kronične). Glavne vrste leukemija su akutna mijeloična i limfoidna te kronična mijeloična i limfoidna, dok je podtipova puno više.

Akutna leukemija je brzo progresivna bolest koju karakterizira nekontrolirano umnažanje i nakupljanje nezrelih i nefunkcionalnih stanica u koštanoj srži i krvi, dok kronična ima sporiji tijek (tri do pet godina) zbog čega je omogućeno stvaranje većeg broja zrelih i funkcionalnih stanica. Nakon kronične faze slijedi krizna faza u kojoj dolazi do maligne preobrazbe stanica.

Leukemija se pojavljuje u bilo kojoj životnoj dobi s većom učestalošću akutnih oblika kod mlađih pacijenata, a kroničnih kod starijih. Akutna limfoidna leukemija se u 80 % slučajeva javlja kod djece, a kronična limfoidna najčešće kod starijih od 65 godina (1).

Akutna leukemija je simptomatska, a kronična često asimptomatska. Iako su simptomi nespecifični, akutna leukemija se brzo otkriva jer se stanje bolesnika pogorša u kratkom vremenskom periodu za razliku od kronične koja sporije napreduje i u većini slučajeva se slučajno dijagnosticira.

Terapijske metode koje se primjenjuju u liječenju leukemije su kemoterapija, radioterapija, kirurška terapija, primjena bioloških lijekova i presađivanje krvotvornih matičnih stanica. Akutna leukemija zahtijeva hitno liječenje, dok kronična ne zahtijeva hitno liječenje u svojoj kroničnoj fazi, ali je izliječenje vrlo rijetko. Zlatni standard za liječenje leukemije je kemoterapija. Ne postoji jedinstvena kombinacija citostatika i duljina primjene terapije, već se to individualno određuje na temelju vrste leukemije, dobi pacijenta i općeg stanja organizma. Kemoterapija visokim dozama citostatika irreverzibilno uništava osim tumorskih i zdrave stanice koštane srži zbog čega je funkcija koštane srži onemogućena. Radioterapija je terapijska metoda odabira u slučaju infiltracije različitih tkiva (SŽS, slezena, testisi) malignim stanicama pri čemu se ciljano zrači određeni dio tijela, dok se prije presađivanja koštane srži zrači cijelo tijelo. Kirurško liječenje u obliku splenektomije primjenjuje se kod pacijenata s kroničnom leukemijom kad slezena svojim rastom pritišće na okolne organe i uzrokuje simptome poput otežanog disanja. Biološka terapija ciljano uništava samo tumorske stanice uz poštedu zdravih pri čemu se izbjegavaju nepoželjne nuspojave kemoterapije i radioterapije. Transplantacija krvotvornih matičnih stanica koštane srži metoda je liječenja koja se primjenjuje kod pacijenata mlađih od 45 godina te djece i adolescenata kod kojih dođe do relapsa. Noviji i manje invazivniji način doniranja krvotvornih matičnih stanica je postupak filtracije iz cirkulirajuće periferne krvi.

Oralne manifestacije češće se pojavljuju kod akutnih oblika leukemija kao rezultat supresije normalne hematopoeze, a uključuju hiperplaziju i krvarenje gingive, bljedoču oralne sluznice, oralne ulceracije i infekcije (17).

Doktor dentalne medicine ima važnu ulogu u dijagnostici leukemije s obzirom da prepoznavanjem znakova bolesti u usnoj šupljini može biti prva osoba koja će posumnjati na leukemiju, a u tom slučaju pacijenta mora poslati na daljnje pretrage.

Osim u dijagnostici, doktor dentalne medicine sudjeluje u liječenju pacijenata oboljelih od leukemije u svim fazama bolesti te prije, tijekom i nakon završetka onkološke terapije. Stomatološko liječenje pacijenata oboljelih od leukemije provodi se nakon konzultacije s pacijentovim liječnikom, a ovisi o stadiju bolesti i općem stanju bolesnika. Izvođenje kirurških zahvata zahtijeva uvid u najnoviju kompletну krvnu sliku (KKS) kako bi se po potrebi provede odgovarajuće preoperativne mjere opreza. Prije početka onkološke terapije preventivni postupci provode se s ciljem spriječavanja razvoja infekcije za vrijeme onkološke terapije, a stomatološko liječenje pacijenata tijekom i nakon onkološke terapije podrazumijeva sanaciju komplikacija. Pacijenti oboljeli od leukemije zahtijevaju kontinuirano praćenje i stomatološko zbrinjavanje što doktore dentalne medicine čini važnim članovima interdisciplinarnog tima (18).

#### **2.2.2.2. Limfomi**

Limfomi su maligni tumori limfnih organa i limfnog tkiva koji nastaju zločudnom preobrazbom limfocita. Limfni organi i tkivo, limfociti i limfne žile čine limfocitni sustav koji predstavlja bitan dio imunološkog sustava. Manji broj limfocita stvara se u primarnim limfnim organima (koštana srž, timus), a većina u sekundarnim limfnim organima (limfni čvorovi, slezena, limfno tkivo respiratarnog i gastrointestinalnog sustava, jetre i bubrega). Dio limfocita ostaje u koštanoj srži gdje sazrijevaju kao B limfociti, a dio odlazi u timus gdje sazrijevaju kao T limfociti. Nakon sazrijevanja u primarnim limfnim organima, limfociti se otpuštaju u krvotok i krvlju prenose do sekundarnih limfnih organa u kojima započinje aktivacija limfocita B nakon prepoznavanja antiga. Interakcijom antiga i površinskog receptora dolazi do diferencijacije limfocita B u plazma stanice koje luče protutijela. Nakon obilježavanja stranih tijela tim novostvorenim protutijelima limfociti T imaju ulogu u njihovoj eliminaciji. Zločudnom preobrazbom limfocita dolazi do njihove ubrzane proliferacije i nakupljanja unutar limfnih organa. Maligni limfociti otpuštaju se u krvotok direktno ili putem limfnih žila koje se spajaju s krvnim žilama, a krvlju lako prenose do svih dijelova tijela (19).

Limfomi se međusobno razlikuju prema vrsti stanica od kojih su građeni (B, T i plazma stanice), lokalizaciji (nodalni i ekstranodalni) i kliničkom tijeku (nizak, srednji i visok stupanj malignosti). Dva najčešća tipa limfoma su Hodgkinov limfom (HL) i ne-Hodgkinov limfom (ne-HL) te njegov podtip Burkittov limfom.

HL je tumor porijeklom od limfocita B, a predstavlja najčešći tip limfoma koji se pojavljuje u mlađoj životnoj dobi. Karakteristična su dva vrhunca pojavnosti, jedan u ranoj odrasloj dobi, a drugi oko petog desetljeća života. HL je nepoznate etiologije, ali se povezuje s genetskim i okolišnim faktorima kao što je infekcija EBV i virusom humane imunodeficijencije (HIV). Bolest se kod većine pacijenata manifestira u obliku bezbolnog povećanja vratnih ili mediastinalnih limfnih čvorova, ali i limfnih čvora u području pazuha ili prepona (1). Kombinacija kemoterapije i radioterapije uobičajena je metoda liječenja HL, a danas se smatra jednom od najizlječivijih vrsta tumora sa stopom izlječenja oko 90 % (20).

Ne-HL je tumor porijeklom od limfocita B ( $> 80\%$ ) i T, a u glavne podvrste svrstavaju se tumori nezrelih i zrelih B i T stanica. Učestalost ne-HL puno je veća od HL, a pojavljuje se u svim dobnim skupinama s porastom incidencije u starijoj životnoj dobi. Bolest je nepoznate etiologije, ali postoje faktori koji povećavaju rizik od njezina nastanka poput genetskih faktora (mutacija gena smještenih unutar limfocita), infektivnih agensa (*Helicobacter pylori*, EBV, humani herpesvirus 8, retrovirusi), herbicida, zračenja, autoimunih bolesti (Sjögrenov sindrom) i imunodeficijentnih stanja (sindrom stečene imunodeficijencije (AIDS), kemoterapija). Naiistaknutiji znak ne-HL je bezbolno uvećanje limfnih čvorova u trajanju dužem od dva tjedna, a bolest se karakteristično pojavljuje multifokalno za razliku od HL koji se najčešće pojavljuje lokalizirano. Od ostalih simptoma i znakova javljaju se perzistirajuća povišena tjelesna temperatura nepoznatog uzroka, gubitak tjelesne težine, znojenje, slabost, limfadenopatija, abdominalna bol ili bol u prsima. Uobičajene terapijske metode liječenja ne-HL su radioterapija, kemoterapija, transplantacija matičnih stanica koštane srži i primjena bioloških lijekova (21).

Ekstranodularno se limfom u 25 % slučajeva pojavljuje u području glave i vrata, najčešće u tzv. Waldeyerovom limfatičnom prstenu koji čini limfno tkivo u području usne šupljine i orofarinksa, a rijđe u području žlijezda slinovnica i mandibule.

Redovite kontrole od velike su važnosti za pacijente sa Sjögrenovim sindromom zbog povećanog rizika od razvoja intraoralnog limfoma. Karakterističan nalaz je pojava nespecifične bolne ili bezbolne otekline limfnih čvorova glave i vrata ili nepca, gingive i dna usne šupljine uz čestu pojavu oralnih ulceracija i povišenu tjelesnu temperaturu. Intraorali limfomi liječe se radioterapijom, a prognoza im je loša (22).

### **2.2.2.3. Multipli mijelom**

Multipli mijelom (MM) ili plazmocitom je limfoproliferativna bolest koju karakterizira infiltracija koštane srži malignim plazma stanicama koje se nazivaju mijelomskim stanicama. Normalne plazma stanice proizvode imunoglobuline (Ig) pri čemu svaka plazma stanica stvara samo jednu od pet vrsta Ig i zato se u tijelu normalno stvara mnogo različitih Ig. Maligne plazma stanice su sve iste jer potječu od jedne jedine stanice u kojoj došlo do genske promjene, a koja ih je učinila zločudnim, stoga se u tijelu stvara samo jedna vrsta Ig koji se naziva M protein. Za razliku od normalnog, Ig M protein nema nikakvu korisnu funkciju (23).

Proliferacija mijelomskih stanica, stvaranje M proteina, resorpcija kosti i zamjena normalne koštane srži glavna su obilježja bolesti koja se manifestiraju različitim nespecifičnim simptomima što otežava postavljanje dijagnoze. Najistaknutiji simptom bolesti je perzistirajuća bol u kostima koja se javlja kao posljedica osteolize, najčešće u području kralježnice, rebara i prsne kosti. Povećana razgradnja kosti rezultat je širenja MM u kost ili aktivacije osteoklasta posredstvom citokina koji luče maligne plazma stanice, a može dovesti do patoloških frakturna i hiperkalcijemije koja se manifestira u obliku mišićne slabosti, smetenosti i poremećaja svijesti. Oštećenje bubrega i smanjenje bubrežne funkcije nastaje zbog nakupljanja M proteina u bubrežima. Zamjena normalne koštane srži malignim stanicama i potiskivanje zdravih rezultira razvojem anemije. Povećana sklonost infekcijama rezultat je smanjenog stvaranja normalnih Ig koji sudjeluju u obrani organizma od infekcija. Odlaganje amiloida u mekim tkivima (srce, jetra, živčani sustav) uzrokuje brojne komplikacije zahvaćenih organa (1).

Princip liječenja MM je suzbijanje rasta tumorskih stanica uz provođenje potpornih mjera s ciljem prevencije i liječenja komplikacija. Prije odabira terapijskog postupka treba uzeti u obzir dob bolesnika i disfunkciju ostalih organa u tijelu. MM javlja se oko 70. godine života, a u mlađih od 40 godina vrlo je rijetka pojava.

Glavne terapijske mogućnosti su konvencionalna kemoterapija koja je napredovala primjenom novih lijekova u smislu produljenja preživljjenja i transplantacija autolognih matičnih stanica koštane srži kod mlađih bolesnika, dok radioterapija predstavlja palijativni oblik liječenja. Relaps bolesti lijeći se primjenom novijih lijekova poput talidomida i inhibitora proteaza. Potporne mjere uključuju primjenu eritropoetina za adekvatnu kontrolu anemije, intravenskih Ig i antibiotika u slučaju infekcija, analgetika za ublažavanje bolova u kostima te bifosfonatnih lijekova za liječenje i prevenciju koštanih komplikacija.

MM je bolest s lošom prognozom i petogodišnjim preživljjenjem između 30 i 40 %, a infekcija i zatajenje bubrega dva su vodeća uzroka smrti (23).

Radiološki nalaz MM karakteristično prikazuje difuzne „punched - out“ osteolitičke lezije kralježnice, rebara, prsne kosti, zdjelice, kostiju lubanje, a u 30 % slučajeva i čeljusti. Lezije se karakteristično javljuju u posteriornim dijelovima mandibule i u 15 % slučajeva mogu biti prvi znak bolesti. Klinički simptomi zahvaćenosti čeljusti su bol, otekлина, parestezije, povećana mobilnost i patološka migracija zubi, krvarenje te patološke frakture. Osim koštanih lezija u području usne šupljine javljaju se i lezije mekih tkiva uz odlaganje depozita amiloida u jezik što rezultira bolnom oteklinom.

Prije početka stomatološkog liječenja neophodno je kliničko prepoznavanje poremećaja bijelih krvnih stanica s obzirom da takvi pacijenti imaju povećan rizik od neželjenog ishoda ako je bolest neprepoznata. Iscrpna anamneza, klinički pregled i radiološka analiza omogućavaju doktoru dentalne medicine prepoznavanje najčešćih poremećaja bijelih krvnih stanica koji zahtijevaju modifikaciju plana stomatološkog liječenja.

Specifična pitanja koja se postavljaju pri uzimanju anamneze odnose se na postojanje hematoloških bolesti u obitelji, simptome kao što su gubitak tjelesne težine, povišena tjelesna temperatura i povećani limfni čvorovi te postoji li povećana sklonost krvarenju. Klinički pregled glave, vrata i usne šupljine uključuje inspekciju limfnih čvorova i ispitivanje funkcije kranijalnih živaca. Uvećani supraklavikularni limfni čvorovi i ispad funkcije kranijalnih živaca su visoko indikativni za maligni proces. Radiološka analiza panoramskih snimaka može dati uvid u postojanje osteolitičkih lezija kao manifestacije nekih poremećaja bijelih krvnih stanica. Prepoznavanje najčešćih poremećaja bijelih krvnih stanica zahtijeva od strane doktora dentalne medicine upućivanje takvih pacijenata liječniku obiteljske medicine.

Modifikacija stomatološkog liječenja pacijenata s dijagnosticiranim poremećajima bijelih krvnih stanica može se podijeliti u tri faze.

Pripremna faza uključuje ekstraoralni i intraoralni pregled, radiološku analizu i pregled laboratorijskih testova, a na temelju toga provođenje stomatoloških zahvata s ciljem eliminacije bolesti usne šupljine prije početka kemoterapije ili radioterapije i smanjenja incidencije oralnih komplikacija.

Za vrijeme onkološke terapije stomatološko liječenje podrazumijeva ublažavanje i zbrinjavanje oralnih komplikacija od kojih su najčešće oralni mukozitis, infekcije, povećana sklonost krvarenju, bolest presatka protiv primatelja te modifikacija rasta i razvoja.

Nakon završetka terapije kod pacijenata u remisiji indicirani su gotovi svi stomatološki zahvati, a kod pacijenata čija je bolest u uznapredovalom stadiju i ima lošu prognozu što je slučaj kod velikog broja oboljelih od leukemije i MM, najčešće su indicirani samo hitni zahvati.

Prije planiranog kirurškog zahvata kod takvih pacijenata potrebno je na dan zahvata provjeriti broj trombocita s obzirom na to da njihov broj može biti smanjen zbog same bolesti ili liječenja. U konzultaciji s hematologom elektivni zahvat se u slučaju trombocitopenije odgađa, a hitni zahvat provodi uz prethodnu nadoknadu trombocita. Pacijenti s HL često su splenektomirani i kao takvi imaju povećan rizik od razvoja infekcije unutar šest mjeseci od operacije, stoga je u tom periodu indicirana primjena antibiotske terapije kod izvođenja kirurških zahvata (1). Pacijenti oboljeli od MM često su na bifosfonantnoj terapiji što povećava rizik od razvoja osteonekroze čeljusti uzrokovane lijekovima (MRONJ) (24).

### **2.2.3. Prirođeni poremećaji krvarenja**

Prirođeni poremećaji krvarenja se genetski nasljeđuju. Hemostaza se definira kao proces kojim se zaustavlja krvarenje, a sastoji se od četiriju faza (vaskularne, trombocitne, koagulacijske i fibrinolitičke). Prirođeni poremećaji krvarenja mogu zahvatiti bilo koju fazu hemostaze, a to uključuje malformacije krvnih žila, abnormalnu strukturu i funkciju trombocita te nedostatak koagulacijskih i von Willebrandovog faktora (vWF). U najčešće prirođene poremećaje krvarenja ubrajaju se von Willebrandova bolest (vWB) i hemofilija.

#### **2.2.3.1. Von Willebrandova bolest**

vWB uzrokovana je nedostatkom vWF što rezultira smanjenom adhezijom trombocita te nedostatkom faktora koagulacije VIII. Uloga je vWF u postizanju hemostaze dvostruka. Endotel krvnih žila stvara i luči vWF nakon čega se on s jedne strane veže za membranu trombocita i potiče njihovu adheziju za oštećenu krvnu žilu, a s druge strane veže se za faktor VIII i omogućava njegov prijenos kroz cirkulaciju. Faktor VIII će u svom nevezanom obliku biti uništen.

Razlikuju se tri glavna oblika vWB ovisno o razini genske ekspresije, a to su tip 1, 2 i 3. Na tip 1 otpada 70 – 80 % slučajeva vWB, dok se tip 3 vrlo rijetko javlja.

Klinička slika može biti blaga, umjerena ili teška. Kod blažih oblika bolesti karakteristična je pojava mukokutanog krvarenja, a kod težih hemartroze i intramuskularnih hematoma. Učestala je i pojava gastrointestinalnog krvarenja, epistaksa i menoragija. Spontana krvarenja i prekomjerno krvarenje kao posljedica traume ili kirurških zahvata javlja se češće kod pacijenata s težim oblicima bolesti (1).

