

Upotreba kortikosteroida u stomatologiji

Popović, Franka

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:951077>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-27**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu
Stomatološki fakultet

Franka Popović

UPOTREBA KORTIKOSTEROIDA U STOMATOLOGIJI

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

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

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

Lektor hrvatskog jezika: Gordana Kokić Badžim, prof. Hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Sara Pokorni, univ. mag. philol. angl. et univ. mag. philol. bohem.

Rad sadrži:

40 stranica

2 tablice

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

Zahvala

Zahvaljujem svom mentoru, doc. dr. sc. Ivanu Salariću, na pomoći, podršci i prenesenom znanju prilikom pisanja ovog diplomskog rada.

Najveće hvala mojim dragim roditeljima i bratu na neizmjerne ljubavi, savjetima i podršci tijekom cijelog školovanja. Hvala vam što ste vjerovali u mene.

Ivane, hvala ti na svemu! Hvala ti što si bio moj oslonac te prolazio sa mnom i lijepe i teške trenutke. Hvala ti što si bio glas razuma te utjeha.

Naposlijetku, jedno veliko hvala mojim dragim kolegicama i prijateljima koji su ove studentske dane učinili nezaboravnim i divnim iskustvom. Hvala vam na razumijevanju, riječima ohrabrenja te mnoštvu nezaboravnih trenutaka.

UPOTREBA KORTIKOSTEROIDA U STOMATOLOGIJI

Sažetak

Kortikosteroidi su steroidne molekule te pripadaju skupini hormona koje proizvode nadbubrežne žlijezde. Ova skupina hormona uključuje mineralokortikoide, glukokortikoide i adrenalne androgene. Kortikosteroidni lijekovi su sintetički oblici prirodnih kortikosteroida, osmišljeni tako da pojačaju određene farmakološke učinke, dok istovremeno suzbijaju druge. To se posebno odnosi na glukokortikoide, koji se zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstava često koriste u medicini i dentalnoj medicini. Unatoč mnogim korisnim svojstvima, uporaba glukokortikoida je ograničena zbog brojnih nuspojava, kao što su suzbijanje funkcije nadbubrežne žlijezde, hiperglikemija, dijabetes, osteoporoza, te neurološki, gastrointestinalni, mišićni, kardiovaskularni i dermatološki poremećaji. U dentalnoj medicini, kortikosteroidi se koriste za smanjenje boli i upale te za liječenje raznih oralnih patoloških stanja. Nuspojave primjene kortikosteroida u usnoj šupljini mogu biti brojne te uključuju oralnu kandidijazu, atrofiju sluznice, sistemska apsorpciju, bol na mjestu primjene i druge.

Ključne riječi: kortikosteroidi; dentalna medicina; protuupalna svojstva; imunosupresivna svojstva; nuspojave

USE OF CORTICOSTEROIDS IN DENTAL MEDICINE

Summary

Corticosteroids are steroid molecules that belong to the group of hormones produced by the adrenal glands. This group of hormones includes mineralocorticoids, glucocorticoids, and adrenal androgens. Corticosteroid medications are synthetic forms of natural corticosteroids, designed to enhance certain pharmacological effects while simultaneously suppressing others. This is particularly true for glucocorticoids, which are often used in medicine and dental medicine due to their anti-inflammatory and immunosuppressive properties. Despite their many beneficial properties, the use of glucocorticoids is limited due to their numerous side effects, such as suppression of adrenal gland function, hyperglycemia, diabetes, osteoporosis, and neurological, gastrointestinal, muscular, cardiovascular, and dermatological disorders. In dental medicine, corticosteroids are used to reduce pain and inflammation and to treat various oral pathological conditions. The side effects of corticosteroid use in the oral cavity can be numerous and include oral candidiasis, mucosal atrophy, systemic absorption, pain at the application site, and others.