Liječenje vWB ovisi o tipu i kliničkom stanju pacijenta, a uključuje primjenu dezmpresina i nadomjesne terapije krioprecipitatom (koncentrat faktora VIII i XIII, vWF i fibrinogena) ili koncentratom faktora VIII. Dezmpresin je sintetski analog vazopresina koji potiče lučenje vWF i podiže razinu faktora VIII u krvi, a primjenjuje se u obliku infuzije ili nazalnog spreja kod pacijenata s tipom 1. Kod težih oblika bolesti, takva terapija nije učinkovita pa se u tom slučaju primjenjuje nadomjesna terapija vWF i faktorom VIII. Ženama s vWB daju se oralni kontraceptivi u svrhu spriječavanja obilnih menstruacija koje mogu dovesti do prekomjernog gubitka krvi (19).

### **2.2.3.2. Hemofilija**

Nasljedna hemofilija dijeli se u dva osnovna oblika koja nije moguće klinički razlikovati, već samo uz pomoć koagulacijskih testova. Hemofilija A uzrokovana je nedostatkom ili smanjenom aktivnošću faktora VIII, a hemofilija B faktora IX zbog mutacije u genima na kromosomu X. Žene su najčešće prenosioci defektnog kromosoma X, dok se sama bolest najčešće javlja kod muškaraca, a u rijetkim slučajevima i kod žena.

Hemofilija A učestalija je od hemofilije B te čini preko 80 % od ukupnog broja oboljelih. Normalna hemostaza podrazumijeva barem 30 % aktivnosti faktora VIII pri čemu će se razina faktora ispod 5 % manifestirati simptomima. Blagi oblici bolesti javljaju se ako je ta razina 5 – 30 %, umjерeno teški ako je 1 – 5 %, a teški ako je ispod 1 %. Oko 60 % svih slučajeva hemofilije teškog je oblika.

Glavna manifestacija bolesti je povećana sklonost krvarenju koja se kod blagog i umjерeno teškog oblika javlja kasnije tijekom života, najčešće nakon traume ili kirurškog zahvata, a kod teškog već u prvim mjesecima života i spontano. Hemartroza, ekhimoze i hematomi mekog tkiva te gastrointestinalno i genitourinarno krvarenje uobičajena su pojava kod teških, a tek povremena pojava kod blagih i umjерeno teških oblika. Hemartroza može biti uzrok degenerativnih promjena zglobova što rezultira bolnom, otežanom i ograničenom pokretljivošću zglobova. U području glave i vrata moguća su spontana krvarenja iz nosa, usana, jezika i gingive.

Nefarmakološka terapija hemofilije uključuje edukaciju pacijenta o postojećoj bolesti, izbjegavanje kontaktnih sportova, poticanje tjelesne aktivnosti u obliku plivanja, hodanja ili bicikliranja, izbjegavanje upotrebe NSAR, fizikalnu terapiju kod zahvaćenosti zglobova i cijepljenje protiv hepatitisa C.

Farmakološka terapija kao zlatni standard u liječenju hemofilije uključuje profilaktičku primjenu faktora koagulacije u svrhu prevencije spontanog krvarenja, prekomjernog krvarenja tijekom kirurških zahvata i hemartoze s posljedičnim oštećenjem zglobova. Nadomjesna terapija podrazumijeva primjenu koncentrata nedostatnog faktora plazmatskog ili rekombinantnog porijekla. Glavni nedostaci primjene nadomjesne terapije su to što zahtijeva intravensku i čestu primjenu uz mogućnost infekcije HIV, hepatitis C virusom (HCV) i hepatitis B virusom (HBV) putem kontaminirane donirane krvi te razvoj protutijela (inhibitora) na faktore VIII ili IX. Učinkovitost primjene obaju tipova koncentrata je jednaka, a odabir se temelji na prethodnom terapijskom zbrinjavanju i izloženosti infektivnim bolestima (1). Osim u profilaktičke svrhe, nadomjesna terapija primjenjuje se i s ciljem zaustavljanja akutnog krvarenja, smanjenja bolova i duljine oporavka. Genska terapija predstavlja budućnost liječenja pacijenata oboljelih od hemofilije (25).

Uloga doktora dentalne medicine je identifikacija pacijenta s kongenitalnim poremećajem krvarenja prije početka stomatološkog liječenja na temelju detaljne anamneze, kliničkog pregleda i screening testova ili nakon izvođenja invazivnog stomatološkog zahvata koji je praćen prekomjernim krvarenjem.

Pri uzimanju anamneze važno je od pacijenta prikupiti informacije vezane uz postojanje poremećaja krvarenja u obitelji, pojave prekomjernog krvarenja nakon kirurških zahvata ili traume, primjenu lijekova protiv zgrušavanja krvi ili suzbijanje kronične boli, prošle i sadašnje bolesti te pojavu spontanih krvarenja.

Kliničke manifestacije krvarenja koje se karakteristično javljaju kod oboljelih od vWB su epistaksa, gingivalno krvarenje i menoragija, a kod oboljelih od teškog oblika hemofilije spontane hemartoze.

Klinički pregled uključuje inspekciju eksponirane kože te sluznica usne šupljine i farinks-a s ciljem pronaleta znakova indikativnih za potencijalni poremećaj krvarenja poput petehija, ekhimoza, teleangiektažija, bljedila, žutila i cijanoze.

Doktor dentalne medicine može koristiti četiri screening testa (broj trombocita, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTV), protrombinsko vrijeme (PV) i trombinsko vrijeme (TV)) za otkrivanje prirođenih poremećaja krvarenja, a u slučaju pozitivnih rezultata šalje pacijenta hematologu koji postavlja dijagnozu, određuje terapiju i daje smjernice za stomatološko lijeчењe.

Doktor dentalne medicine ne izvodi nikakve stomatološke zahvate kod pacijenata za koje postoji sumnja ili potvrđena dijagnoza poremećaja krvarenja prije konzultacije s pacijentovim liječnikom i provođenja odgovarajućih mjera opreza s ciljem prevencije prekomjernog krvarenja tijekom i nakon stomatološkog zahvata (1).

Pacijenti oboljeli od teškog oblika hemofilije A zahtijevaju stomatološku skrb od najranije dobi s obzirom na pojavu kliničkih manifestacija bolesti u prvim mjesecima života. Pravilnim provođenjem oralne higijene i preventivnih stomatoloških postupaka (fluoridacije, pečaćenja fisura, prehrabnenih preporuka) potreba za izvođenjem invazivnih stomatoloških zahvata i primjenom nadomjesne terapije može se svesti na minimum (26).

Davanje određenih vrsta anestezije (provodna, infiltracijska lingvalno i u područje dna usne šupljine, intramuskularna) i provođenje određene vrste stomatoloških zahvata (kompleksni restaurativni, oralnokirurški i parodontno kirurški) zahtijeva nadomjesnu terapiju kod pacijenata s umjerenom teškim i teškim oblikom hemofilije, dok kod onih s blagim oblikom ona nije potrebna. Davanje infiltracijske anestezije bukalno i intraligamentarne te endodontsko i ortodontsko liječeњe može se provesti bez prethodne primjene nadomjesne terapije.

Uz primjenu nadomjesne terapije kod pacijenata s poremećajem krvarenja primjenjuju se i odgovarajuće mjere hemostaze. Preparati traneksamične kiseline su se primjenjivali u svrhu redukcije ili prevencije krvarenja za vrijeme ili nakon ekstrakcije zuba te u slučaju menoragija, a danas su indikacije za njihovu primjenu puno šire. Traneksamična kiselina primjenjuje se peroralno (Lysteda tablete), intravenski (Cyklokron) ili u obliku tekućina za ispiranje usne šupljine neposredno prije samog zahvata i po potrebi do tri puta na dan. Povećan oprez potreban je kod starijih pacijenata i dugotrajne primjene zbog povećanog rizika od razvoja trombotskih zbivanja. Od ostalih hemostatika izdvaja se aminokaproicna kiselina.

Kontrola krvarenja se kod pacijenata s hemofilijom nakon invazivnih stomatoloških zahvata provodi unutar 24 – 48 sati. Ako nije postignuta hemostaza pacijentov liječnik može ordinirati dodatnu dozu koncentrata nadomjesnog faktora ili doktor dentalne medicine može provesti još jednu ili više mjera lokalne hemostaze.

Uz provjeru krvarenja traže se znakovi alergijske reakcije na primjenjen koncentrat te provjerava cijeljenje rane. Kontrola postoperativne боли provodi se primjenom paracetamola u kombinaciji ili bez kodeina.

Pacijenti s vWB najčešće boluju od najblažeg oblika te bolesti, stoga se invazivni stomatološki zahvati provode bez nadomjesne terapije primjenom dezmpresina i lokalnih mjera hemostaze (traneksamična i aminokaproična kiselina), dok teži oblici bolesti zahtijevaju primjenu nadomjesne terapije (1).

#### **2.2.4. Stečeni poremećaji krvarenja**

Stečeni poremećaji krvarenja su stanja koja mijenjaju sposobnost krvnih žila, trombocita i koagulacijskih faktora u održavanju homeostaze. Promijenjena struktura i funkcija stijenke krvnih žila, značajno smanjen broj ili poremećena funkcija trombocita te nedostatak jednog ili više faktora koagulacije mogu rezultirati prekomjernim krvarenjem čak i nakon manjih ozljeđa ili kirurških zahvata, dovesti do velikog gubitka krvi i potencijalno smrtnog ishoda.

Poremećaj u vaskularnoj ili trombocitnoj fazi izaziva trenutačno krvarenje, a u koagulacijskoj fazi odgođeno. Razlika u odnosu na prirođene poremećaje krvarenja je etiološka što znači da se stečeni poremećaji krvarenja javljaju kao posljedica uzimanja nekih lijekova, sistemskih bolesti ili određenih oblika terapije (Tablica 5).

Tablica 5. Etiologija stečenih poremećaja krvarenja.

LIJEKOVI	BOLESTI	OSTALO
antikoagulacijski	Leukemija	manjak vitamina K
NOAK	bolest jetre	višak vitamina E
antiagregacijski	diseminirana intravaskularna koagulacija (DIK)	biljni suplementi
NSAR	bubrežno zatajenje	Alkohol
β – laktamski antibiotici	stečena hemofilija	Kemikalije
blokatori kalcijevih kanala	Alergije	Infekcije
nitrati	Vaskulitis	Kemoterapija
fenitoin	Skorbut	Radioterapija
fenotiazin	reumatoидни artritis	starija životna dob
triciklički antidepresivi		

Antiagregacijski i antikoagulacijski lijekovi usporavaju zgrušavanje krvi i stvaranje krvnog ugruška ometajući djelovanje određenih čimbenika koji sudjeluju u procesu hemostaze. Ključnu ulogu u trombocitnoj fazi hemostaze imaju trombociti, a u koagulacijskoj faktori koagulacije.

Antiagregacijski lijekovi ireverzibilno inhibiraju agregaciju trombocita. Glavni predstavnici su ASK iz skupine NSAR te klopidogrel i tiklopidin iz skupine tienopiridina, a mehanizam kojim inhibiraju agregaciju trombocita se razlikuje.

ASK inhibira enzim ciklooksigenazu (COX) koji sudjeluje u sintezi tromboksana i prostaglandina (PG). Fiziološki najvažniji PG pripadaju skupinama I i E, a nazivaju se još i prostaciklinima. Tromboksani koji su proizvod samih trombocita i prostaciklini koji su proizvod endotelnih stanica stijenke krvnih žila imaju suprotan učinak na agregaciju trombocita pri čemu tromboksani stimuliraju, a prostaciklini inhibiraju agregaciju trombocita. ASK kao inhibitor COX ireverzibilno inhibira agregaciju trombocita u trajanju do devet dana koliko je potrebno da se stari trombociti uklone iz krvi.

Klopidogrel i tiklopidin inhibiraju adenozin difosfat (ADP) koji sudjeluje u početnoj fazi agregacije trombocita. Aktivni metaboliti koji nastaju metabolizmom tih lijekova u jetri ireverzibilno inhibiraju vezanje ADP za njegov receptor na trombocitima, a posljedično i ADP posredovanu aktivaciju kompleksa glikoproteina koji omogućava vezanje fibrinogena za površinu trombocita i međusobno povezivanje trombocita. To znači da u nedostatku fibrinogena neće doći do agregacije trombocita. Zbog ireverzibilnog vezanja trombociti ne mogu povratiti svoju normalnu funkciju sve dok ne dođe do stvaranja novih (1).

Antiagregacijska terapija indicirana je u liječenju akutnog IM primjenom ASK u *loading* dozi od 150 do 300 mg te u sekundarnoj prevenciji kardiovaskularnih bolesti kod pacijenata s preboljelim IM, moždanim udarom ili TIA, stabilnom i nestabilnom anginom pektoris, perifernom arterijskom bolesti i kod pacijenata liječenih aortokoronarnim premoštenjem doživotnom primjenom ASK u dnevnoj dozi od 75 do 100 mg. Primjenom niskih doza ASK postiže se jednak antiagregacijski učinak uz smanjenu učestalost nuspojava u odnosu na primjenu viših doza.

Primjena ASK u primarnoj prevenciji dokazano smanjuje rizik od prvog akutnog IM, ali ne i od moždanog udara, a istovremeno povećava rizik od krvarenja, stoga se odluka o primjeni određuje individualno nakon što se procijeni potencijalna korist naspram rizika.

ASK primjenjuje se i u sklopu dvojne antiagregacijske terapije nakon perkutane koronarne intervencije u kombinaciji s klopidogrelom tijekom barem 12 mjeseci čime se ostvaruje sinergistički antiagregacijski učinak, a kod pacijenata koji dobro podnose terapiju preporuča se produženje terapije za dodatnih 18 mjeseci. ASK se primjenjuje u dnevnoj dozi od 75 do 100 mg na dan, a klopidogrel 75 mg. Dugotrajna dvojna antiagregacijska terapija značajno smanjuje rizik od tromboze stenta (27).

Antikoagulacijski lijekovi usporavaju zgrušavanje krvi interferencijom s određenim čimbenicima koagulacije, ponajprije faktorima koagulacije. Glavni predstavnici su varfarin iz skupine kumarinskih antikoagulansa, heparin te NOAK lijekovi.

Varfarin pripada skupini oralnih antikoagulansa koji djeluju kao antagonisti vitamina K interferirajući sa sintezom faktora VII, IX, X i protrombinom. Heparin se dijeli na nefrakcionirani i niskomolekularni (heparin niskomolekularne težine), primjenjuje se intravenski i subkutano, a sam po sebi nije antikoagulans, već antikoagulantni učinak postiže vezanjem antitrombina III koji inaktivira trombin čime sprječava pretvorbu fibrinogena u fibrin te faktore IX, X, XI i XII (2).

NOAK lijekovi se prema mehanizmu djelovanja dijele u dvije skupine, a to su direktni inhibitori trombina i inhibitori faktora Xa. Direktni inhibitori trombina (dabigatran) direktno inhibiraju trombin za razliku od indirektnih inhibitora trombina (nefrakcionirani i niskomolekularni heparin) čija se aktivnost odvija posredstvom antitrombina. Inhibitori faktora Xa dijele se na izravne (apixaban i rivaroxaban) te neizravne (heparin) (28).

Antikoagulantna terapija indicirana je u prevenciji i liječenju venskog tromboembolizma (VTE) i akutnog IM. VTE manifestira se u obliku dvaju kliničkih entiteta, a to su duboka venska tromboza (DVT) i nekomplikirana plućna embolija (PE). Povećan rizik od VTE javlja se kod pacijenata koji će biti podvrnuti kirurškim ortopedskim ili neortopedskim zahvatima, ali i kod hospitaliziranih imobiliziranih pacijenata koji neće biti podvrnuti kirurškim zahvatima.

Antikoagulantna terapija indicirana je i kod pacijenata s fibrilacijom atrija zbog povećanog rizika od emboličkog moždanog udara i periferne embolije te pacijenata s ugrađenim umjetnim srčanim zaliscima (29).

Osim lijekova, različite bolesti imaju ulogu u razvoju poremećaja krvarenja. Leukemiju karakterizira trombocitopenija koja nastaje kao rezultat supresije normalne hematopoeze i kemoterapije. Bolest jetre smanjuje sintezu faktora koagulacije s jedne strane, a s druge strane dovodi do portalne hipertenzije te posljedično splenomegalije i hipersplenizma koji rezultira pojačanom sekvestracijom trombocita i trombocitopenijom (1). DIK započinje fazom prekomjernog stvaranja krvnih ugruška nakon čega slijedi faza prekomjernog krvarenja zbog trombocitopenije i povećane potrošnje faktora koagulacije (10). Uremiju koja predstavlja završnu fazu bubrežnog zatajenja karakterizira poremećaj u svim organskim sustavima pa tako i poremećaj funkcije trombocita. Stečena hemofilija nastaje kao rezultat stvaranja autoantitijela na faktore koagulacije u trenutku kad ih organizam počne prepoznavati kao strane. Neke alergijske bolesti mijenjaju strukturu i funkciju stijenke krvnih žila, skorbut uzrokuje poremećaj strukture i funkcije vezivnog tkiva koje služi kao mehanička potpora krvnim žilama, a vaskulitis karakterizira upala i oštećenje malih krvnih žila. Reumatoidni artritis je autoimuna bolest koja se najčešće liječi dugotrajnom primjenom NSAR.

Smanjena razina vitamina K u plazmi uzrokovana je različitim stanjima koja ometaju njegovu sintezu i apsorpciju, ali i primjenom kumarinskih antikoagulansa. Vitamin K sintetiziraju crijevne bakterije, a do hipovitaminoze može doći u slučaju dugotrajne primjene antibiotičke terapije koja uništava crijevnu floru. S obzirom da je vitamin K topljiv u mastima, a žuč neophodna za razgradnju masti i apsorpciju tvari topivih u masti, hipovitaminoza koja nastaje kao rezultat smanjene apsorpcije javlja se u slučaju opstrukcije biljarnog trakta, bolesti jetre, pretjerane upotrebe antibiotika širokog spektra i obilnih proljeva. Prekomjerno krvarenje uzrokovano hipovitaminozom K javlja se zato što je vitamin K kofaktor u sintezi protrombina i faktora koagulacije VII, IX i X.

Vitamin E i biljni suplementi kao što su riblje ulje i namirnice bogate omega – 3 masnim kiselinama inhibiraju agregaciju trombocita.

Znakovi i simptomi poremećaja krvarenja javljaju se karakteristično za pojedinu bolest, a promjenama su zahvaćene koža i sluznice. Kožne promjene manifestiraju se u obliku žutila, „spider“ angioma, ekhimoza i petehija, a oralne promjene u obliku spontanog krvarenja iz gingive, petehija, ekhimoza, bljedila, žutila, ulceracija mekih tkiva (meko nepce, jezik, bukalna sluznica), hiperplazije gingive, koštanih lezija, povećane mobilnosti zuba i parestezija (1).

Povećana sklonost krvarenju glavna je, ali ne i jedina, nuspojava primjene opisanih lijekova. Želučane nuspojave ASK i ostalih NSAR rezultat su podraživanja želučane sluznice, a uključuju krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava, ulceracije i erozije sluznice želuca i duodenuma, gastritis, mučninu, povraćanje i dispepsiju. Osim želučanih nuspojava često se javljaju i alergijske reakcije (2). Pacijenti na terapiji klopidogrelom imaju povećanu sklonost hematološkim nuspojavama (neutropenija i trombocitopenija) koje su ipak puno češća pojava kod pacijenata na terapiji tiklopidinom. Gastrointestinalne nuspojave poput mučnine, povraćanja i proljeva karakteristično se javljaju kod pacijenata na terapiji varfarinom. Komplikacije vezane uz primjenu terapijskih i preventivnih doza heparina su heparinom inducirana trombocitopenija i tromboza, a kod dugotrajne primjene velikih doza može se razviti osteoporozu, osobito kod pacijenata s predispozicijom za razvoj osteoporoze (30).

Doktor dentalne medicine može identificirati pacijenta sa stečenim poremećajem krvarenja uzimanjem anamneze, provođenjem kliničkog pregleda i screening testova te provjerom krvarenja nakon kirurškog zahvata.

Iz anamneze doktor dentalne medicine saznaće o prošlim i sadašnjim bolestima s naglaskom na one bolesti koje mogu uzrokovati poremećaje krvarenja poput bolesti jetre, opstrukcije biliarnog trakta, kroničnog zatajenja bubrega, infektivnih bolesti, hemofilije i leukemije te određenih vrsta terapija kao što su radioterapija i kemoterapija. Osim bolesti, važno je saznati i uzima li pacijent lijekove koji povećavaju sklonost krvarenju kao što su antiagregacijski i antikoagulacijski lijekovi te antibiotici širokog spektra i u koju svrhu, zatim koristi li dodatke prehrani poput biljnih suplemenata i vitamina E te konzumira li prekomjerene količine alkohola. Prekomjerno krvarenje nakon traume ili kirurškog zahvata važan je dijagnostički faktor s naglaskom na pitanja vezana uz trajanje produljenog krvarenja, količinu izgubljene krvi i način zbrinjavanja. Pacijenta treba ispitati i o eventualnoj pojavi spontanog krvarenja.

Nakon uzimanja anamneze slijedi klinički pregled kože te sluznica usne šupljine i orofarinksu u potrazi za kliničkim znakovima indikativnim za poremećaj krvarenja.

Doktor dentalne medicine može biti prva osoba koja će posumnjati na poremećaj krvarenja u dvije specifične situacije koje zahtijevaju konzultaciju s hematologom i daljnju evaluaciju takvih pacijenata s ciljem postavljanja dijagnoze i određivanja terapije te smjernica za izvođenje kirurških zahvata.

Prva situacija odnosi se na pojavu produljenog kvarenja nakon kirurškog zahvata kod pacijenata s negativnim anamnestičkim i kliničkim nalazom, a druga na postojanje anamnestičkih i kliničkih znakova koji upućuju na potencijalni poremećaj krvarenja, ali nemogućnost identifikacije točnog uzroka. U svim ostalim slučajevima kad postoji pozitivan anamnestički i klinički nalaz, a etiologija poremećaja krvarenja je poznata, većina kirurških zahvata može se izvesti uz odgovarajuću preoperativnu pripremu pacijenta.

Laboratorijski testovi koji se koriste u dijagnostici poremećaja krvarenja, ali i preoperativnoj pripremi pacijenta su broj trombocita, aPTV, PV i TV.

Normalan broj trombocita je  $150 - 450 \times 10^9/L$ . Kod pacijenata s brojem trombocita između  $50 - 100 \times 10^9/L$  dolazi do prekomernog krvarenja nakon veće, a kod pacijenata s brojem trombocita ispod  $50 \times 10^9/L$  nakon manje traume. Spontana krvarenja javljaju kad broj trombocita padne ispod  $20 \times 10^9/L$ .

Normalna vrijednost aPTV iznosi  $30 - 35$  s, a produljeno aPTV upućuje na kongenitalnu hemofiliju i vWB, ali i na terapiju nefrakcioniranim heparinom i oralnim antikoagulansima.

Normalna vrijednost PV je veća ili jednaka 0,7 (70 %). Produljeno PV (manji PV) upućuje na nedostatak faktora II, V, VII i X te vitamina K, bolesti jetre, DIK i terapiju oralnim antikoagulansima, a skraćeno PV (viši PV) na akutni alkoholizam, cirozu jetre i terapiju penicilinom.

Vrijednosti PV razlikuju se od laboratorija do laboratorija, stoga se terapijsko područje PV izražava u obliku univerzalne mjere koja se naziva *internacionalni normirajući omjer* (INR). Uobičajeno terapijsko područje kreće se između 2 i 3,5 pri čemu liječnik na temelju anamneze i postavljene indikacije za primjenu antikoagulantne terapije prilagođava terapijsku vrijednost INR. Više vrijednosti INR odgovaraju nižim vrijednostima PV u postotku.

Normalna vrijednost TV iznosi  $14 - 21$  s, a produljeno je kod pacijenata na terapiji heparinom i u slučaju nedostatka fibrinogena (1).

Priprema pacijenata prije kirurških zahvata koji su na antikoagulacijskoj ili antiagregacijskoj terapiji predstavlja izazov s obzirom da prekid terapije povećava tromboembolijski rizik, a nastavak terapije povećava rizik od krvarenja. Cilj je postizanje ravnoteže između tromboembolijskog rizika i rizika od krvarenja koji se povećava proporcionalno s opsegom kirurškog zahvata. Željena ravnoteža ostvaruje se modifikacijom terapije po potrebi (31).

Pacijenti na terapiji niskim dozama ASK (75 – 100 mg) i ostalim NSAR najčešće nemaju značajniji rizik od krvarenja, stoga se manji kirurški zahvati poput nekomplikirane ekstrakcije 1 – 3 zuba mogu izvoditi bez prekida terapije, dok se neodgovori veći zahvati izvode nakon prethodne konzultacije s pacijentovim liječnikom (32). Iako je rizik od krvarenja nakon kirurških zahvata kod pacijenata na terapiji NSAR malen, treba uzeti u obzir da se on povećava sa starijom životnom dobi, bolestima jetre, istovremenom primjenom antikoagulacijskih i drugih antiagregacijskih lijekova te konzumacijom većih količina alkohola (1).

Kod pacijenata na dvojnoj antiagregacijskoj terapiji ASK i klopidogrelom preporuča se odgoda svih kirurških zahvata, a u slučaju nemogućnosti odgode zahvata, ukida se klopidogrel pet dana prije zahvata, dok se ASK ne ukida (31).

Kod pacijenata na terapiji varfarinom prije kirurškog zahvata provjerava se vrijednost INR pri čemu ona mora biti unutar terapijskog raspona, a to je između 2 i 3,5. Ako uz terapiju varfarinom, pacijent uzima lijekove ili boluje od nekih bolesti koje uzrokuju poremećaj krvarenja, terapijsko područje individualno se određuje od strane hematologa. U slučaju da INR na dan zahvata nije unutar terapijskog raspona pacijent se upućuje hematologu na modifikaciju doze čiji je efekt vidljiv tek nakon tri do pet dana.

Ako se nakon kirurškog zahvata ipak javi prekomjerno krvarenje, potrebno je primijeniti lokalne mjere hemostaze, a slučaju nemogućnosti postizanja hemostaze pacijent se upućuje hematologu koji može primijeniti vitamin K kao antidot, koncentrat protrombinskog kompleksa ili svježe smrznute plazme.

Kod pacijenata s visokim tromboembolijskim rizikom u slučaju potrebe za ukidanjem terapije varfarinom kao zamjena se uvodi nefrakcionirani heparin koji se primjenjuje intravenski u bolničkim uvjetima. Terapija varfarinom prekida se pet dana prije zahvata, a zamjenska terapija heparinom četiri do šest sati prije kirurškog zahvata nakon čega se mjeri PV. Pacijenti na hemodializi također su na terapiji niskofrakcioniranim heparinom, a kirurški zahvati kod takvih pacijenata izvode se dan nakon dijalize s obzirom da je poluvrijeme raspada heparina jedan do dva sata, a prestanak djelovanja nakon šest sati (32).

Kod pacijenata na terapiji niskomolekularnim heparinom, kao što su pacijenti s umjetnim kukom ili koljenom, tri do šest mjeseci nakon operacije odgađaju se svi kirurški zahvati. U slučaju nemogućnosti odgode zahvata, u konzultaciji s pacijentovim liječnikom, odabire se jedna od dviju opcija.

S obzirom da je poluvrijeme raspada niskomolekularnog heparina tri do pet sati, a prestanak djelovanja unutar 24 sata jedna od opcija je prekid terapije heparinom uz izvođenje kirurškog zahvata nakon jednog do dva dana. Druga opcija podrazumijeva izvođenje zahvata bez prekida terapije i po potrebi provođenje mjera lokalne hemostaze, a u slučaju nemogućnosti postizanja hemostaze primjenu antidota protamin – sulfata (1).

NOAK lijekovi u usporedbi sa standardnim oralnim antikoagulansom varfarinom djeluju selektivno na jedan faktor koagulacije, karakterizira ih stabilna farmakokinetika zbog čega ne zahtijevaju monitoring laboratorijskim testovima, a hrana nema utjecaj na njihovo djelovanje. Manji kirurški zahvati ne zahtijevaju prekid terapije, dok veći zahvati i poremećena funkcija bubrega zahtijevaju prekid terapije barem 24 sata prije zahvata. Insuficijencija bubrega produžuje inače kratko vrijeme poluraspada NOAK lijekova s obzirom da se dabigatran i rivaroxaban najvećim dijelom izlučuju putem bubrega, stoga se odluka o ukidanju tih dvaju lijekova temelji na vrijednosti klirensa kreatinina. Zbog brzog početka djelovanja terapija NOAK lijekovima nastavlja se 24 - 48 sati nakon zahvata kako bi se omogućilo formiranje krvnog ugruška (28).

Interakcija antikoagulacijskih i antiagregacijskih lijekova s nekim drugim lijekovima može promijeniti njihovu aktivnost.

NSAR i oralni antikoagulansi ostvaruju sinergističko djelovanje i značajno povećavaju rizik od krvarenja, stoga je njihova istovremena primjena kontraindicirana, a lijek odabira za kontrolu postoperativne боли paracetamol u kombinaciji s kodeinom ili bez njega. ASK povećava plazmatsku koncentraciju bilirubina, fenitoina i hormona štitnjače, a samim time njihov terapijski učinak i toksičnost. Apsorpcija ASK smanjena je uz istovremenu primjenu antacida.

ASK je kontraindicirana kod pacijenata s gihtom koji se liječe probenecidom s obzirom da ASK smanjuje učinak probenecida u izlučivanju mokraćne kiseline (urata). Učinak klopidogrela može biti smanjen uz istovremenu primjenu s inhibitorima protonskog pumpa. Lijekovi koji ostvaraju sinergizam s varfarinom su ASK, paracetamol, novi COX – 2 inhibitori, neki cefalosporini, metronidazol, eritromicin, ali i fenitoin, cimetidin te propranolol. Penicilin, kortikosteroidi, barbiturati, karbamazepin i oralni kontraceptivi djeluju antagonistički s varfarinom i pritom smanjuju njegov terapijski učinak. Istovremena primjena heparina s probenecidom pojačava, a s tetraciklinima, antihistaminicima i glikozidima digitalisa smanjuje njegov terapijski učinak (1).

## 2.3. ENDOKRINOLOŠKE BOLESTI

### 2.3.1. Dijabetes

Dijabetes (*diabetes mellitus*) je metabolička bolest koja nastaje zbog nemogućnosti lučenja i/ili iskorištavanja inzulina što rezultira povišenom razinom glukoze u krvi (hiperglikemija). Inzulin je hormon gušterače koji luče  $\beta$  – stanice Langerhansovih otočića, a vezanjem za inzulinske receptore na ciljnim stanicama (jetre, mišića i masnog tkiva) omogućava prijenos glukoze iz krvi u stanicu i iskorištavanje za metaboličke procese. Ako je količina glukoze u krvi veća od staničnih potreba, višak glukoze će se pod djelovanjem inzulina pohraniti u obliku glikogena u jetrenim i mišićnim stanicama.

Dijabetes se može klasificirati u četiri osnovna tipa, a to su tip I i II, gestacijski i ostali specifični tipovi koji se međusobno razlikuju prema mehanizmu nastanka i razini glukoze u krvi (glikemija). Tip I nastaje destrukcijom  $\beta$  – stanica što dovodi do potpunog izostanka inzulinske sekrecije, a tip II zbog inzulinske rezistencije i nemogućnosti iskorištavanja glukoze od strane perifernih tkiva te relativnog manjka inzulina. Gestacijski tip rezultat je inzulinske rezistencije povezane s hormonima posteljice i relativnog manjka inzulina tijekom drugog i trećeg tromjesečja trudnoće. Ostali specifični tipovi dijabetesa rezultat su genetskih defekata funkcije  $\beta$  – stanica, bolesti gušterače, infekcija i lijekova.

Dijabetes tipa I najčešće se javlja kod osoba mlađih od 20 godina, a dijabetes tipa II kod starijih od 40 godina. Etiološki čimbenici mogu biti genetski, autoimuni (tip I), okolišni ili nepoznati. Okolišni faktori koji sudjeluju u nastanku dijabetesa tipa I su virusne infekcije (zaušnjaci, rubeola, infekcije *Coxsackie virusima*), a tipa II pretilost i nedostatak tjelesne aktivnosti.

Početak bolesti kod pacijenata s tipom I je iznenadan, a karakteristični simptomi i znakovi uključuju klasičan trijas simptoma (polidipsiju, poliuriju i polifagiju), gubitak tjelesne težine i snage. Od ostalih simptoma i znakova mogu se javiti razdražljivost, glavobolja, pospanost, slabost, zamućenje vida i suhoća usta.

Početak bolesti kod pacijenata s tipom II je sporiji, a klinička slika blaža. Simptomi i znakovi karakteristični za tip I nisu tako uobičajeni, dok su neznatni gubitak ili dobivanje na težini, gastrointestinalne smetnje, mučnina, noćno mokrenje, zamućenje vida, parestezije, suha i crvena koža, gubitak osjeta i ortostatska hipotenzija učestali.

Ostali simptomi i znakovi povezuju se s komplikacijama koje se dijele na vaskularne i neurološke.

Vaskularne komplikacije rezultat su mikroangiopatije i ateroskleroze. Pojava krvožilnih promjena u mrežnici i bubrežima od kliničkog je značaja s obzirom da retinopatija može rezultirati razvojem katarakte ili dovesti do sljepoće, a nefropatija do bubrežnog zatajenja. Aterosklerozu povećava rizik od nastanka ulceracija i gangrene stopala, hipertenzije, bubrežnog zatajenja, koronarne insuficijencije, IM i moždanog udara.

Neuropatije u području ekstremiteta mogu se manifestirati slabošću i grčevima mišića, dubokom žarećom боли, trncima i utrnulošću, a u području usne šupljine parestezijama i stomatopirozom. Neuropatijom može biti zahvaćen i autonomni živčani sustav (AŽS) što uzrokuje disfunkciju jednjaka, želuca i tankog crijeva, a posljedično dovodi do disfagije, smanjene pokretljivosti i distenzije želuca te noćne dijareje.

Pacijenti s dijabetesom tipa I liječe se promjenom životnih navika i primjenom egzogenog inzulina s obzirom da je sekrecija endogenog inzulina smanjena ili u potpunosti izostaje (1). Pacijenti s dijabetesom tipa II liječe se promjenom životnih navika, antidijabetičkim lijekovima i primjenom inzulina s naglaskom na rano prepoznavanje i lijeчењe komplikacija karakterističnih za ovaj tip dijabetesa. Promjene životnih navika uključuju dijetu, tjelovježbu, redukciju tjelesne mase, prestanak pušenja, redukciju stresa i rizičnih faktora za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Liječeњe najčešće započinje u obliku monoterapije lijekom iz skupine antidijabetika, ali zbog progresivne prirode bolesti većina pacijenata se na kraju liječi primjenom nekoliko antidijabetičkih lijekova u kombinaciji s inzulinom. Vodeći uzrok smrti kod pacijenata s dijabetesom tipa I je zatajenje bubrega, a tipa II akutni IM (33).

Oralne manifestacije dijabetesa rezultat su loše kontrolirane bolesti, a uključuju suhoću usta, povećanu incidenciju karijesa, parodontitis, infekcije (virusne, bakterijske i gljivične), usporeno cijeljenje rana, stomatopirozu i halitozu

S obzirom na visoku incidenciju bolesti, doktor dentalne medicine se u svojoj praksi susreće s velikim brojem diagnosticiranih, ali i nedijagnosticiranih slučajeva dijabetesa pri čemu pacijenta šalje liječniku obiteljske medicine u dvije specifične situacije. Prva situacija je kada pacijent nema dijagnosticiranu bolest, a doktor dentalne medicine na temelju anamneze i kliničkog pregleda posumnja na dijabetes, a druga kada pacijent ima dijagnosticiranu bolest, ali je ona loše kontrolirana. Doktor dentalne medicine mora biti u mogućnosti na temelju karakterističnih znakova i simptoma bolesti ili komplikacija te rizičnih faktora posumnjati na dijabetes (1).

U rizične faktore ubrajaju se pozitivna obiteljska anamneza, dob iznad 40 godina, pretilost, porođaj velike bebe i povijest spontanih pobačaja, a preporuka za osobe s navedenim rizičnim faktorima je korištenje screening testova s ciljem otkrivanja dijabetesa tipa II u ranoj fazi barem svake tri godine kod osoba s prva tri navedena faktora i jednom godišnje za žene s druga dva navedena faktora (34).

Razgovorom doktor dentalne medicine mora od pacijenta s dijagnosticiranim dijabetesom saznati o kojem se tipu dijabetesa radi, kada je bolest dijagnosticirana, kako se liječi, ima li trenutačno bilo kakve simptome i znakove bolesti, tko ga liječi i koliko često ide na kontrole. Osim toga, važno je saznati kontrolira li pacijent sam razinu glukoze u krvi (GUK) i ako da, kojom metodom, koliko često te koliko iznose uobičajeni i zadnje izmjereni GUK. Ako je pacijent na terapiji inzulinom, treba provjeriti u kojoj dozi prima inzulin i koliko puta dnevno, koliko se često javljaju inzulinske reakcije i kada je bila posljednja.