Keywords: corticosteroids; dental medicine; anti-inflammatory properties; immunosuppressive properties; side effects

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA.....	3
3. KORTIKOSTEROIDI.....	5
3.1.Farmakokinetika.....	6
3.2.Farmakodinamika.....	7
3.2.1. Utjecaj glukokortikoida na metabolizam.....	7
3.2.2. Protuupalno djelovanje glukokortikoida.....	8
3.2.3. Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida.....	9
4. BOLESTI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE.....	10
4.1.Hipofunkcija kore nadbubrežne žlijezde.....	11
4.1.1. Addisonaska (adrenalnakriza) kriza.....	11
4.2.Hiperfunkcija kore nadbubrežne žlijezde.....	12
5. TERAPIJSKA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA.....	14
5.1.Indikacije za primjenu kortikosteroida.....	15
5.2.Kontraindikacije za primjenu kortikosteroida.....	15
5.3.Nuspojave primjene kortikosteroida.....	16
5.4.Interakcije kortikosteroida s drugim lijekovima.....	16
6. UPOTREBA KORTIKOSTEROIDA U STOMATOLOGIJI.....	17
6.1.Sistemska terapija kortikosteroidima.....	18
6.1.1. Pacijenti na sistemskoj terapiji kortikosteroidima.....	18
6.1.2. Profilaksa kortikosteroidima.....	19
6.1.3. Terapija kortikosteroidima i antibiotici.....	22
6.1.4. Sistemska terapija oralnih bolesti kortikosteroidima.....	22
6.2.Lokalna terapija kortikosteroidima.....	22
6.3.Endodoncija.....	25
6.4.Ortodoncija.....	25
6.5.Oralna i maksilofacijalna kirurgija.....	25
6.6.Oralna medicina.....	26
6.6.1. Rekurentni aftozni stomatitis.....	26

6.6.2. Beçhetov sindrom.....	27
6.6.3. Oralni lihen planus.....	27
6.6.4. <i>Pemphigus vulgaris</i>	27
6.6.5. <i>Pemphigoid</i>	28
6.6.6. <i>Erythema exudativum multiforme</i>	28
6.6.7. Sistemski eritemski lupus.....	28
6.6.8. Orofacijalna granulomatoza.....	28
6.6.9. Oralna submukozna fibroza.....	29
6.6.10. Bellova paraliza.....	29
6.6.11. Poslijeherpetična neuralgija.....	30
6.6.12. Temporomandibularni poremećaji.....	30
7. RASPRAVA	31
8. ZAKLJUČAK	34
9. LITERATURA	36
10. ŽIVOTOPIS	39

Popis skraćenica

CRH – engl. *corticotropin-releasing hormone* or *corticoliberin*, hrv. hormon koji oslobađa kortikotropin ili kortikoliberin

ACTH – engl. *adrenocorticotropic hormone* or *corticotropin*, hrv. adrenokortikotropni hormon ili kortikotropin

CBG – engl. *corticosteroid-binding globulin* or *transcortin*, hrv. globulin koji veže kortikosteroide ili transkortin

TBC - tuberkuloza

VZV – *varicella zoster virus*

HSV – *herpes simplex virus*

IDK/TMP – Istraživački dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje

RCT – engl. *randomized controlled trial*, hrv. randomizirano kontrolirano istraživanje

1. UVOD

Kortikosteroidi su steroidni hormoni, a proizvode ih stanice kore nadbubrežne žlijezde pod utjecajem hormona hipotalamusa i hipofize. Dijele na 3 podskupine, a to su: mineralokortikoidi, glukokortikoidi te adrenalni androgeni (1). U svrhu uporabe u terapiji različitih bolesti, sintetizirani su kortikosteroidni lijekovi. Osnovni mehanizmi djelovanja glukokortikoida uključuju: utjecaj na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti, imunosupresivno i protuupalno djelovanje. Imunosupresivno i protuupalno djelovanje glukokortikoida je razlog njihove uporabe u liječenju različitih medicinskih stanja koja također uključuju bolesti usne šupljine (2). Njihova upotreba u dentalnoj medicini također uključuje terapiju boli i upale. Upotreba glukokortikoida je ograničena nuspojavama koje se mogu javiti na sistemskoj i lokalnoj razini. Sistemske nuspojave uključuju: hipofunkciju kore nadbubrežne žlijezde, hiperglikemiju, šećernu bolest, osteoporozu, te neurološke, gastrointestinalne, mišićne, kardiovaskularne i dermatološke poremećaje. Lokalne nuspojave (u usnoj šupljini) su: sistemska apsorpcija, orofaringealna kandidijaza, atrofija sluznice usne šupljine, bol na mjestu primjene itd. (2, 3).

Svrha ovog preglednog rada je pojasniti indikacije, kontraindikacije, načine aplikacije, doze te rizike uporabe kortikosteroida u dentalnoj medicini.