Mjerenje glukoze i glikoziliranog hemoglobינה (HbA1c) u krvi dva su osnovna testa u dijagnostici i kontroli bolesti. Kriteriji za postavu dijagnoze dijabetesa, a ujedno i za loše kontroliranu bolest su GUK natašte  $\geq 7$  mmol/L, nakon jela  $\geq 11$  mmol/L te HbA1c  $\geq 6,5\%$ .

Ako je bolest pod kontrolom, većina stomatoloških zahvata može se izvoditi bez poduzimanja nekih specifičnih mjera opreza, ali ipak treba uzeti u obzir mogućnost razvoja komplikacija kao što su hipoglikemijska reakcija, interakcije i nuspojave lijekova, infekcije i krvarenje.

Hipoglikemijska reakcija je najčešća i životno ugrožavajuća nuspojava inzulinske terapije koja se javlja u slučaju preskakanja obroka, prekomjerne tjelesne aktivnosti, konzumacije alkohola ili primjenjene previsoke doze inzulina. Pojavljuje se iznenada s brzim razvojem simptoma, a sastoji od triju faza. Klinički znakovi i simptomi blage faze su slabost, mučnina, bljedoča, znojenje i tahikardija, umjerene faze uznemirenost, dezorientiranost i agresivnost, a posljednje faze hipotenzija i gubitak svijesti s ili bez kloničko-toničkih grčeva (1).

Hipoglikemijska reakcija može se javiti i kao rezultat interakcije oralnih antidiabetika (najčešće derivata sulfonilureje) s brojnim lijekovima kao što su NSAR (ASK, fenilbutazon), oralni antikoagulansi, sulfonamidi, trimetoprim, barbiturati, antimikotici (mikonazol, flukonazol), inhibitori monoaminoooksidaze te s alkoholom. Nasuprot tome, lijekovi poput tiazidnih diuretika i kortikosteroida smanjuju djelovanje antidiabetika (35).

U nuspojave antidiabetika ubrajaju se gastrointestinalne smetnje, glavobolja i alergijske reakcije te prekomjerno krvarenje kao vrlo rijetka nuspojava antidiabetika sulfonilureje.

Rizik od postoperativne infekcije kod pacijenata s dijabetesom direktno je povezan s GUK, sastavom i količinom bakterijske flore u usnoj šupljini te vrstom zahvata. Viši GUK, preoperativno veći broj mikroorganizama i kirurški zahvati faktori su koji povećavaju rizik od infekcije. Primjena antibiotske terapije preporuča se postoperativno kod pacijenata s loše kontroliranom bolesti i pacijenata koji su na terapiji visokim dozama inzulina, a odluku o tome donosi doktor dentalne medicine sam ili uz konzultaciju s pacijentovim liječnikom. Indikacija za primjenom antibiotske profilakse ne postoji.

Pacijenti s dijabetesom naručuju se u jutarnjim terminima nakon uzimanja uobičajene doze inzulina i obroka. Prije početka zahvata doktor dentalne medicine bi svakako trebao još jednom provjeriti navedeno i dati uputu pacijentu o prekidu zahvata ako u bilo kojem trenutku primjeti simptome hipoglikemijske reakcije. Primjena lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora sigurna je kod većine pacijenata, ali treba imati na umu da adrenalin djelujući na  $\beta_3$  – receptore potiče glukoneogenezu i povisuje GUK. Nakon zahvata pacijentu se daju preporuke za prehranu u postoperativnom razdoblju, a o tome je potrebno obavijestiti i pacijentovog liječnika koji će na temelju toga promijeniti inzulinski režim (1).

### **2.3.2. Bolesti štitnjače**

Bolesti štitnjače mogu se podijeliti u četiri glavne skupine, a to su hipertireoza ili tireotoksikoza, hipotireoza, tireoiditis i tireoidne neoplazme. Štitna ili tireoidna žlijezda luči tri vrste hormona, a to su tiroksin ( $T_4$ ) i trijodtironin ( $T_3$ ) koji se nazivaju tireoidnim hormonima te kalcitonin.

Razina tireoidnih hormona u krvi regulirana je mehanizmom povratne sprege koji je posredovan osovinom hipotalamus – hipofiza – tireoidna žlijezda. Glavni pokretači su povišeni ili sniženi metabolički zahtjevi, zatim lijekovi, bolesti štitnjače, poremećaji hipofize i dob. Tireoidni hormoni utječu na rast i sazrijevanje tkiva, proces staničnog disanja u tkivima i sveukupnu potrošnju energije. Učinak tireoidnih hormona na rast i sazrijevanje jest poticanje okoštavanja, koštane pregradnje, rasta kosti u dužinu, stvaranja hormona rasta i razvoja SŽS, dok je učinak tireoidnih hormona na metabolizam povećanje potrošnje kisika i stvaranja topline stimulacijom staničnog disanja, ubrzavanje razgradnje LDL kolesterola i smanjenje njegove količine u organizmu, povećanje sinteze bjelančevina te povećanje srčane kontraktilnosti i relaksacije, srčanih otkucaja i srčanog minutnog volumena. Ostali fiziološki učinci tireoidnih hormona su povećanje mentalne aktivnosti i gastrointestinalne pokretljivosti. Kalcitonin zajedno s paratireoidnim hormonom (PTH) i vitaminom D sudjeluje u regulaciji plazmatske koncentracije kalcija i fosfora te koštanoj remodelaciji.

Hipertireoza (tireotoksikoza) predstavlja stanje pojačane aktivnosti štitnjače koje rezultira povećanim stvaranjem i otpuštanjem tireoidnih hormona u krvotok. Najčešći oblici hipertireoze su Gravesova ili Basedowljeva bolest i subakutni tireoiditis.

Gravesova bolest je autoimuni poremećaj u kojem se stvorena tireoidna protutijela vežu i aktiviraju tireoidne receptore te potiču štitnjaču na povećano stvaranje i sekreciju tireoidnih hormona.

Bolest se manifestira karakterističnim simptomima i znakovima hipertireoze koji se pojavljuju kod više od polovine dijagnosticiranih slučajeva, a uključuju razdražljivost i emocionalnu nestabilnost, umor, slabost mišića, tremor, hipertenziju, tahikardiju i palpitacije, aritmije, dispneju, nepodnošljivost topline, smanjen apetit uz gubitak tjelesne težine te povećanje gastrointestinalne pokretljivosti i učestale proljeve. Osim simptoma i znakova karakterističnih za hipertireozu, javljaju se simptomi i znakovi karakteristični isključivo za bolest, a to su Gravesova oftalmopatija, dermopatija i akropahija te bezbolno uvećanje štitne žlijezde (1).

Liječenje Gravesove bolesti podrazumijeva liječenje hipertireoze, a uključuje primjenu antitireoidnih lijekova, jodida ili radioaktivnog joda te subtotalnu tireoidektomiju (36). Neliječena hipertireoza povećava rizik od razvoja srčanih aritmija i zatajenja srca, a može se manifestirati u obliku rijetke, ali životno ugrožavajuće komplikacije koja se naziva tireotoksična kriza (1).

U oralne manifestacije hipertireoze ubrajaju se preuranjena eksfolijacija mlječnih zubi praćena preuranjenim nicanjem trajnih nasljednika što je rezultat ubrzanog razvoja čeljusti i zubi kod djece, zatim pojava natalnih zubi kod novorođenčadi čije majke imaju hipertireozu, lingvalnih tireoidea, osteoporoze i promijenjenog okusa (37) .

Hipotireoza predstavlja stanje smanjene funkcije štitne žlijezde što rezultira smanjenom sintezom i sekrecijom tireoidnih hormona u krvotok. Može biti kongenitalna ili stečena.

Klinički znakovi i simptomi kongenitalne hipotireoze su dvarfizam, prekomjerna tjelesna težina, lako prepoznatljiva obilježja na licu poput širokog plosnatog nosa i širokog razmaka zjenica, zatim mišićna slabost, blijeda koža, zdepaste ruke, hrapav glas, umbilikalna hernija i mentalna retardacija. Ranim dijagnosticiranjem i liječenjem mogu se prevenirati sve abnormalnosti.

Klinički znakovi i simptomi stečene hipotireoze kod starije djece i odraslih manifestira se u obliku karakterističnih promjena u fizičkom izgledu kao što su prazan pogled, natečeni kapci, alopecija vanjske trećine obrve, žutilo dlanova, suha i gruba koža te suha i lomljiva kosa. Ostala karakteristična obilježja su usporena mentalna i fizička aktivnost, umor, mišićna slabost, povećanje tjelesne težine, konstipacija, anemija, dispneja, usporen rad srca, hipotenzija, nerazgovjetan i hrapav glas, povećana osjetljivost na hladnoću, povećana kapilarna krhkost i gluhoća (1).

Hipotireoza se liječi nadomjesnom hormonskom terapijom, a kao lijek odabira primjenjuje se sintetički hormon štitnjače levotiroksin. Neliječena hipotireoza tijekom fetalnog razdoblja i ranog djetinjstva dovodi do zaostajanja u mentalnom i tjelesnom rastu i razvoju (kretenizam), a kod odraslih do edematoznog izgleda cijelog tijela (miksedem). Neliječni miksedem može dovesti do hipotireoidne kome koja vrlo često završava smrtnim ishodom (2).

Oralne manifestacije hipotireoze kod novorođenčadi i djece su pune usne, makroglosija i zakašnjelo nicanje zubi koje rezultira malokluzijom, a kod odraslih makroglosija i smanjeno lučenje sline.

Prije početka stomatološkog liječenja moguće je identificirati pacijenta s dijagnosticiranom ili nedijagnosticiranom bolesti štitnjače kroz anamnezu i klinički pregled. Palpacija i inspekcija štitne žlijezde kao dio rutinskog pregleda glave i vrata mogu otkriti promjenu u veličini i konzistenciji žlijezde. U slučaju otkrivanja abnormalnosti štitnjače, pacijent se šalje na daljnju evaluaciju prije izvođenja bilo kakvog stomatološkog zahvata.

Kod pacijenata s dijagnosticiranom i dobro kontroliranom bolesti štitnjače mogu se provesti sve vrste stomatoloških zahvata, dok nedijagnosticirana ili loše kontrolirana bolest štitnjače zahtijeva modifikaciju plana stomatološkog liječenja s obzirom na mogućnost razvoja komplikacija. Kirurški zahvati i akutne oralne infekcije mogu potaknuti razvoj tireotoksične krize kod pacijenata s tireotoksikozom, a miksedemske kome kod pacijenata s hipotireozom.

Modifikacija stomatološkog liječenja odnosi se ponajprije na primjenu lijekova iz stomatološke prakse. Kod pacijenata s loše kontroliranom bolesti kontraindicirana je primjena lokalnog anestetika s dodatkom vazokonstriktora. Kod pacijenata s teškom hipotireozom kontraindicirana je primjena depresora SŽS (sedativa i opiodnih analgetika) koji mogu potaknuti razvoj miksedemske kome, a primjena tih lijekova kod pacijenata sa srednje teškom hipotireozom zahtijeva prilagodbu doze. NSAR povećavaju broj cirkulirajućih tireoidnih hormona, stoga njihova primjena otežava liječenje tireotoksikoze (1).

Interakcija levotiroksina s različitim lijekovima mijenja njegovu aktivnost. Istovremena primjena oralnih antikoagulansa i levotiroksina kontraindicirana je zbog povećanog rizika od krvarenja, a ciprofloksacina i levotiroksina kod pacijenata s tireotoksikozom jer taj antibiotik smanjuje apsorpciju tireoidnih hormona. Povećan oprez potreban je kod primjene fenitoina i karbamazepina s obzirom da ti lijekovi povećavaju metabolizam levotiroksina i potrebu za tireoidnim horomonima. Preparati željezovog sulfata, kalcijevog karbonata i aluminijevog hidroksida smanjuju apsorpciju levotiroksina (38).

## 2.4. PLUĆNE BOLESTI

### 2.4.1. Astma

Astma je kronična upalna bolest dišnog sustava koju karakterizira povremena reverzibilna opstrukcija dišnih puteva. Kod astmatičara se javlja povećana osjetljivost dišnih puteva na različite podražaje što dovodi do spazma glatkih mišića bronha (bronhokonstrikcija) i pojačanog upalnog odgovora u obliku edema bronhalne sluznice i mukozne hipersekrecije, a sve skupa rezultira bronhopstrukcijom.

Astma se može podijeliti u dvije glavne skupine, a to su ekstrinzična ili alergijska i intrinzična ili nealergijska.

Ekstrinzična astma češći je oblik astme uzrokovan inhalacijskim alergenima (pelud, prašina, grinje, životinjska dlaka), nutritivnim alergenima (lješnjaci, školjke, jagode, mlijeko, jaja, sintetička boja tartrazin kao dodatak prehrani), lijekovima (NSAR, blokatori  $\beta$  – receptora, ACE – inhibitori) i dodacima prehrani ili lijekovima (konzervansi sulfiti) (1).

Intrinzična astma uzrokovana je pojačanom tjelesnom aktivnošću, temperaturnim promjenama, onečišćenjem zraka, kemikalijama, gastroezofagealnim refluksom, respiratornim infekcijama, pušenjem i emocionalnim stresom (39).

Karakterističan trijas simptoma uključuje kašalj, dispneju i šištanje pri udisaju s otežanim izdisajem. Astmatični napadaji najčešće se javljaju tijekom noći i prilikom buđenja, počinju naglo, vrhunac simptoma pojavljuje se unutar 10 - 15 minuta, a završava produktivnim kašljem i iskašljavanjem gustog ljepljivog sekreta. Astmatični napadaji su najčešće samolimitirajući, iako teži oblici mogu zahtijevati medicinsku pomoć. Najteža manifestacija astme naziva se *status asthmaticus*, a radi se o produljenom astmatičnom napadaju (duže od 24 h) koji ne odgovara na uobičajenu terapiju.

Terapijski ciljevi liječenja astme podrazumijevaju izbjegavanje izlaganja provocirajućim čimbenicima, omogućavanje normalne tjelesne aktivnosti, održavanje normalne plućne funkcije, smanjenje učestalosti i težine astmatičnih napadaja, kontrolu simptoma i izbjegavanje neželjenih reakcija na lijekove (1).

Lijekovi za liječenje astme dijele se prema mehanizmu djelovanja na bronchodilatatore i protuupalne lijekove. U bronchodilatatore ubrajaju se agonisti  $\beta_2$  – receptora kratkotrajnog (salbutamol) i dugotrajnog (salmeterol) učinka, antagonisti muskarinskih receptora (ipratropij) i receptora za leukotriene (montelukast) te ksantini (teofilin), a u protuupalne lijekove kortikosteroidi (40).

Oralne manifestacije kod nekih astmatičara rezultat su disanja na usta zbog promijenjene nazorespiratorne funkcije, a uključuju povećanu donju trećinu lica, gotsko nepce, povećan pregriz i povećanu učestalost križnog zagriza (1).

Oralne manifestacije javljaju se i kao nuspojava lijekova. Agonisti  $\beta_2$  – receptora smanjuju lučenje sline i pH usne šupljine što povećava učestalost karijesa i parodontnih bolesti. Teofilin i agonisti  $\beta_2$  – receptora pojačavaju lučenje želučane kiseline i simptome gastroezofagealnog refluksa što se u usnoj šupljini manifestira u obliku erozija cakline. Učestala primjena ili visoke doze inhalacijskih kortikosteroida povezuju se s pojavom akutne pseudomembranozne kandidijaze. Glavobolja je česta nuspojava antagonista leukotrienskih receptora i teofilina (41).

Primarni cilj stomatološkog liječenja pacijenata s astmom je prevencija akutnog astmatičnog napadaja, a prvi korak u ostvarenju tog cilja identifikacija pacijenata oboljelih od astme. Uzimanjem detaljne anamneze važno je utvrditi tip astme i kako se ona liječi, okidače, učestalost i težinu astmatičnih napadaja, dio dana u kojem se javljaju, način njihova zbrinjavanja i je li astmatični napadaj zahtjevao hitnu hospitalizaciju, a na temelju tih informacija doktor dentalne medicine može dobiti uvid u težinu i stabilnost bolesti.

Teška i nestabilna astma zahtjevaju odgodu elektivnih zahvata i konzultaciju s pacijentovim liječnikom, dok se kod pacijenata s blažim oblicima astme provodi modifikacija stomatološkog liječenja.

Modifikacije stomatološkog liječenja koje se provode prije početka i za vrijeme stomatološkog zahvata smanjuje rizik od razvoja astmatičnog napadaja. S obzirom da se astmatični napadaji najčešće javljaju tijekom noći i prilikom buđenja pacijente bi trebalo naručivati u kasnijim jutarnjim satima.

Profilaktička primjena inhalacijskog bronhodilatatora na početku stomatološkog zahvata kod pacijenata s težim oblicima astme učinkovita je metoda prevencije astmatičnog napadaja.

Redukcija anksioznosti i stresa kao provocirajućih čimbenika za razvoj astmatičnog napadaja postiže se preoperativnom sedacijom u obliku kratkodjelujućih benzodiazepina i operativnom inhalacijskom sedacijom mješavinom dušikovog oksidula i kisika.

Općenite upute koje se daju pacijentu vezane su uz redovitu primjenu lijekova i uzimanje inhalatora prilikom svakog dolaska u ordinaciju, a prije početka svakog stomatološkog zahvata doktor dentalne medicine treba podsjetiti pacijenta da ga u slučaju prepoznavanja najranijih simptoma i znakova astmatičnog napadaja odmah upozori.

Materijali poput metil – metakrilata za izradu baze proteze i antioksidansi kao konzervansi za vazokonstriktor (natrijev bisulfit i metabisulfit) mogu u rijetkim slučajevima izazvati astmatični napadaj, stoga se kod pacijenata s umjerenim i teškim oblikom astme preporuča izbjegavanje njihove primjene. Lijekovi koje treba izbjegavati su NSAR te opći anestetici i barbiturati koji mogu izazvati depresiju disanja i oslobođanje histamina.

Pacijentima koji su na terapiji teofilinom kontraindicirano je davanje makrolidnih antibiotika kao što su eritromicin i azitromicin te ciprofloksacina s obzirom da istovremena primjena tih lijekova povisuje plazmatsku koncentraciju teofilina (1).

## **2.5. BOLESTI JETRE**

Jetra je naš najveći unutrašnji organ koji ima brojne važne funkcije u organizmu, a to su metaboliziranje hrane, detoksikacija (biotransformacija) lijekova i toksina u tvari koje će se eliminirati iz organizma putem bubrega ili crijeva, sinteza većine proteina i faktora zgrušavanja, glikogeneza i skladištenje glikogena, glikogenoliza i glukoneogeneza s ciljem održavanja razine šećera u krvi, sinteza kolesterola od kojeg nastaju žučne kiseline, vitamin D i spolni hormoni, skladištenje vitamina A, B<sub>12</sub>, D, E, K, folne kiseline i željeza te razgradnja hormona.

Bolesti jetre uzrokuju oštećenje tog organa, a pritom nastaju poremećaji funkcije jetre, ali tek u trenutku kad je preostalo manje od polovine očuvanog jetrenog tkiva s obzirom na njenu veliku sposobnost obnavljanja. Bolesti jetre se prema duljini trajanja mogu podijeliti u dvije osnovne skupine, a to su akutne i kronične. Akutne bolesti javljaju se naglo i traju do šest mjeseci, dok kronične sporo napreduju i traju dulje od šest mjeseci. U akutne bolesti jetre ubraja se akutni hepatitis, a u kronične kronični hepatitis i ciroza jetre.

### **2.5.1. Hepatitis**

Hepatitis je upala jetre koja nastaje kao posljedica infektivnih ili neinfektivnih čimbenika. Najčešći infektivni čimbenici su hepatitis virusi, ali mogu biti i drugi virusi poput EBV ili bakterije (*Mycobacterium tuberculosis*, *Treponema pallidum*). U neinfektivne čimbenike ubrajaju se prekomjerna ili produljena primjena lijekova (paracetamola, halotana, ketokonazola, metildope i metotreksata) te alkohola.

Akutni virusni hepatitis je zajednički naziv za hepatitis uzrokovani grupom nekoliko različitih virusa u koju se ubrajaju hepatitis A virus (HAV), HBV, HCV, hepatitis D virus (HDV) i hepatitis E virus (HEV). Svi osim HBV su RNA virusi. Hepatitis A i E nastaju primarno kao rezultat loših higijenskih uvjeta, prenose se fekalno-oralnim putem i visoko su zarazne bolesti. Hepatitis B, C i D prenose se parenteralno (zaraženom krvlju i krvnim pripravcima), spolnim putem ili vertikalnim prijenosom s majke na dijete. Za razliku od hepatitisa A i E, nisu visoko zarazne bolesti i najčešće se pojavljuju sporadično. Akutna infekcija HBV, HCV i HDV može prijeći u kroničnu infekciju, a kronični virusni hepatitis uzrokovati cirozu jetre i hepatocelularni karcinom.

Klinička slika akutnog virusnog hepatitisa varira u težini od prolazne asimptomatske infekcije do teške i brzo progresivne bolesti, dok oblik bolesti može biti samolimitirajući uz potpuno povlačenje, relapsirajući ili kronični ako dođe do prijelaza iz akutnog oblika. Kliničke manifestacije svih pet oblika akutnog virusnog hepatitisa su slične, a međusobno se razlikuju samo na temelju serološke analize.

Tijek bolesti može se podijeliti u nekoliko faza. Prva faza je asimptomatska i predstavlja period inkubacije (2 – 20 tjedana) tijekom kojeg virus postaje detektibilan u serumu. Druga faza naziva se preikterična (3 – 10 dana), a predstavlja fazu u kojoj se javljaju nespecifični simptomi poput umora, mučnine, gubitka apetita i neobjasnjive боли u gornjem desnom kvadrantu. Tijekom ove faze prvi se put pojavljuju specifična protutijela, a titar protutijela u serumu je najviši. Treća faza naziva se ikterična (1 – 3 tjedna), a predstavlja fazu u kojoj se pojavljuje žutica (žutilo kože, sluznice i bjeloočnica), dok se simptomi umora i mučnine pogoršavaju. Jako izraženu žuticu prati pojava svijetle stolice, tamnije mokraće i svrbeža. Tijekom ove faze dolazi do pada razine virusa u serumu. Posljednja faza naziva se konvalescentna, a predstavlja fazu oporavka.

U komplikacije akutnog virusnog hepatitisa ubrajaju se kronični hepatitis, akutno zatajenje jetre, kolestatički hepatitis i reakcija nalik serumskoj bolesti (1).

Terapija akutnog virusnog hepatitisa je simptomatska ako se bolest manifestira simptomima, a uključuje mirovanje, nadoknadu tekućine i odgovarajuću prehranu (visokokaloričnu i bogatu nutrijentima). Alkohol i lijekove koji se metaboliziraju putem jetre treba izbjegavati dok ne završi faza oporavka. Nakon šest mjeseci provode se testovi kojima se otkriva prisutnost ili odsutnost hepatitis antigena u krvi, a samim time i prisutnost ili odsutnost infekcije (42).

Za razliku od akutnog virusnog hepatitisa, kronični hepatitis rijetko spontano prolazi. Liječenje je dugotrajno, ponekad i doživotno, a bolest sama po sebi nije izlječiva. Cilj liječenja kroničnog hepatitisa je sprječavanje napredovanja bolesti, razvoja komplikacija i daljnog oštećenja jetre. S obzirom da akutni hepatitis C u velikom postotku oboljelih prelazi u kronični oblik, standardna terapija kroničnog hepatitisa C podrazumijeva primjenu dvaju lijekova. Prvi lijek je interferon  $\alpha$  – 2a iz skupine imunostimulatora koji stimulira imunološki sustav bolesnika da napadne virus, a drugi lijek ribavirin iz skupine antivirusnih lijekova koji blokira sintezu RNA. Na taj način zaustavljen je umnožavanje virusa, ali nije postignuta eliminacija virusa iz organizma što znači da je pacijent još uvijek zarazan. Akutno zatajenje i ciroza jetre indikacija su za transplantaciju jetre (1).

Oralna manifestacija koja se povezuje s kroničnim hepatitism i teškim oštećenjem jetre je prekomjerno krvarenje kao rezultat poremećene sinteze faktora zgrušavanja ili trombocitopenije. Kronični hepatitis povećava rizik od hepatocelularnog karcinoma koji može, iako u rijetkim slučajevima, metastazirati u mandibulu (43).

Identifikacija potencijalnog ili aktualnog prenosioca HBV, HCV i HDV infekcije otežana je zbog činjenice da većina prenosioca ne može biti identificirana kroz anamnezu, stoga se sa svakim pacijentom s poviješću virusnog hepatitisa postupa kao da je potencijalno infektivan. Preporuke za kontrolu infekcija u stomatološkoj praksi podrazumijevaju da svi zdravstveni djelatnici koji pružaju zdravstvenu skrb pacijentima u stomatološkoj ordinaciji budu cijepljeni protiv hepatitis B i da pritom primjenjuju standardne mjere opreza.

Nekoliko specifičnih skupina pacijenata zahtijeva modifikaciju stomatološkog liječenja. Prvu skupinu čine pacijenti s aktivnim hepatitism kod kojih se svi elektivni zahvati odgađaju, a hitni obavljaju u izoliranoj prostoriji uz strogo pridržavanje standardnih mjera opreza. Stvaranje i širenje aerosola treba svesti na najmanju moguću razinu, a lijekove koji se metaboliziraju u jetri po mogućnosti izbjegavati. Prije izvođenja kirurških zahvata važno je utvrditi PV i broj trombocita, a u slučaju abnormalnih rezultata konzultirati se s pacijentovim liječnikom.

Ako pacijent nema dijagnosticiranu bolest, a doktor dentalne medicine na temelju kliničke slike i pregleda posumnja na akutni hepatitis, pacijenta mora uputiti na daljnju evaluaciju i liječenje.

Drugu skupinu čine pacijenti s pozitivnom anamnezom hepatitisa kod kojih je potrebno utvrditi o kojem se tipu hepatitisa radi. Tu informaciju doktor dentalne medicine može dobiti od samog pacijenta, ali ju treba potvrditi pomoću screening testova kojima se određuju serološki markeri (antigen hepatitisa B (HbsAg) ili protutijela na hepatitis B i C (anti – HBV i anti – HCV)). Većina prenosioca HBV, HCV i HDV infekcije nije uopće svjesna da su imali hepatitis s obzirom da je klinička slika hepatitisa B i C u velikom broju slučajeva blaga, subklinička i neikterična što ujedno znači da hepatitis ostane nedijagnosticiran, a jedina metoda zaštite od izlaganja potencijalnoj infekciji je strogo pridržavanje mjera opreza prilikom izvođenja stomatoloških zahvata kod svih pacijenata te cijepljenje protiv hepatitisa B.

Treću skupinu čine pacijenti s visokim rizikom od infekcije HBV i HCV, a u tu skupinu ubrajaju se svi zdravstveni djelatnici, pacijenti na hemodializi, primatelji određenih krvnih pripravaka, bliski kontakti prenosioca HBV i HCV infekcije, međunarodni putnici, djeca posvojena iz endemskih područja, intravenski korisnici droga, spolno aktivne osobe i zatvorenici. Za pacijente iz ove skupine preporuča se napraviti screening testove čime se potencijalno mogu otkriti prenosioci HBV ili HCV infekcije što je od velike važnosti za samog pacijenta s obzirom da takvi pacijenti zahtijevaju modifikaciju životnog stila i stomatološkog liječenja u slučaju kroničnog aktivnog hepatitisa (1).

Četvrtu skupinu čine pacijenti za koje se sa sigurnošću zna da su prenosioci HBV ili HCV infekcije, a kod takvih se pacijenata standardne mjere opreza provode s ciljem prevencije širenja infekcije. Neki od prenosioca mogu imati kronični aktivni hepatitis koji rezultira poremećenom funkcijom jetre, a to dovodi do promjena u hemostazi i metabolizmu nekih lijekova, stoga se kod takvih pacijenata preporuča konzultacija s pacijentovim liječnikom i provođenje screening testova jetrene funkcije kako bi se odredio trenutačni status i procijenili mogući rizici kod stomatološkog liječenja (43).

Petu skupinu čine pacijenti sa znakovima i simptomima koji upućuju na hepatitis, a takvi se pacijenti odmah šalju liječniku obiteljske medicine. Elektivni zahvati su kontraindicirani, dok se hitni zahvati izvode u specifičnim bolničkim uvjetima.

Posljednju skupinu čine pacijenti koji su se u potpunosti oporavili od hepatitisa i kod takvih pacijenata nije potrebna modifikacija stomatološkog liječenja (1).

Tijekom stomatološkog liječenja pacijenata s kroničnom bolesti jetre treba uzeti u obzir povećan rizik od krvarenja i infekcija, promijenjen metabolizam nekih lijekova i nuspojave lijekova koji se primjenjuju u liječenju osnovne bolesti (43) .

Prekomjerno krvarenje tijekom i nakon kirurških zahvata javlja se kao posljedica poremećene sinteze faktora zgrušavanja i trombocitopenije, stoga se kod takvih pacijenata preoperativno procjenjuje potreba za nadoknadom vitamina K, faktora zgrušavanja ili trombocita. Iako ne postoji indikacija za primjenom antibiotske profilakse, povećan rizik od infekcija zahtijeva primjenu antibiotske terapije, a sam antibiotik odabire se na temelju težine dentalne infekcije.

Većina lijekova (analgetici, antibiotici, sedativi, lokalni anestetici) koja se primjenjuje u stomatološkoj praksi primarno se metabolizira u jetri, stoga se prema preporuci pacijentovog liječnika doza tih lijekova ili smanjuje ili u potpunosti izbjegava u slučaju teških bolesti jetre (akutni hepatitis i ciroza jetre) (Tablica 6).

Tablica 6. Lijekovi iz stomatološke prakse koji se primarno metaboliziraju u jetri.

<b>ANALGETICI</b>	<b>ANTIBIOTICI</b>	<b>SEDATIVI</b>	<b>LA</b>
ASK	metronidazol	Diazepam	Lidokain
Ibuprofen	tetraciklini	Barbiturati	Prilokain
paracetamol	ampicilin		Mepivakain
Kodein	vankomicin		Bupivakain

U slučaju teške bolesti jetre i hemostatskih abnormalnosti ASK i ibuprofen se izbjegavaju ili primjenjuju u smanjenoj dozi. Isto vrijedi za analgetike paracetamol i kodein te sedative diezapam i barbiturate u slučaju teške bolesti jetre, encefalopatije ili istovremene konzumacije alkohola. Metronidazol i vakomicin se izbjegavaju ili primjenjuju u smanjenoj dozi kod pacijenata s teškom bolesti jetre. Primjena lokalnih anestetika je sigurna kod pacijenata s bolestima jetre ako se daju u odgovarajućoj dozi (1)

Nuspojave lijekova koji se primjenjuju u terapiji kroničnog hepatitisa mogu biti izražene u toj mjeri da dovedu do prekida liječenja. U nuspojave interferona  $\alpha$  – 2 ubrajaju se umor, simptomi nalik na gripu te agranulocitoza i trombocitopenija kao rezultat supresije koštane srži (44).

Postekspozicijski protokol nakon perkutanog ili permukoznog izlaganja krvlju provodi se s ciljem smanjenja rizika od širenja HBV i HCV infekcije, a ovisi o prisutnosti virusa kod osobe koja je potencijalni izvor infekcije (pacijent) i cijepnom statusu izložene osobe (doktor dentalne medicine). Izlaganje doktora dentalne medicine koji je cijepljen, a čiji je titar anti – HBs (protutijela na HBsAg) nepoznat, krvlju pacijenta za kojeg je poznato da je HBsAg pozitivan zahtijeva testiranje doktora dentalne medicine s ciljem određivanja titra anti – HBs. Ako je ta razina nezadovoljavajuća, doktor dentalne medicine mora primiti injekciju *hepatitis B imunoglobulina* (HBIG) i booster dozu cjepiva, dok kod osoba sa zadovoljavajućim titrom anti – HBs nije indiciran nikakav daljnji postupak. Ako doktor dentalne medicine nije cijepljen, a izloži se krvlju HBsAg pozitivnog pacijenta, odmah se daje HBIG i započne cijepljenje protiv hepatitis B. Cjepivo i postekspozicijski protokol u slučaju izlaganja krvlju pacijenta s HCV infekcijom za sada ne postoji (1).

## **2.6. BUBREŽNE BOLESTI**

Glavne funkcije bubrega u organizmu su regulacija volumena tjelesnih tekućina i arterijskog krvnog tlaka, filtracija i uklanjanje metaboličkih otpadnih tvari i toksina iz krvi, održavanje acidobazne ravnoteže, sinteza i sekrecija hormona te sudjelovanje u metabolizmu lijekova. Bubrezi također imaju ulogu ciljnog organa za djelovanje nekih hormona kao što su PTH, antidiuretski hormon (ADH) i aldosteron.

Bolesti bubrega dijele se na akutne i kronične. Akutno zatajenje bubrega javlja se kao posljedica nedostatne opskrbe bubrega krvlju, opstrukcije urinarnog trakta ili ozljede bubrega. Pacijenti s akutnim zatajenjem bubrega rijetko će zatražiti stomatološku skrb s obzirom da se to stanje razvija vrlo brzo (unutar nekoliko sati ili dana) i najčešće kod pacijenata koji su već hospitalizirani za razliku od bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega.

### **2.6.1. Kronična bubrežna bolest**

Kronična bubrežna bolest definira se kao poremećaj u strukturi ili funkciji bubrega koji je prisutan  $\geq 3$  mjeseca, a nastaje kao rezultat progresivnog i trajnog propadanja nefrona što dovodi do smanjenja svih bubrežnih funkcija (ekskretorne, endokrine i metaboličke) i zatajenja bubrega.

U najčešće uzroke nastanka kronične bubrežne bolesti ubrajaju se dijabetes, hipertenzija, kronični glomerulonefritis i policistična bolest bubrega.

Klinički znakovi i simptomi kronične bubrežne bolesti pojavljuju se u zadnjem stadiju bolesti. Prvi nespecifični simptomi i znakovi su umor, slabost, glavobolja, mučnina, gubitak apetita i tjelesne težine. S dalnjom progresijom bolesti javljaju se anemija, grčevi u nogama, insomnija, promijenjena boja mokraće (tamnija) i pojačana potreba za mokrenjem, osobito noću (nokturija). Završna faza bubrežnog zatajenja (uremija) manifestira se poremećajima u gotovo svim organskim sustavima (metaboličkom, hematološkom, gastrointestinalnom, skeletnom i neuromuskularnom, dermatološkom i kardiovaskularnom).

U metaboličke simptome i znakove ubrajaju se polidipsija, oligurija, metabolička acidozna, poremećaj elektrolita (hiponatrijemija i hiperkalijemija), inzulinska rezistencija, glikozurija, azotemija (povišena razina uree u krvi) i hiperuricemija (povišena razina mokraće kiseline u krvi), hiperlipidemija i sekundarni hiperparatiroidizam. Hematološke manifestacije bolesti su anemija, leukopenija i trombocitopenija te povećana sklonost infekcijama i krvarenju. Gastrointestinalni simptomi i znakovi uključuju anoreksiju, mučninu, povraćanje, proljev, peptičku ulkusnu bolest i gastrointestinalno krvarenje. U skeletne i neuromuskularne manifestacije bolesti ubrajaju se bolovi u kostima i zglobovima, renalna osteodistrofija (smanjena razina vitamina D, kalcija i fosfata), grčevi i slabost u mišićima, periferna neuropatija i koma. Kožne manifestacije bolesti su pojava ekhimoza i petehija, žućkasto-smeđih hiperpigmentacija, svrbeža i „uremičnog mraza“. Znakovi zahvaćenosti kardiovaskularnog sustava su hipertenzija, ubrzan razvoj ateroskleroze, kardiomiopatija, perikarditis i kongestivno zatajenje srca (1). Kardiovaskularne komplikacije u kombinaciji s poremećenom ravnotežom elektrolita povećavaju rizik od IM i iznenadne srčane smrti, stoga se najveći broj smrtnih slučajeva kod pacijenata sa zatajenjem bubrega povezuje upravo s kardiovaskularnim manifestacijama bolesti (45).

Liječenje kronične bubrežne bolesti ovisi o stadiju bolesti i razini bubrežne disfunkcije. Cilj liječenja je usporavanje napredovanja bolesti uz očuvanje kvalitete života bolesnika.

Konzervativan pristup liječenju preporuča se za početne stadije bolesti, a uključuje promjenu životnih navika (prestanak pušenja, povećanje tjelesne aktivnosti i smanjenje tjelesne mase) i prehrambenih navika (niskoproteinska dijeta i reducirani unos tekućine, soli i kalija). Liječenje i kontrola komorbidnih stanja (hipertenzije, dijabetesa, hiperparatiroidizma) provodi se od najranijeg stadija (1).