2. NADBUBREŽNA ŽLIJEZDA

Nadbubrežne žlijezde (lat. *glandula suprarenalis*) su parni organ koje čini endokrino žljezdano tkivo spljoštenog polumjesečastog oblika te svojom masom i veličinom variraju ovisno o dobi i fizičkom stanju pojedinca. Smještene su na gornjoj polovini bubrega te su uklopljene u peritonealno masno tkivo i fasciju, a od okolnih tkiva ih odjeljuje vezivna čahura koja pruža vezivne tračke u obliku pregrada u žljezdani parenhim (1).

Podijeljene su na dva područja: koru i srž nadbubrežne žlijezde. Srž zauzima središnji dio nadbubrežne žlijezde te je ektodermalnog podrijetla dok je kora smještena na periferiji te je mezodermalnog podrijetla. Embrionalno podrijetlo ova dva područja ukazuje na razliku u morfologiji te funkciji tkiva. Srž nadbubrežne žlijezde te zone kore nadbubrežne žlijezde su zadužene za sintetiziranje i pohranu hormona različitih skupina (1).

Srž nadbubrežne žlijezde kao posljedica podražaja simpatikusom sintetizira, pohranjuje i izlučuje adrenalin i noradrenalin (4).

Kora nadbubrežne žlijezde se dijeli na tri sloja (od površinskih slojeva prema unutarnjim): *zona glomerulosa*, *zona fasciculata* te *zona reticularis*. Zone kore nadbubrežne žlijezde sintetiziraju grupu hormona koji se nazivaju kortikosteroidi te male količine spolnih hormona.

U *zoni glomerulosi*, smještenoj neposredno ispod čahure, sintetiziraju se mineralokortikoidi.

U *zoni fasciculati*, središnjem sloju kore nadbubrežne žlijezde te zoni najveće površine, sintetiziraju se glukokortikoidi.

U *zoni reticularis*, unutarnjem dijelu kore nadbubrežne žlijezde, sintetiziraju se spolni hormoni te male količine kortizola (1).

3. KORTIKOSTEROIDI

Steroidi su organske molekule građene od 20 atoma ugljika koji su međusobno spojeni te tvore četiri prstena koji se razlikuju po strukturi te se obilježavaju slovima A, B, C i D. Ti prstenovi čine osnovu strukture steroida te modifikacije u strukturi kao i vrsta skupina koje su joj pripojene određuju različite grupe steroida. Postoji 8 grupa te one uključuju: sterole (kolesterol), vitamin D, spolne hormone, hormone kore nadbubrežne žlijezde (kortikosteroide), žučne kiseline, steroidne alkaloidne, aglikone (genini) i srčane genine (3).

Hormone kore nadbubrežne žlijezde ili kortikosteroide dijelimo na dvije glavne skupine:

a) glukokortikoide

Naziv glukokortikoida potječe od njihove uloge u metabolizmu ugljikohidrata te najpoznatiji pripadnik ove grupe steroidnih hormona je kortizol ili hidrokortizon (naziv kada se primjenjuje kao lijek). Kortizon nastaje zamjenom hidroksilne skupine hidrokortizona na C₁₁ s keto-skupinom. Izmjenom građe prstena A te dodavanjem dvostruke veze dobivamo derivate hidrokortizona i kortizona, prednizolon i prednizon.

Derivati prednizolona su: betametazon, deksametazon, fludrokortizon, fluokortolon, metilprednizolon, triamkinolon (2).

b) mineralokortikoide

Naziv mineralokortikoida potječe od njihove uloge u regulaciji unošenja Na⁺ i K⁺ iona te vode u stanice bubrežnih kanalića. Najpoznatiji predstavnik ove skupine je aldosteron (2).

Kortikosteroidi mogu biti prirodnog ili sintetskog podrijetla. Kortikosteroidi prirodnog podrijetla se sintetiziraju i pohranjuju u kori nadbubrežne žlijezde dok se sintetski kortikosteroidi proizvode iz količne kiseline životinjskog podrijetla ili iz steroidnih sapogenina izoliranih iz biljaka (5).

3.1. Farmakokinetika

Sinteza i lučenje hormona kore nadbubrežne žlijezde (primarno glukokortikoida) se odvija pod kontrolom središnjeg živčanog sustava i mehanizma izrazito osjetljive negativne povratne sprege. Hipotalamus kao odgovor na stres te sniženu razinu kortizola i egzogenih glukokortikoida u organizmu luči hormon kortikoliberin (CRH) koji potom potiče lučenje hormona kortikotropina (ACTH) iz hipofize. ACTH potiče stanice zone fasciculate na sintezu i lučenje glukokortikoida. Distribucija glukokortikoida slijedi cirkadijani ritam s povećanom koncentracijom hormona u ranim jutarnjim satima i nakon obroka dok stresori utječu na promjenu razine kortizola u tijelu (2).

Aldosteron se, kao najvažniji predstavnik skupine mineralokortikoida, sintetizira pod utjecajem angiotenzina II (renin – angiotenzin sustav) te kao posljedica povećane koncentracije iona K^+ u plazmi dok ACTH ima slab utjecaj na sintezu istog (1).

Normalna sekrecija dva glavna kortikosteroidna hormona u tijelu iznosi: kortizol (glukokortikoidi) 20 – 30 mg/dan, aldosteron (mineralokortikoid) – 0.125 mg/dan. U stanjima stresa nadbubrežna žlijezda luči do 300 mg kortizola (6).

90% glukokortikoida koji cirkulira u plazmi se veže za globulin koji veže kortikosteroide (CBG) ili transkortin. Određeni postotak preostale količine kortikosteroida se veže za albumin (5 – 10%) ili ostaje slobodan (10%) te su to aktivne molekule. Poluvrijeme eliminacije za kortizol iznosi 60-90 minuta. 60% aldosterona se veže za proteine plazme dok je 40% slobodno i aktivno te je iz tog razloga poluvrijeme eliminacije kraće i traje samo 20 minuta (5).

Većina glukokortikoida se metabolizira u jetri te metaboliti konjugiraju s glukuronatima i sulfatima i na kraju se izlučuju urinom (5).

3.2. Farmakodinamika

Glukokortikoidi i mineralokortikoidi djeluju tako što se vežu na specifične glukokortikoidne i mineralokortikoidne receptore u citoplazmi ciljnih stanica te potiču ili inhibiraju sintezu proteina i enzima važnih za regulaciju funkcije stanica.

Djelovanje glukokortikoida, ovisno o dozi, se manifestira utjecajem na metabolizam ugljikohidrata, bjelančevina i masti s krajnjim ciljem povećavanja količine raspoložive energije. Glukokortikoidi također djeluju protuupalno i imunosupresivno (1). Važno je znati da glukokortikoidi imaju i mineralokortikoidno djelovanje, tj. imaju sposobnost djelovanja na mineralokortikoidne receptore. Glukokortikoidni lijekovi predstavljaju sintetske modifikacije endogenih glukokortikoida te se time omogućuje poništavanje mineralokortikoidnog djelovanja dok se protuupalno i imunosupresivno djelovanje pojačava (7).

3.2.1. Utjecaj glukokortikoida na metabolizam

a) ugljikohidrata

Glukokortikoidi djeluju na metabolizam ugljikohidrata poticanjem glukoneogeneze te inhibiraju unošenje te posljedično i iskorištavanje glukoze u većini stanica tijela. Poticanje glukoneogeneze

nastaje zbog djelovanja kortizola na jetru te suprotstavljanja djelovanju inzulina koji inhibira proces glukoneogeneze u jetri. Ovi procesi rezultiraju povećanjem koncentracije slobodne glukoze u krvotoku (4, 5).

b) bjelančevina

Glukokortikoidi smanjuju zalihe aminokiselina u gotovo svim stanicama tijela što nastaje kao posljedica inhibicije sinteze i migracije ekstrahepatičkih bjelančevina u jetru u svrhu glukoneogeneze. Djeluju antianabolički i katabolički što za posljedicu ima utjecaj na: mišiće (smanjenje mase i pojava slabosti), kožu (atrofija), kosti (osteoporoza) i rast (usporeni rast kod djece) (4, 5).

c) masti

Glukokortikoidi uzrokuju mobilizaciju masnih kiselina iz masnog tkiva te povećavaju njihovu prisutnost u plazmi čime se potiče njihovo iskorištavanje u svrhu inhibicije iskorištavanja glukoze. Mobilizacija masnih kiselina pod utjecajem glukokortikoida se povezuje s pojavom pretilosti. Ovaj tip pretilosti je karakteriziran pojavom masnih depoa u tijelu (specifično u području glave i vrata) te se vidi u obliku „lica poput mjeseca“ i „bizonove grbe“ (4, 5).