U uznapredovalom stadiju liječenje podrazumijeva zbrinjavanje karakterističnih manifestacija bolesti kao što su anemija, malnutricija i bolesti kostiju, a daljnje napredovanje bolesti dovodi do potrebe za pripremom pacijenta za bubrežnu nadomjesnu terapiju. Kod pacijenata u završnoj fazi bubrežnog zatajenja indicirana je dijaliza ili transplantacija bubrega (45).

Dijaliza je postupak kojim se umjetno filtrira krv s ciljem uklanjanja otpadnih tvari i viška tekućine iz organizma. Kod postupka hemodialize pacijent je priključen na aparat za hemodializu preko kirurški izrađene arteriovenske fistule, pacijentova krv se u aparatu za hemodializu filtrira od otpadnih tvari i pročišćena vraća u organizam. Postupak se provodi svaka dva do tri dana u trajanju od tri do četiri sata, a tijekom samog postupka pacijenti su na terapiji heparinom. Iako je hemodializa metoda liječenja kojom se spašava život, komplikacije su brojne i nadomešta se samo 15 % bubrežne funkcije. Pacijenti na hemodializi imaju povećan rizik od hipokalcijemije, amiloidoze, anemije, infekcije arteriovenske fistule, infekcija HBV, HCV i HIV, vakomicin i meticilin rezistentnih infekcija te prekomjernog krvarenja (1).

Oralne manifestacije kroničnog bubrežnog zatajenja su bljedoća sluznice zbog anemije, petehije i ekhimoze zbog povećane sklonosti krvarenju te crveno-narančaste pigmentacije sluznice zbog odlaganja karotena. Kserostomija, kandidijaza i parotidne infekcije rezultat su smanjenog lučenja sline. Promijenjen ili metalni okus te zadah po amonijaku javljaju se kao posljedica povećane koncentracije uree u slini. Uremički stomatitis je rijetko stanje koje se karakteristično javlja u završnoj fazi zatajenja bubrega. Razvojni defekti cakline (hipoplazija i hipokalcifikacija), crvenkasto-smeđkaste diskoloracije zubi i zakašnjelo nicanje oralne su manifestacije burežnog zatajenja u ranoj životnoj dobi, a uz to se mogu javiti erozije cakline zbog kontinuiranog povraćanja. Smanjena učestalost karijesa rezultat je povišene razine uree u slini koja inhibira metaboličku aktivnost bakterija i povećava puferski kapacitet sline, a to dovodi do povišenog pH u usnoj šupljini (46).

Bubrežna osteodistrofija i sekundarni hiperparatiroidizam rezultiraju promjenama na čeljusnim kostima. Radiološki je vidljiv klasičan trijas koštanih promjena, a to su gubitak lamine dure, demineralizacija kostiju (fenomen „mlječnog stakla“) i gigantocelularne promjene čeljusti (središnji gigantocelularni granulom i „smeđi tumor“) (1). Radiološki se mogu uočiti i gubitak koštanih trabekula uz povećanje trabekularnih prostora, smanjeno stvaranje kortikalne kosti, sklerozacija postekstrakcijske alveole, kalcifikacija i obliteracija pulpne komorice i korijenskih kanala, metastatske kalcifikacije mekih tkiva i lubanje te kalcifikacije karotidnih arterija vidljive na ortopantomografskim snimkama (47).

Hiperplazija gingive je oralna manifestacija koja se javlja kao rezultat primjene blokatora kalcijevih kanala kod pacijenata s hipertenzijom ili ciklosporina kod pacijenata s transplantiranim bubregom.

Prije početka stomatološkog liječenja važno je identificirati pacijenta s kroničnom bubrežnom bolesti. Kod pacijenata iz visokorizične skupine (pacijenti s hipertenzijom i dijabetesom) preporuča se provođenje screening testova za otkrivanje kronične bubrežne bolesti ako se uz hipertenziju i dijabetes javljaju još neki od rizičnih faktora poput preilosti, pušenja, kardiovaskularnih bolesti ili pozitivne obiteljske anamneze na kroničnu bubrežnu bolest. Prepoznavanje karakterističnih kliničkih manifestacija kronične bubrežne bolesti zahtijeva od doktora dentalne medicine slanje pacijenta na daljnju medicinsku evaluaciju.

U slučaju dijagnosticirane bolesti doktor dentalne medicine mora saznati o kojem se stadiju bolesti radi, kako se pacijent liječi i koji se zahvati namjeravaju provesti s obzirom da se na tome temelji plan stomatološke terapije. Dobro kontrolirana bolest u početnom stadiju ne zahtijeva modifikaciju stomatološkog liječenja, dok se liječenje pacijenata čija je bolest u uznapredovalom stadiju provodi uz prethodnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom (1).

Smjernice za postupanje s pacijentima s kroničnom bubrežnom bolesti razlikuju se ovisno o tome kako se pacijent liječi, konzervativno ili postupkom dijalize. Smjernice za postupanje s pacijentima koji se liječe konzervativno odnose se na primjenu antibiotika, lokalnih anestetika i ostalih lijekova koji se koriste u stomatološkoj praksi te provođenje preoperativnih i postoperativnih mjera opreza (46).

Izvođenje kirurških zahvata kod pacijenata čija je bolest u uznapredovalom stadiju zahtijeva prethodnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom vezano uz primjenu antibiotika s obzirom da postoji povećan rizik od razvoja infekcije, dok je terapija orofacialnih infekcija ciljana. Potreba za modifikacijom doze antibiotika ovisi o očuvanosti preostale bubrežne funkcije.

Povećan oprez potreban je kod primjene nefrotoksičnih lijekova i lijekova koji se eliminiraju putem bubrega. Primjenu nefrotoksičnih lijekova (aciclovira, aminoglikozida, NSAR, paracetamola u visokim dozama i tetraciklina) trebalo bi izbjegavati kod pacijenata s bubrežnim oštećenjem. Analgetik odabira je tramadol, iako je i primjena paracetamola u kraćem vremenskom periodu i malim dozama sigurna. Depresori SŽS (opći anestetici, barbiturati i opioidni analgetici) trebali bi se izbjegavati. Prilagodba doze lokalnih anestetika nije potrebna.

Zbog povećanog rizika od krvarenja kod pacijenata s kroničnom bubrežnom bolesti prije izvođenja kirurških zahvata treba napraviti KKS i screening testove za otkrivanje poremećaja krvarenja pri čemu abnormalni rezultati zahtijevaju konzultaciju s pacijentovim liječnikom. U slučaju pojave prekomjernog krvarenja bez obzira na preoperativnu pripremu i provođenje mjera opreza, postoperativno se moraju provesti odgovarajuće mjere lokalne hemostaze. Prije i tijekom stomatološkog zahvata potrebno je monitorirati krvni tlak s obzirom da je hipertenzija jedan od glavnih rizičnih faktora za razvoj kronične bubrežne bolesti, a pritom je dobro podsjetiti pacijenta kako dobra kontrola krvnog tlaka pomaže u održavanju zdravlja bubrega i sveukupnog zdravlja (1).

Smjernice za postupanje s pacijentima na hemodializi odnose se na primjenu antibiotika i preoprativnu pripremu pacijenta (46).

Indikacija za primjenom antibiotske profilakse prije izvođenja kirurških zahvata ne postoji, osim u slučaju incizije i drenaže apcsesa. Pacijenti na hemodializi imaju povećan rizik i od infekcije hepatitis virusima i HIV, a samim time i za razvoj komplikacija koje se mogu uspješno prevenirati cijepljenjem i primjenom antivirusnih lijekova, stoga pacijenti na hemodializi imaju značajnu korist od redovitog testiranja na hepatitis B i C te HIV.

Povećan rizik od krvarenja rezultat je primjene antikoagulantne terapije, a uz provođenje odgovarajućih mjera opreza taj se rizik značajno reducira. Kirurški zahvat provodi se dan nakon hemodialize s obzirom da djelovanje heparina prestaje nakon šest sati, a pacijenti su nakon tri, četiri sata hemodialize iscrpljeni. Ako je pacijent na hemodializi ponedjeljkom, srijedom i petkom, veći kirurški zahvati izvode se u subotu što omogućuje dodatni dan za stabilizaciju krvnog ugruška prije nastavka hemodialize. Ako postoji indikacija za redukcijom doze ili potpunom eliminacijom heparina na prvi dan hemodialize nakon kirurškog zahvata u konzultaciji s pacijentovim liječnikom, moguće je izvođenje hemodialize bez primjene heparina. Ako je na dan hemodialize kirurški zahvat neodgodiv, nefrolog primjenjuje antidot protamin sulfat. Na kraju kirurškog zahvata provode se mjere lokalne hemostaze. Primjena traneksamične kiseline zahtijeva prilagodbu doze nakon prethodne konzultacije s pacijentovim liječnikom.

Osim povećane sklonosti infekcijama i krvarenju, treba uzeti u obzir čestu pojavu komorbidnih stanja (hipertenzije, kongestivnog zatajenja srca i dijabetesa) kod pacijenata na hemodializi, ali i činjenicu da hemodializa uklanja neke lijekove poput fenitoina iz cirkulacije te na taj način skraćuje vrijeme njihovog djelovanja (1).

## 2.7. ONKOLOŠKE BOLESTI

Onkološke bolesti su drugi vodeći uzrok smrti u svijetu nakon kardiovaskularnih bolesti, no napredak u dijagnostici i terapiji povećao je stopu preživljjenja onkoloških bolesnika čime je doktor dentalne medicine postao sastavnim dijelom multidisciplinarnog tima koji sudjeluje u liječenju onkoloških pacijenata. Pravilno održavanje oralne higijene ima ključnu ulogu u sprječavanju ili ublažavanju lokalnih i sistemnih komplikacija onkološke terapije. Osim toga, doktor dentalne medicine savjetovanjem o zdravim prehrambenim i životnim navikama te naglašavanjem važnosti screening testova ima mogućnost smanjenja rizika od razvoja onkoloških bolesti. Cilj screening testiranja je otkrivanje raka prije pojave simptoma bolesti, a rana dijagnoza poboljšava ishod liječenja i povećava stopu preživljjenja.

Najčešći oblik raka kod muškaraca je rak prostate, a kod žena rak dojke. Nakon toga slijede rak pluća, debelog crijeva i rektuma. Rak usne šupljine najčešći je rak u području glave i vrata, a prema učestalosti je među 10 najčešćih u svijetu.

Rak se najčešće manifestira u obliku palpabilne mase koja s vremenom raste uz pojavu suptilnih promjena kao što su pojava kvržice, promjena boje, uvećanje limfnog čvora ili poremećaj funkcije organa. Bol i parestезije rezultat su rasta i širenja tumora. Veličina i proširenost tumora temelj su za određivanje stadija tumora (I, II, III i IV), a najčešće je riječ o TNM klasifikaciji, iako se za neke vrste raka poput leukemije ne može primijeniti s obzirom da ta vrsta raka ne formira solidnu masu.

Princip liječenja raka je eliminacija tumorskih stanica koje se nekontrolirano dijele, a terapijske mogućnosti liječenja uključuju kiruršku terapiju, radioterapiju, kemoterapiju i transplantaciju matičnih stanica koštane srži. Kirurško liječenje indicirano je kad je veličina tumora ograničena ili kada to dopušta anatomija. U slučaju neučinkovitosti ili kontraindicirane kirurške terapije te radiosenzitivnih tumora primjenjuje se radioterapija. Mehanizam djelovanja radioterapije je razaranje tumorskih stanica oštećenjem i sprječavanjem replikacije stanične DNA, a samim time i diobe tumorskih stanica. Kemoterapija je najučinkovitija metoda liječenja brzorastućih oblika tumora poput leukemije i limfoma. Mehanizam djelovanja kemoterapeutika je razaranje tumorskih stanica interferencijom s njihovim metabolizmom ili staničnim ciklusom.

Doktor dentalne medicine ima važnu ulogu u zbrinjavanju onkoloških pacijenata, a jedna od najvažnijih je rano prepoznavanje bolesti na temelju anamneze i kliničkog pregleda.

Tijekom anamneze doktor dentalne medicine ispituje pacijenta o prisutnosti znakova i simptoma tumora, osobito u području glave i vrata, zatim sveukupnom zdravlju, prehrambenim i životnim navikama te pozitivnoj obiteljskoj anamnezi raka.

Kliničkim pregledom glave i vrata te usne šupljine i orofarinksa doktor dentalne medicine može uočiti suspektne lezije koje se ili bioptiraju ili prate. Indikacija za biopsiju su lezije koje ne cijele duže od 14 dana. Ako se palpacijom limfnih čvorova otkriju povećani i bezbolni limfni čvorovi fiksirani za podlogu, pacijenta se odmah šalje na daljnje pretrage s obzirom da takvi limfni čvorovi najčešće ukazuju na postojanje malignog procesa. Kod pacijenata sa znakovima i simptomima koji upućuju na postojanje raka nužno je provesti dijagnostičke pretrage, a u slučaju abnormalnih rezultata poslati pacijenta na daljnju medicinsku evaluaciju i liječenje.

Plan stomatološke terapije onkološkog pacijenta započinje potvrdom dijagnoze, a uključuje predtretmansku evaluaciju i pripremu pacijenta, održavanje oralnog zdravlja za vrijeme trajanja onkološke terapije i stomatološku skrb pacijenta nakon završetka onkološke terapije. Određene vrste tumora utječu na oralno zdravljie direktno kao posljedica kirurške terapije ili indirektno kao posljedica radioterapije glave i vrata ili kemoterapije (1).

Predtretmanska evaluacija i priprema usne šupljine preporuča se kod svih pacijenata prije početka radioterapije ili kemoterapije jer se na taj način smanjuje intenzitet akutnih, a prevenira razvoj kroničnih komplikacija onkološke terapije. Nakon temeljitog pregleda slijedi kompletna sanacija usne šupljine uz davanje uputa o pravilnom održavanju oralne higijene i prehrambenim navikama.

Konzervativno liječenje uključuje sanaciju karijesnih lezija i endodontsko liječenje simptomatskih zubi u slučaju kooperativnosti pacijenta i dovoljno preostalog vremena za izvesti kvalitetno liječenje (barem tjedan dana prije početka onkološke terapije), dok se endodontsko liječenje asimptomatskih zubi može odgoditi.

Parodontološko liječenje podrazumijeva uklanjanje supragingivnih i subgingivnih zubnih naslaga pri čemu subgingivnu instrumentaciju (struganje i poliranje korijenova) treba završiti 10 - 14 dana prije početka onkološke terapije kako bi se omogućilo cijeljenje.

Kirurški zahvati uključuju ekstrakciju svih zubi s „upitnom prognozom“, a to su zubi s uznapredovalim karijesnim lezijama upitnog statusa pulpe ili s eksponiranom pulpom, zubi s opsežnim periapikalnim lezijama, parodontološki kompromitirani zubi, zaostali korjenovi, poluimpaktirani ili poluretinirani zubi, pomični mlječni zubi i zubi u blizini tumora.

Ekstrakcija se izvodi barem dva tjedna, a idealno tri tjedna prije početka radioterapije te barem tjedan dana prije početka kemoterapije jer se na taj način osigurava dovoljno vremena za cijeljenje. Oštре rubove postekstrakcijskih alveola treba zagladiti. Ako je broj leukocita manji od  $2000/\text{mm}^3$  ili broj neutrofila manji od  $1000/\text{mm}^3$ , preporuča se odgoda ekstrakcije ili izvođenje ekstrakcije uz primjenu antibiotika, a ako je broj trombocita manji od  $50\ 000/\text{mm}^3$ , ekstrakcija se izvodi uz nadoknadu trombocita.

Oštре i hrapave rubove fiksno-protetskih nadomjestaka i ispuna treba zagladiti, a mobilne protetske nadomjestke prilagoditi ubrušavanjem ili podlaganjem. Ortodontske fiksne naprave prije početka onkološke terapije treba ukloniti.

Nakon sanacije usne šupljine provode se postupci koji imaju za cilj smanjenje intenziteta ili prevenciju oralnih komplikacija koje će se razviti tijekom onkološke terapije, a to uključuje stimulaciju lučenja sline (kiselim napitcima, žvakaćama i bombonima bez šećera) s ciljem smanjenja intenziteta kserostomije, izradu individualnih udlaga za primjenu preparata fluora s ciljem prevencije nastanka radijacijskog karijesa i vježbe maksimalnog asistiranog otvaranja usta s ciljem prevencije ili usporavanja razvoja trizmusa (48).

Održavanje oralnog zdravlja za vrijeme onkološke terapije od velike je važnosti s obzirom na razvoj oralnih komplikacija kod velikog broja pacijenata na radioterapiji i kemoterapiji. U akutne oralne komplikacije radioterapije ubrajaju se oralni mukozitis, kserostomija i disgeuzija, a kod pacijenata na kemoterapiji, osim navedenih, povećana sklonost krvarenju i infekcijama te anemija. Od ostalih nuspojava kemoterapije javljaju se alopecija, mučnina, povraćanje, proljev ili zatvor, gubitak apetita i tjelesne težine te neurotoksičnost.

Oralni mukozitis predstavlja upalu sluznice usne šupljine koja nastaje kao rezultat direktnog citotoksičnog učinka radioterapije i antineoplastičnih lijekova na oralni epitel. Kod pacijenata na radioterapiji javlja se u 90 % slučajeva, počinje na kraju prvog tjedna, a završava dva, tri tjedna nakon završetka terapije, dok se kod pacijenata na kemoterapiji javlja u 40 % slučajeva, počinje jedan do dva tjedna od početka terapije i završava jedan do dva tjedna nakon završetka terapije (49). Kliničku sliku oralnog mukozitisa karakterizira eritematozna i atrofična oralna sluznica uz pojavu ulceracija koje su podložne sekundarnim infekcijama, a pacijenti se žale na bol, disfagiju, gubitak okusa i otežano ili onemogućeno hranjenje. Terapija oralnog mukozitisa je simptomatska, a glavni cilj terapije adekvatnom kontrolom boli, upale i infekcije spriječiti neplanirani prekid onkološke terapije.

Kontrola boli provodi se primjenom topikalnog anestetika u obliku masti (lidokain) ili Tantum Verde otopine (benzidamin hidroklorid), kontrola upale topikalnim kortikosteroidima (deksametazon), a kontrola infekcije ispiranjem usne šupljine otopinom kuhinjske soli i sode bikarbune ili antiseptičkom otopinom (0,12 % klorheksidin). Osim toga, potrebno je poticati adekvatnu hidraciju i pravilnu prehranu (visokoproteinska tekuća hrana, vitaminski suplementi), a konzumaciju alkohola, pušenje i iritirajuću hranu (citrusno voće, ljuta začinjena jela) izbjegavati (1).