3.2.2. Protuupalno djelovanje glukokortikoida

Glukokortikoidi djeluju protuupalno sprječavanjem razvoja upale te prekidaju rane stadije upalnog procesa. Inhibiraju aktivaciju fosfolipaze A2 pri čemu ne dolazi do sinteze arahidonske kiseline, a time i medijatora upale. Kao posljedica toga dolazi do: smanjenja edema smanjenjem kapilarnog permeabilnosti, stabilizacije lizosomske membrane, sprječavanja migracije upalnih stanica (leukocita i makrofaga), inhibicije proliferacije fibroblasta te sinteze kolagena i nastanka ožiljaka. Glukokortikoidi se mogu primijeniti nakon početka i razvijanja simptoma upale pri čemu sprječavaju djelovanje upalnih čimbenika (prethodno opisan mehanizam) te potiču cijeljenje. Primjena glukokortikoida igra važnu ulogu u zaustavljanju razvoja upale tijekom alergijske reakcije. Oni ne utječu na inicijalnu reakciju antigen-antitijelo koja je odgovorna za početak alergijske reakcije već inhibiraju nastanak upale i time smanjuju mogućnost nastanka šoka (u anafilaktičkoj reakciji) te kao posljedica toga i smrti (2, 4, 5).

3.2.3. Imunosupresivno djelovanje glukokortikoida

Glukokortikoidi inhibiraju reakciju organizma na kompleks antigen-antitijelo, smanjuju broj limfocita te količinu imunoglobulina, koče aktivnost fagocita te antagoniziraju prolaz imunoglobulinskih kompleksa kroz bazalnu membranu. Iz tog razloga se koriste u terapiji upalnih bolesti te u transplantacijskoj medicini. Važno je procijeniti, na temelju principa diferencijalne dijagnostike, kada govorimo o upalnim procesima, radi li se o bolesti infektivnog podrijetla. Ukoliko se visoka doza kortikosteroida administrira pacijentu koji boluje od bolesti infektivnog podrijetla, infekcija se može reaktivirati (npr. TBC, VZV) i/ili proširiti što može imati negativne posljedice uključujući i smrt (2, 4, 5).

4. BOLESTI NADBUBREŽNE ŽLIJEZDE

Bolesti nadbubrežne žlijezde se najčešće manifestiraju kao hipofunkcija i hiperfunkcija kore nadbubrežne žlijezde.

4.1. Hipofunkcija kore nadbubrežne žlijezde

Hipokortizam je bolest koja nastaje kao posljedica nemogućnosti kore nadbubrežne žlijezde da luči dovoljnu količinu kortikosteroida. Multifaktorijalne je etiologije te razlikujemo primarni i sekundarni hipokortizam.

Primarni hipokortizam je posljedica primarne atrofije ili oštećenja kore nadbubrežne žlijezde. Drugi naziv za tu bolest je Addisonova bolest. Atrofija nastaje kao posljedica autoimune bolesti ili karcinoma kore nadbubrežne žlijezde. Sekundarni hipokortizam je posljedica poremećenog djelovanja adenohipofize te manjka lučenja ACTH, a samim time dolazi do izostanka poticajnog djelovanja na koru nadbubrežne žlijezde te njene atrofije (4).

Kao posljedica hipofunkcije kore nadbubrežne žlijezde dolazi do promjena koje su vezane uz manjak mineralokortikoida i glukokortikoida. Prestankom lučenja mineralokortikoida voda i Na^+ i Cl^- ioni se gube. Ove promjene su popraćene hiponatrijemijom, hiperkalijemijom te acidozom. Smanjuje se volumen vanstanične tekućine te, kao posljedica toga, volumen plazme. Povećava se koncentracija eritrocita te se smanjuju srčani i minutni volumen te tlak. Ukoliko se mineralokortikoidi ne nadomjeste, dolazi do smrti unutar 2 tjedna, a uzrok smrti je cirkulacijski šok. Prestankom lučenja glukokortikoida metabolizam ugljikohidrata, masti i bjelančevina je otežan. Nemoguće je održati razinu glukoze u krvi između obroka, a masti i bjelančevine se ne mobiliziraju (4). Te promjene rezultiraju pojavom slabosti i malaksalosti te gubitkom težine (5). Pacijenti su izrazito podložni različitim izvorima stresa. Pacijenti s hipofunkcijom nadbubrežne žlijezde prezentiraju s melaninskim pigmentacijama kože i sluznica.

Terapija pacijenata s hipofunkcijom kore nadbubrežne žlijezde se vrši individualno određenim dozama mineralokortikoida i glukokortikoida (4). Razlog zašto se administriraju obje skupine lijekova, leži u činjenici da iako glukokortikoidi imaju mineralokortikoidno djelovanje, ne mogu nadoknaditi do te razine manjak mineralokortikoida (5).

4.1.1. Addisoniska (adrenalna kriza) kriza

Kod pacijenata s hipofunkcijom kore nadbubrežne žlijezde najmanji poremećaj, ozljeda te infekcija mogu dovesti do cirkulacijskog šoka i smrti kao posljedica stresa (5). Takva reakcija na stres se naziva Addisoniska ili adrenalna kriza (4). To se događa zato što u stanjima stresa ne dolazi do povećanja lučenja glukokortikoida kao kod zdravih osoba te se u tim situacijama javlja potreba za

velikim količinama glukokortikoida koje ukoliko nisu nadoknađene, mogu rezultirati fatalnim ishodom. Kako bismo ih izbjegli, potrebno je administrirati do 10 puta veću količinu od uobičajene doze kortikosteroida (specifično glukokortikoida) (4).

4.2. Hiperfunkcija kore nadbubrežne žlijezde

Hiperkorticizam je bolest koja nastaje kao posljedica prevelike aktivnosti kore nadbubrežne žlijezde što rezultira obilnim lučenjem njenih hormona. Etiologija je multifaktorijalna te uključuje: adenom adenohipofize, poremećaj funkcije hipotalamusa, „ektopično lučenje“ ACTH iz tumora, adenom kore nadbubrežne žlijezde (4, 8). Cushingov sindrom je skupni naziv za niz simptoma koji nastaju kao posljedica pretjeranog lučenja hormona kore nadbubrežne žlijezde. Cushingovom bolesti nazivamo poremećaje koji se javljaju isključivo kao posljedica pretjeranog lučenja ACTH kao proizvoda tumora hipofize (4, 8).

Većina posljedica pojačanog lučenja hormona kore nadbubrežne žlijezde je povezana s djelovanjem glukokortikoida te androgenih hormona. U pacijenata s Cushingovog sindroma, kao i u pacijenata s Addisonovom bolesti, dolazi do promjena u metabolizmu ugljiko hidrata, masti i bjelančevina. Zbog povećanog lučenja kortizola dolazi do značajnog povećanja koncentracije glukoze u krvi poslije obroka (do 11 mmol/L). Te promjene su posljedica povećane sinteze glukoze, smanjenog iskorištavanja glukoze te inzulinske rezistencije. Takvo stanje se naziva adrenalnim dijabetesom (4, 7). Smanjuje se količina bjelančevina u svim tkivima osim u jetri i plazmi. Kao posljedica toga dolazi do izrazite slabosti mišića te slabi imunološki sustav što čini pacijente podložim infekcijama. Zbog smanjenja količine kolagenih vlakana u potkožnome tkivu dolazi do njegovog kidanja te kao posljedica toga nastaju ljubičaste strije. Zbog smanjenog odlaganja bjelančevina u kosti dolazi do osteoporoze. Povećane količine glukokortikoida uzrokuju mobilizaciju masti pri čemu trup poprima izgled kao u bizona, a lice poput mjeseca. Mineralokortikoidno djelovanje glukokortikoida u većine pacijenata s Cushingovim sindromom uzrokuje hipertenziju. Androgena aktivnost hormona uzrokuje akne i hirsutizam (pojačan rast dlaka na licu).

Oralne manifestacije Cushingovog sindroma su: sklonost krvarenju te nastanku hematoma, otežano postizanje hemostaze, otežano cijeljenje i stvaranje ožiljaka (posljedica nedovoljne proizvodnje kolagena kao posljedica poremećaja metabolizma proteina). Oralna sluznica je podložna infekcijama kao posljedica slabljenja imunološkog sustava. Povećana je učestalost kandidijaze te drugih gljivičnih infekcija (8). Terapija Cushingovog sindroma se sastoji od uklanjanja uzročnog

čimbenika te ona može biti invazivna (kirurška) ili neinvazivna (farmakoterapija) (4, 5).