Održavanje pravilne oralne higijene od ključne je važnosti za očuvanje oralnog zdravlja kod pacijenata s oralnim mukozitisom. Mjere oralne higijene uključuju pranje zuba nakon svakog obroka mekanom četkicom uz prethodno premazivanje gingive lokalnim anestetikom u slučaju jako izražene boli ili uklanjanja plaka pomoću gaze natopljene u otopinu kuhinjske soli i sode bikarbune u slučaju neizdržive boli, zatim korištenje zubnog konca ili interdentalnih četkica, kemijsku kontrolu plaka ispiranjem usne šupljine otopinom klorheksidina (2 x dnevno tijekom 14 dana) te topikalnu fluoridaciju svakodnevnim nanošenjem gela (1 % natrijevog fluorida) u individualno izrađene udlage ili izravno na zube pomoću vatrice u slučaju da nošenje udlaga postane previše bolno. Ako je pacijent u mogućnosti nositi mobilne proteze, potrebno ih je svakodnevno nakon skidanja isprati i mehanički očistiti pod mlazom vode, a preko noći ostaviti u antiseptičkoj otopini (3 % borna kiselina) (48).

Hiposalivacija (objektivno smanjeno lučenje sline) i kserostomija (subjektivni osjećaj suhoće usta) javljaju se kod gotovo svih pacijenata na radioterapiji i kod velikog broja pacijenata na kemoterapiji. Kod pacijenata na radioterapiji nastaju kao rezultat irreverzibilnog oštećenja žlijezda slinovnica ionizirajućim zračenjem i traju doživotno. S obzirom da su serozni acinusi osjetljiviji od mukoznih, slina postaje gusta, viskozna i ljepljiva. Promijenjen sastav i količina sline pogoduju razvoju mikroorganizama, nastanku radijacijskog karijesa i infekcija te disgeuziji, a pacijenti se žale na otežano žvakanje, gutanje, govor i nošenje mobilnih proteza. Kod pacijenata na kemoterapiji kserostomija se javlja kao nuspojava antineoplastične terapije, a traje ograničeno i nestaje prestankom terapije (50).

Terapija hiposalivacije uključuje primjenu preparata umjetne sline, a kserostomije lokalnu ili sistemnu stimulaciju lučenja sline. Preparati umjetne sline koji se primjenjuju mogu biti na bazi karboksimetilceluloze, propilen glikola, mucina i glicerola. Lokalna stimulacija lučenja sline postiže se konzumacijom žvakačih guma i bombona bez šećera, a sistemna primjenom parasimpatomimetika (pilocarpin hidroklorida, anetoletritiona, cevimelin – hidroklorida) (1).

Kod većine pacijenata svakodnevno ispiranje usne šupljine otopinom kuhinjske soli i sode bikarbune ili čajem od korijena bijelog sljeza olakšava osjećaj suhoće usta. Osim toga, preporuča se unos povećane količine tekućine (vode ili nezaslađenih napitaka) u organizam i uzimanje tekućine prilikom jela, a izbjegavanje konzumacije krute i začinjene, slatke, slane ili jako kisele hrane te kave, alkohola i pušenja (50). Pacijentima je bitno naglasiti važnost topikalne fluoridacije primjenom fluoridnih preparata u usnoj šupljini (zubne paste, otopine za ispiranje usne šupljine i gelovi) u prevenciji radijacijskog karijesa (1).

Disgeuzija ili poremećaj okusa javlja se kod pacijenata na radioterapiji zbog direktnog djelovanja zračenja na Ebnerove žlijezde i smanjenog lučenja sekreta koji inače ispire ostatke hrane iz *papilla circumvallata* te ih čini dostupnim za nove okusne podražaje ili indirektno kao posljedica hiposalivacije, a kod pacijenata na kemoterapiji javlja se kao nuspojava antineoplastičnih lijekova. Ako je disgeuzija prolazna što je najčešće slučaj kod pacijenata na radioterapiji dozama nižim od 60 Gy ili kemoterapiji nema potrebe za liječenjem, dok se u slučaju trajne disgeuzije mogu uzimati suplementi na bazi cinka (49).

Sekundarne ili oportunističke infekcije javljaju se kod pacijenata na radioterapiji kao rezultat promijenjenog sastava i količine sline, a kod pacijenata na kemoterapiji zbog toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž (mijelosupresija) i imunološki sustav (imunosupresija) (50). Najčešća oportunistička infekcija koja se javlja kod pacijenata na onkološkoj terapiji je infekcija *Candidom albicans*, a najčešći oblik infekcije naziva se pseudomembranozna kandidijaza koju karakterizira pojava bjelkastih naslaga i petehijalnog krvarenja nakon uklanjanja naslaga. Oportunističke infekcije mogu biti uzrokovane i bakterijama (*Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Escherichia coli*), a najčešće se prezentiraju u obliku oralne ulceracije uz prisustvo ili odsustvo tipičnih simptoma bakterijske infekcije. Najčešća oportunistička infekcija uzrokovana virusom je rekurentna infekcija *herpes simplex virusom* (HSV), a karakteristično se javlja kod pacijenata na kemoterapiji. Lezije su veće i potrebno je duže vremena da zacijele za razliku od herpetičnih lezija koje se pojave kod zdravih pojedinaca. Kandidijaza se najčešće liječi primjenom topikalnih antimikotika, bakterijske infekcije sistemnom primjenom antibiotika, a HSV infekcija lokalnom primjenom antivirusnih lijekova.

Krvarenje u području usne šupljine rezultat je trombocitopenije koja se javlja kod pacijenata na kemoterapiji zbog toksičnog djelovanja antineoplastičnih lijekova na koštanu srž. Karakteristično se javljaju petehije i ekhimoze te gingivalno krvarenje kao rezultat minimalne traume poput četkanja zubi ili spontano u slučaju pada broja trombocita ispod 20 000/mm<sup>3</sup>.

Kod takvih pacijenata preporuča se uklanjanje zubnih naslaga pomoću gaze omotane oko prsta i prethodno natopljene u otopinu tople vode i klorheksidina uz izbjegavanje korištenja zubnog konca, interdentalnih četkica i uređaja za ispiranje usne šupljine. Kontrola krvarenja provodi se lokalnom i sistemnom primjenom traneksamične kiseline ili nadoknadom trombocita.

Povećana sklonost nastanku infekcijama, krvarenju i anemiji zahtijeva uvid u KKS prije izvođenja kirurških zahvata kod pacijenata koji su trenutačno ili unatrag tri tjedna bili na kemoterapiji. Najčešće se vrijednosti parametara KKS vraćaju na normalu za tri, četiri tjedna. Ako je broj granulocita veći od  $2000/\text{mm}^3$ , broj trombocita veći od  $50\,000/\text{mm}^3$ , a pacijent se osjeća dobro (najčešće nekoliko dana prije sljedećeg ciklusa ili nakon završetka kemoterapije) indicirani su svi elektivni zahvati. Ako je broj granulocita manji od  $2000/\text{mm}^3$ , a broj trombocita manji od  $50\,000/\text{mm}^3$ , prije izvođenja kirurških zahvata potrebna je konzultacija s pacijentovim liječnikom koji će po potrebi primjeniti transfuziju trombocita i antibiotsku terapiju (1).

Neurotoksičnost je nuspojava antineoplastičnih lijekova vinkristina i vinblastina koja najčešće zahvaća periferne živce, ali mogu biti zahvaćeni i kranijalni živci (n. trigeminus, n. facialis) pri čemu se pacijenti žale na bol koja je nalik odontogenoj боли, najčešće u području molara i bilateralno. Osim neurotoksičnosti, može se javiti i hepatotoksičnost kao nuspojava metotreksata (50).

Nakon završetka onkološke terapije doktor dentalne medicine u konzultaciji s pacijentovim liječnikom mora utvrditi ishod kurativne terapije (izlječenje ili remisija) i takvog pacijenta staviti u *recall* program. Tijekom prve dvije godine pacijent bi trebao dolaziti na kontrolu jednom mjesечно, a nakon toga se učestalost kontrola individualno određuje. Redovite kontrole od izuzetne su važnosti za pravovremenu dijagnozu i terapiju novih lezija, latentnih metastaza i kasnih komplikacija onkološke terapije, ali i za provjeru oralne higijene pacijenta. U kasne komplikacije radioterapije ubrajaju se radijacijski karijes, trizmus, osteoradionekroza (ORN) i ateromi karotidne arterije. S obzirom da se kronične komplikacije radioterapije mogu izbjegći, način prevencije tih komplikacija od većeg je značaja, nego samo liječenje (1).

Radijacijski karijes nastaje kao rezultat direktnog djelovanja radioterapije na tvrda zubna tkiva (caklinu i dentin) ili indirektno kao posljedica hiposalivacije, a javlja se unutar tri mjeseca od završetka terapije. Demineralizacija tvrdih zubnih tkiva napreduje vrlo brzo, karakteristično započinje u cervikalnoj trećini sjekutića i očnjaka te u kratkom vremenskom periodu može dovesti do gubitka čitave kliničke krune zuba (49).

Redoviti kontrolni pregledi omogućavaju pravovremenu detekciju i sanaciju početnih karijesnih lezija, a edukacija pacijenata o pravilnom održavanju oralne higijene, važnosti topikalne fluoridacije, redovitih stomatoloških pregleda i suradnje omogućava prevenciju radijacijskog karijesa (1).

Trizmus nastaje kao rezultat djelovanja ionizirajućeg zračenja na žvačne mišiće i/ili ligamente temporomandibularnog zgloba (TMZ) što dovodi do otežanog ili onemogućenog otvaranja usta, a posljedično otežanog hranjenja, govora i održavanja oralne higijene. Javlja se nakon tri do šest mjeseci od završetka terapije, a često je irreverzibilan jednom kad nastane, stoga je naglasak na njegovoj prevenciji. Svakodnevno izvođenje vježbi maksimalnog assistiranog otvaranja usta prije početka radioterapije značajno smanjuje rizik od razvoja trizmusa, a s vježbama treba nastaviti i do šest mjeseci nakon završetka terapije. Osim toga, preporuča se primjena toplih obloga i vježbi za relaksaciju mišića, a moguća je i upotreba otvarača (49).

ORN je zračenjem inducirana nekroza kosti kojoj najčešće prethodi nekroza mekih tkiva koja prekrivaju kost. Karakteristična klinička slika ORN je eksponirana nekrotična kost koja ne cijeli niti nakon šest mjeseci (1). ORN je najčešće asimptomatska, a simptomi se pojavljuju kao rezultat akutne infekcije (bol, eritem, edem, supuracija) ili širenja u okolne strukture (oroantralna/oronazalna komunikacija, ekstraoralna fistula, patološka fraktura čeljusti) (50). Rizik od ORN je doživotan, a čimbenici koji povećavaju rizik su doze zračenja veće od 60 Gy, pušenje, alkohol, trauma, nekontrolirani parodontitis, nekontrolirani dijabetes, loša oralna higijena, loše adaptiran protetski nadomjestak i primjena lokalnog anestetika s vazokonstriktorom, iako se može javiti i spontano. ORN se češće javlja u ozubljenoj čeljusti i posteriornim dijelovima mandibule.

Preporuke za prevenciju ORN kod pacijenata s povećanim rizikom od razvoja ORN vezane su ponajprije uz izvođenje kirurških zahvata (npr. ekstrakciju zuba). U sklopu pripremne faze zube s „upitnom prognozom“ treba ekstrahirati barem dva tjedna prije početka radioterapije, za vrijeme radioterapije izbjegavati, a u slučaju potrebe za ekstrakcijom zuba nakon radioterapije, zahvat treba obaviti unutar šest mjeseci. Preventivne mjere uključuju smanjenje rizika od infekcije primjenom antibiotske terapije (najčešće kombinacijom amoksicilina (500 mg 3 x na dan) i metronidazola (400 mg 3 x na dan)) jedan do tri dana prije kirurškog zahvata i do 14 dana nakon zahvata te preoperativnim ispiranjem usne šupljine 0,12 % klorheksidinom 3 x na dan. Smanjenje rizika od hipovaskularizacije postiže se izbjegavanjem lidokaina kao lokalnog anestetika i smanjenjem koncentracije ili izbjegavanjem primjene vazokonstriktora.

Kirurški zahvat treba izvesti uz što manju traumu odabirom atraumatske kirurške tehnike, izbjegavanjem odizanja periostalnog režnja, ograničavanjem broja ekstrakcija na dva zuba po kvadrantu u istoj posjeti, ispiranjem postekstrakcijske rane fiziološkom otopinom, omogućavanjem primarnog zatvaranja rane i uklanjanjem svih oštih rubova postekstrakcijske alveole. Održavanje pravilne oralne higijene korištenjem uređaja i otopina za ispiranje usne šupljine, svakodnevna primjena preparata fluora, prestanak pušenja i redovite kontrole imaju važnu ulogu u prevenciji ORN.

Osim preporuka vezanih uz prevenciju kasnih komplikacija, postoje i preporuke vezane uz nošenje i izradu protetskih radova. Pacijente koji nose mobilne proteze treba upozoriti da se u slučaju pojave боли odmah jave kako bi se ubrušavanjem proteza prilagodila, dok se loše prilagođene proteze trebaju zamijeniti novima. Ugradnja implantata moguća je 12 – 18 mjeseci nakon završetka radioterapije, ali uz povećan oprez zbog rizika od ORN koji je manji kod ugradnje implantata u maksilu ili prednji dio mandibule (1).

### **3. RASPRAVA**

Nedijagnosticirana ili loše kontrolirana sistemska bolest ili poremećaj je kontraindikacija za izvođenje elektivnih stomatoloških zahvata, dok se hitni zahvati izvode nakon konzultacije s pacijentovim liječnikom i najčešće u bolničkim uvjetima. Kod pacijenata s dijagnosticiranom i dobro kontroliranom sistemskom bolesti ili poremećajem indicirano je izvođenje svih stomatoloških zahvata, ali uz prethodnu modifikaciju stomatološkog liječenja.

Teška hipertenzija (krvni tlak  $\geq 180/110$  mmHg), nestabilna angina pectoris i preboljeli IM unutar mjesec dana te AV blok 3. stupnja, simptomatske ventrikularne aritmije i supraventrikularne aritmije s nekontroliranom ventrikularnom frekvencijom kontraindikacija su za izvođenje elektivnih zahvata.

Smanjenje razine stresa kod kardiovaskularnih bolesnika prije i za vrijeme stomatološkog liječenja od iznimne je važnosti s obzirom da stres može biti okidač za akutno povišenje krvnog tlaka, akutni napadaj stabilne angine pectoris i srčane aritmije. Kod pacijenata s blagom i umjerenom hipertenzijom (krvnim tlakom  $\leq 180/110$  mmHg), stabilnom anginom pectoris i preboljelim IM prije više od mjesec dana te pacijenata s fibrilacijom atrija sigurna je primjena jedne do dvije ampule 2 % lidokaina s 1:100 000 ili 1:200 000 adrenalina pa čak i ako su na terapiji neselektivnim  $\beta$  – blokatorima, dok se primjena retrakcijskih končića s visoko koncentriranim adrenalinom ne preporuča. Primjena vazokonstriktora kontraindicirana je kod pacijenata koji uzimaju digoksin. Preoperativna priprema provodi se kod pacijenata sa stabilnom anginom pectoris, preboljelim IM i fibrilacijom atrija s obzirom da su ti pacijenti na preventivnoj terapiji antiagregacijskim ili antikoagulacijskim lijekovima. Kod pacijenata s ugrađenim elektrostimulatorom ili kardioverter – defibrilatorom treba izbjegavati zahvate pri kojima se koriste instrumenti i aparati koji su izvor električnog polja. Ortostatska hipotenzija koja se javlja kao nuspojava antihipertenziva i nitrata zahtijeva povećan oprez kod ustajanja pacijenata iz stomatološkog stolca.

Antibiotička profilaksa IE kod stomatoloških zahvata koji uključuju manipulaciju u području gingive i periapikalnom području te perforaciju oralne sluznice indicirana je kod pacijenata s preboljelim IE, umjetnim srčanim zalistcima, kongenitalnom bolesti srca i pacijenata s transplantiranim srcem koji razviju valvulopatije.

Izvođenje elektivnih zahvata kod pacijenata s težim oblicima anemije kao što su anemija srpastih stanica i aplastična anemija indicirano je u razdobljima remisije bolesti, dok se kirurški zahvati izvode uz prethodnu konzultaciju s pacijentovim liječnikom zbog povećane sklonosti krvarenju i infekcijama.

Pacijenti oboljeli od leukemije, limfoma i MM onkološki su bolesnici koji zahtijevaju stomatološko liječenje u svim fazama onkološke terapije. Kod pacijenata čija je bolest u uznapredovalom stadiju i ima lošu prognozu provode se samo hitni zahvati, a kod pacijenata u remisiji indicirana je većina stomatoloških zahvata. Povećana sklonost krvarenju i infekcijama koja se javlja kao posljedica same bolesti ili liječenja zahtijeva uvid u najnoviju KKS prije izvođenja kirurških zahvata i konzultaciju s hematologom u slučaju abnormalnih rezultata. Pacijenti s HL često su splenektomirani te imaju povećan rizik od razvoja infekcije unutar šest mjeseci od operacije, stoga je u tom periodu indicirana primjena antibiotske terapije nakon izvođenja kirurških zahvata.

Kod pacijenata s blažim oblikom hemofilije i vWB provodi se uobičajeno stomatološko liječenje, dok se kod pacijenata s težim oblicima primjenjuje nadomjesna terapija prije kirurških zahvata te davanja provodne i infiltracijske anestezije lingvalno.

Većina kirurških zahvata kod pacijenata na antikoagulacijskoj i antiagregacijskoj terapiji indicirana je uz preoperativnu pripremu pacijenta. Manji kirurški zahvati kod pacijenata na niskim dozama ASK mogu se izvoditi bez prekida terapije. Kod pacijenata na dvojnoj antiagregacijskoj terapiji ASK i klopidogrelom preporuča se odgoda svih kirurških zahvata, a u slučaju neodgovornih zahvata klopidogrel se ukida pet dana prije, dok se ASK ne ukida. Kod pacijenata na terapiji varfarinom provjerava se vrijednost INR pri čemu ona mora biti unutar terapijskog područja, a to je između 2 i 3,5. Kod pacijenata na zamjenskoj terapiji nefrakcioniranim heparinom terapija varfarinom ukida se pet dana prije kirurškog zahvata, a zamjenska terapija heparinom četiri do šest sati prije zahvata nakon čega se mjeri PV, dok se kirurški zahvat kod pacijenata na hemodializi izvodi dan nakon. Kod pacijenata koji su na terapiji niskomolekularnim heparinom tri do šest mjeseci nakon operacije umjetnog kuka ili koljena preporuča se odgoda svih kirurških zahvata. Kod pacijenta na terapiji NOAK lijekovima manji kirurški zahvati ne zahtijevaju prekid terapije, dok se kod većih zahvata i pacijenata s poremećenom funkcijom bubrega odluka o ukidanju lijeka donosi na temelju vrijednosti klirensa kreatinina. Ako se nakon kirurškog zahvata ipak javi prekomjerno krvarenje, doktor dentalne medicine mora primjeniti lokalne mjere hemostaze ili uputiti pacijenta hematologu koji može primjeniti antidot.

Stomatološko liječenje kontraindicirano je kod pacijenata s loše kontroliranim dijabetesom (GUK natašte  $\geq 7$  mmol/L, GUK nakon jela  $\geq 11$  mmol/L i HbA1c  $\geq 6,5\%$ ).

Kod pacijenata čija je bolest pod kontrolom provodi se modifikacija stomatološkog liječenja s ciljem prevencije ili smanjenja rizika od razvoja hipoglikemijske reakcije i infekcije. Pacijenti se naručuju u jutarnjim terminima nakon uzimanja uobičajene doze inzulina i obroka. Nakon kirurških zahvata treba obavijestiti pacijentovog liječnika o načinu prehrane u postoperativnom razdoblju kako bi on na temelju toga promijenio inzulinski režim. Istovremenu primjenu derivata sulfonilureje i antimikotika (mikonazola, flukonazola) treba izbjegavati. Povećan rizik od infekcije u pacijenata s višim GUK i lošom oralnom higijenom indikacija je za primjenu antibiotičke terapije nakon izvođenja kirurških zahvata.

Stomatološko liječenje kontraindicirano je kod pacijenata s loše kontroliranom bolesti štitnjače, a kod pacijenata čija je bolest pod kontrolom indicirani su svi stomatološki zahvati bez modifikacije stomatološkog liječenja.

Kod pacijenata s teškom i nestabilnom astmom kontraindicirano je provođenje elektivnih zahvata, dok se u ostalih pacijenata provodi modifikacija stomatološkog liječenja s ciljem prevencije ili smanjenja rizika od razvoja astmatičnog napadaja. Pacijenti se naručuju u kasnijim jutarnjim satima, a provocirajuće čimbenike kao što su stres i anksioznost, materijale poput metilmetakrilata, lokalne anestetike s dodatkom vazokonstriktora i NSAR treba reducirati ili izbjegavati. Pacijentu se savjetuje da prilikom svakog dolaska u ordinaciju ponese sa sobom inhalator, a kod pacijenata s težim oblicima astme prije početka zahvata indicirana je profilaktička primjena inhalacijskog bronhodilatatora. Makrolidni antibiotici kontraindicirani su u pacijenata na terapiji teofilinom.

Kod pacijenata s dijagnosticiranim ili nedijagnosticiranim akutnim hepatitisom kontraindicirano je izvođenje svih elektivnih zahvata, dok se hitni zahvati izvode u specifičnim bolničkim uvjetima. Uobičajeno stomatološko liječenje provodi se kod pacijenata koji su se u potpunosti oporavili od hepatitisa, a modifikacija stomatološkog liječenja kod pacijenata koji su sigurni ili potencijalni prenosioци HBV ili HCV infekcije (pacijenti s pozitivnom anamnezom hepatitisa i pacijenti s visokim rizikom od infekcije). Prije početka stomatološkog liječenja preporuča se kod pacijenata iz skupine potencijalnih prenosioča napraviti screening testove, ponajprije zbog očuvanja zdravlja samog pacijenta u slučaju da se radi o kroničnom aktivnom hepatisu koji zahtijeva liječenje. Jedina metoda zaštite stomatologa od izlaganja potencijalnoj infekciji i spriječavanje širenja infekcije je strogo pridržavanje mjera opreza prilikom izvođenja stomatoloških zahvata kod svakog pacijenta i cijepljenje protiv hepatitisa B.

Prije izvođenja kirurških zahvata zbog povećane sklonosti krvarenju određuje se PV i broj trombocita, a u slučaju abnormalnih rezultata konzultira s pacijentovim liječnikom koji po potrebi primjenjuje vitamin K, faktore zgrušavanja ili trombocite. Većina lijekova iz stomatološke prakse primarno se metabolizira u jetri, stoga se prema preporuci pacijentovog liječnika doza tih lijekova ili smanjuje ili u potpunosti izbjegava u slučaju teških bolesti jetre.

Kod pacijenata s dobro kontroliranom kroničnom bubrežnom bolesti u početnim stadijima provodi se uobičajeno stomatološko liječenje, a modifikacija stomatološkog liječenja kod pacijenata čija je bolest u uznapredovalim stadijima. Prije izvođenja kirurških zahvata zbog povećane sklonosti krvarenju i infekcijama treba napraviti KKS, a u slučaju abnormalnih rezultata konzultirati se s pacijentovim liječnikom. Kod pacijenata na hemodijalizi kirurški zahvati izvode se dan nakon hemodijalize, a u slučaju neodgovornog kirurškog zahvata na dan hemodijalize pacijentov liječnik može primjeniti antidot protamin sulfat. Prije i tijekom stomatološkog zahvata bitno je nadzirati krvni tlak s obzirom da je hipertenzija jedan od glavnih rizičnih faktora za razvoj kronične bubrežne bolesti. Primjena lijekova koji se eliminiraju putem bubrega moguća je uz prilagodbu doze, dok nefrotoksične lijekove (aciklovir, aminoglikozide, NSAR, paracetamol u visokim dozama i tetracikline) treba izbjegavati.

Stomatološko liječenje onkoloških bolesnika na kemoterapiji i radioterapiji glave i vrata provodi se u tri faze. Predtremanska evaluacija i priprema usne šupljine preporuča se kod svih pacijenata prije početka onkološke terapije jer se na taj način smanjuje intenzitet akutnih, a prevenira razvoj kroničnih komplikacija onkološke terapije. Nakon temeljitog pregleda usne šupljine slijedi kompletna sanacija u obliku konzervativnih, parodontoloških, kirurških i ostalih zahvata uz davanje uputa o pravilnom održavanju oralne higijene i prehrambenim navikama.

Stomatološko liječenje pacijenata za vrijeme trajanja onkološke terapije provodi se s ciljem ublažavanja akutnih komplikacija i očuvanja oralnog zdravlja pacijenta. Terapija oralnog mukozitisa je simptomatska, a glavni cilj adekvatnom kontrolom boli, upale i infekcije spriječiti neplanirani prekid onkološke terapije. Terapija hiposalivacije uključuje primjenu preparata umjetne sline, a kserostomije lokalnu ili sistemsku stimulaciju lučenja sline. U terapiji trajne disgeuzije primjenjuju se suplementi na bazi cinka. Terapija oportunističkih infekcija uključuje lokalnu primjenu antimikotika i antivirusnih lijekova ili sistemsku primjenu antibiotika.

Prije izvođenja kirurških zahvata kod pacijenata koji su na trenutačno ili unatrag tri tjedna bili na kemoterapiji, zbog povećane sklonosti infekcijama, krvarenju i anemiji, treba dobiti uvid u najnoviju KKS.

Ako je broj granulocita manji od  $2000/\text{mm}^3$ , a broj trombocita manji od  $50\,000/\text{mm}^3$ , pacijentov liječnik primjenjuje transfuziju trombocita i ordinira antibiotsku terapiju.

Nakon završetka onkološke terapije pacijent se stavlja u *recall* program s ciljem pravovremene dijagnoze i terapije novih lezija, latentnih metastaza i kasnih komplikacija onkološke terapije. S obzirom da se kronične komplikacije mogu izbjegći, naglasak je na njihovoj prevenciji. Radijacijski karijes prevenira se redovitim dolaskom na kontrolne preglede i edukacijom pacijenata o pravilnom održavanju oralne higijene. Svakodnevno izvođenje vježbi maksimalnog asistiranog otvaranja usta prije početka pa sve do šest mjeseci nakon završetka radioterapije značajno smanjuje rizik od razvoja trizmusa. Iako je rizik za nastanak ORN doživotan, pravovremenom ekstrakcijom zuba s „upitnom prognozom“ i provođenjem preventivnih mjera za vrijeme zahvata taj se rizik značajno smanjuje. Ekstrakciju zubi s „upitnom prognozom“ treba obaviti barem dva, a idealno tri tjedna prije početka radioterapije, za vrijeme radioterapije izbjegavati, a nakon radioterapije obaviti unutar šest mjeseci.

**4. ZAKLJUČAK**

Uzimanje iscrpne anamneze, klinički pregled te pregled radioloških i laboratorijskih pretraga omogućava individualnu procjenu koristi planiranog stomatološkog zahvata naspram potencijalnog rizika za zdravlje pacijenta. U manjem broju slučajeva, kada potencijalni rizik nadilazi korist stomatološko liječenje je kontraindicirano, dok se kod većine ostalih pacijenata samo provodi modifikacija stomatološkog liječenja. Postupanje s rizičnim bolesnicima u ordinaciji dentalne medicine prema preporučenim smjernicama značajno smanjuje rizik od razvoja potencijalno životno ugrožavajućih komplikacija tijekom i nakon stomatološkog liječenja, no to ne znači da treba zanemariti činjenicu da je taj rizik uvijek prisutan kad se radi o rizičnim bolesnicima.

## **5. LITERATURA**

1. Little JW, Miller CS, Rhodus NL. Little and Falace's dental management of the medically compromised patient. 9th ed. St. Louis: Elsevier, Inc; 2018. 716 p.
2. Linčir I. Farmakologija za stomatologe. 3.izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2011. 465 p.
3. Par M, Španović N, Filipović – Zore I. Rizični pacijenti (prvi dio). Sonda. 2009;16:85–9.
4. Chaudhry S, Iqbal HA, Izhar F, Mirza KM, Khan NF, Yasmeen R, et al. Effect on blood pressure and pulse rate after administration of an epinephrine containing dental local anaesthetic in hypertensive patients. J Pak Med Assoc. 2011 Nov;61(11):1088–91.
5. Steenbergen C, Frangogiannis NG. Ischemic Heart Disease. In: Hill JA, Olson EN, editors. Muscle. Boston: Academic Press; 2012. p. 495–521.
6. Lotrionte M, Biondi – Zoccai GG. The hazards of discontinuing acetylsalicylic acid therapy in those at risk of coronary artery disease. Curr Opin Cardiol. 2008 Sep;23(5):487–93.
7. Maxwell S, Waring WS. Drugs used in secondary prevention after myocardial infarction: case presentation. Br J Clin Pharmacol. 2000 Nov;50(5):405–17.
8. Desai DS, Hajouli S. Arrhythmias. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island: StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Aug 3]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558923/>
9. Jacob S, Ali OA, Pidlaon V, Badheka AO, Kerin NZ. Pharmacotherapy of atrial fibrillation: a pathophysiological perspective and review. Am J Ther. 2011 May;18(3):241–60.
10. Ivančević Ž, editor. MSD medicinski priručnik za pacijente [Internet]. Split: Placebo; 2014 [cited 2022 Aug 7]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente>
11. Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS, Fowler VG, Tleyjeh IM, Rybak MJ, et al. Infective endocarditis in adults: diagnosis, antimicrobial therapy, and management of complications: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation. 2015 Oct 13;132(15):1435–86.
12. Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorni MG, Casalta JP, Del Zotti F, et al. 2015 ESC guidelines for the management of infective endocarditis: the task force for the management of infective endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2015 Nov 21;36(44):3075–3128.
13. Haghanejad H, Khaleghi F, Naghedi A. Disfunkcija umjetnoga srčanog zalistka; etiologija, strategije i ishodi liječenja: opisno – analitička studija. Cardiologia Croatica. 2020;15(9–10):255–61.

14. Borawski B, Malyszko JS, Kwiatkowska M, Malyszko J. Current status of renal anemia pharmacotherapy – what can we offer today. *J Clin Med.* 2021 Sep 15;10(18):4149.
15. Meier ER. What are the key considerations when prescribing pharmacotherapy for sickle cell anemia? *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Jan;22(1):5–8.
16. Mandić M. Virusi dišnog sustava [master's thesis]. Split: Prirodoslovno – matematički fakultet Sveučilišta u Splitu; 2020. 24 p.
17. Bukša I. Pristup bolesniku s leukemijom u ordinaciji dentalne medicine [master's thesis]. Osijek: Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek Sveučilišta Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku; 2021. 31 p.
18. Cekić – Arambašin A. Stomatološko liječenje bolesnika s leukemijom. *Acta Stomatologica Croatica.* 2008;42(4):405.
19. Ivančević Ž, editor. MSD priručnik dijagnostike i terapije [Internet]. Split: Placebo; 2014 [cited 2022 Aug 15]. Available from:  
<http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik>
20. Shanbhag S, Ambinder RF. Hodgkin lymphoma: a review and update on recent progress. *CA Cancer J Clin.* 2018 Mar;68(2):116–32.
21. Shankland KR, Armitage JO, Hancock BW. Non-Hodgkin lymphoma. *Lancet.* 2012 Sep 1;380(9844):848–57.
22. Kobler P, Borčić J, Filipović – Zore I, Nola M, Sertić D. Pojava non – Hodgkin limfoma u usnoj šupljini - prikaz slučaja. *Acta Stomatologica Croatica.* 2004;38(4):277–277.
23. Sambol K, Cikač T. Diagnostic and therapeutic approaches to multiple myeloma patients - case report. *Medica Jadertina.* 2018;48(4):257–67.
24. Choi WS, Lee JI, Yoon HJ, Min CK, Lee SH. Medication-related osteonecrosis of the jaw: a preliminary retrospective study of 130 patients with multiple myeloma. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2017 Dec;39(1):1.
25. Mahlangu J. An update of the current pharmacotherapeutic armamentarium for hemophilia A. *Expert Opin Pharmacother.* 2022 Jan;23(1):129–38.
26. Katz JO, Terezhalmay GT. Dental management of the patient with hemophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1988 Jul;66(1):139–44.
27. Bielen L, Knežević A. Niske doze acetilsalicilne kiseline: pregled indikacija. *Medicus.* 2015;24(2):115–20.
28. Komar K, Kovačić I, Filipović – Zore I. Novi lijekovi u antikoagulantnoj terapiji – što doktor dentalne medicine treba znati. *Sonda.* 2014;38–42.

29. Hawes EM, Viera AJ. Anticoagulation: indications and risk classification schemes. FP Essent. 2014 Jul;422:11–7.
30. Mediately baza lijekova [Internet]. Ljubljana: Modra jagoda; 2022 [cited 2022 Aug 25]. Available from: <https://mediately.co/hr>
31. Vuletić M. Smjernice za rad – antikoagulantna i antitrombocitna terapija. Acta Stomatologica Croatica. 2021;55(1):96-96.
32. Klarić E, Filipović – Zore I. Ekstrakcije zuba kod pacijenata na antikoagulantnoj terapiji. Sonda. 2009; 19:28–32.
33. Cefalu WT, Waldman S, Ryder S. Pharmacotherapy for the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: rationale and specific agents. Clin Pharmacol Ther. 2007 May;81(5):636–49.
34. Kidambi S, Patel SB. Diabetes mellitus: considerations for dentistry. J Am Dent Assoc. 2008 Oct;139 Suppl:8S-18S.
35. White JR, Campbell RK. Dangerous and common drug interactions in patients with diabetes mellitus. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000 Dec;29(4):789–802.
36. Mohan V, Lind R. A review of treatment options for Graves' disease: why total thyroidectomy is a viable option in selected patients. J Community Hosp Intern Med Perspect. 2016;6(4):32369.
37. Chandna S, Bathla M. Oral manifestations of thyroid disorders and its management. Indian J Endocrinol Metab. 2011 Jul;15(Suppl 2):S113-116.
38. Skelin M. Optimiranje načina primjene levotiroksina [dissertation]. Zagreb: Farmaceutsko – biokemijski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2019. 132 p.
39. Holgate ST, Wenzel S, Postma DS, Weiss ST, Renz H, Sly PD. Asthma. Nat Rev Dis Primers. 2015 Sep 10;1:15025.
40. Montuschi P, Pagliari G, Fuso L. Pharmacotherapy of asthma: regular treatment or on demand? Ther Adv Respir Dis. 2009 Aug;3(4):175–91.
41. Ghapanchi J, Rezazadeh F, Kamali F, Rezaee M, Ghodrati M, Amanpour S. Oral manifestations of asthmatic patients. J Pak Med Assoc. 2015 Nov;65(11):1226–7.
42. Cowan ML, Thomas HC, Foster GR. Therapy for chronic viral hepatitis: current indications, optimal therapies and delivery of care. Clin Med. 2011 Apr;11(2):184–9.
43. Setia S, Gambhir RS, Kapoor V. Hepatitis B and C infection: clinical implications in dental practice. Eur J Gen Dent. 2013;2:13–9.

44. DeCarolis DD, Westanmo AD, Chen YC, Boese AL, Walquist MA, Rector TS. Evaluation of a potential interaction between new regimens to treat hepatitis C and warfarin. *Ann Pharmacother.* 2016 Nov;50(11):909–17.
45. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic kidney disease diagnosis and management: a review. *JAMA.* 2019 Oct 1;322(13):1294-1304.
46. De Rossi SS, Glick M. Dental considerations for the patient with renal disease receiving hemodialysis. *J Am Dent Assoc.* veljača 1996.;127(2):211–9.
47. J P, Nisha V A, Gs A, Ca P, Mm V. Oral manifestations in a renal osteodystrophy patient – a case report with review of literature. *J Clin Diagn Res.* 2014 Aug;8(8):ZD28-30.
48. Perić M, Perković I, Brailo V. Zračenje glave i vrata i komplikacije u usnoj šupljini. Sonda. 2012;13(23):99-103.
49. Matleković M. Stomatološka skrb za onkološke pacijente [professional thesis]. Zagreb: Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2019. 54 p.
50. Pedić I. Stavovi i znanja studenata dentalne medicine o dentalnoj skrbi onkoloških pacijenata [master's thesis]. Split: Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu; 2020. 87 p

## **6. ŽIVOTOPIS**

Petra Mihalić rođena je 6. veljače 1998. u Rijeci. Osnovnu školu Većeslava Holjevca i prirodoslovno-matematičku V. gimnaziju završava u Zagrebu. Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisuje 2016. godine.