5. TERAPIJSKA PRIMJENA KORTIKOSTEROIDA

Kortikosteroidi, odnosno glukokortikoidi, su zbog svojih svojstava i mehanizama djelovanja naišli na široku uporabu kako u medicini, tako i u dentalnoj medicini.

Koristite se kao supstitucijska i simptomatska terapija. Supstitucijska terapija podrazumijeva korištenje glukokortikoida u terapiji bolesti kore nadbubrežne žlijezde dok se kao simptomatska terapija koriste u protuupalne i protualergijske svrhe (2).

Terapija kortikosteroidima može biti lokalna ili sistemska.

5.1. Indikacije za primjenu kortikosteroida

Kortikosteroidi se koriste u terapiji (2, 5):

- alergijskih bolesti i reakcija (astma, anafilaksa, alergije na hranu i lijekove,...)
- upalnih bolesti vezivnog tkiva (sistemski eritemetozni lupus, reumatoidni artritis, polimiozitis...)
- oftalmoloških bolesti (konjuktivitis neinfektivne etiologije, akutni uveitis...)
- bolesti probavnog sustava (upalne bolesti crijeva, nekroza jetre)
- hematoloških bolesti (hemolitička anemija, limfom, multipli mijelom, leukemija,...)
- neuroloških poremećaja (moždanog edema i porasta intrakranijalnog tlaka, multipla skleroza)
- transplantacije organa (u svrhu sprječavanja odbacivanja presađenog tkiva ili organa)
- dermatoloških bolesti (dermatitis, lichen planus, pemphigus vulgaris,...)
- sepse i akutnog respiracijskog distresnog sindroma

5.2. Kontraindikacije za primjenu kortikosteroida

Kontraindikacije za primjenu kortikosteroida su bolesti kao što su: *diabetes mellitus*, osteoporoza, hipertenzija, srčane bolesti te peptični ulkus (5). Aplikacija kortikosteroida je kontraindicirana kod pacijenata koji u anamnezi navode preosjetljivost na pripravke glukokortikoida (3). Diferencijalno dijagnostički je potrebno utvrditi da klinički znakovi bolesti nisu uzrokovani mikroorganizmima jer je tada primjena kortikosteroida u terapijske svrhe kontraindicirana. Glukokortikoidi zbog svog imunosupresivnog djelovanja mogu pogoršati ili reaktivirati infekcije te time izazvati mnogobrojne komplikacije (2).

5.3. Nuspojave primjene kortikosteroida

Nuspojave primjene kortikosteroida ovise o obliku terapije, dozi lijeka te duljini trajanja terapije (3). Najčešće se zapažaju tijekom ili nakon završetka terapije (8). Primjena kortikosteroida može suprimirati simptome podležće bolesti koja će iz tog razloga ostati nedijagnosticirana, a time i neliječena (9). Sistemska te dugotrajna primjena kortikosteroida za nuspojave ima: adrenalnu insuficijenciju, pretilost, osteoporozu i osteonekrozu, kataraktu, glaukom, hipertenziju, šećernu bolest, peptični ulkus te podložnost infekcijama. Topikalna primjena kortikosteroida kroz dulji period može uzrokovati: atrofiju kože, hipopigmentacije, kontaktni dermatitis te oralnu kandidijazu (klasičan nalaz prilikom primjene inhalatornih kortikosteroida) (2, 3).

5.4. Interakcije kortikosteroida s drugim lijekovima

1. induktori mikrosomalnih enzima jetre (npr. barbiturati, fenitoin, rifampicin) smanjuju učinak kortikosteroida
2. salicilati te drugi nesteroidni analgetici mogu u kombinaciji s kortikosteroidima izazvati krvarenje u gastrointestinalnom sustavu
3. paralelnom primjenom kortikosteroida s diureticima koji uzrokuju gubitak K^+ iona te dolazi do povećanog rizika od hipokalemije
4. kortikosteroidi smanjuju učinak antidijabetika i antikoagulanasa (2)
5. inhibitori citokroma P450 3A4 (CYP3A4), uz pomoć kojeg se provodi metabolizam kortikosteroida u jetri, uzrokuju pojačani odgovor organizma na primjenu kortikosteroida
6. Ritonavir (antiviralni lijek) uzrokuje ijtrogeni Cushingov sindrom prilikom istovremene administracije s kortikosteroidima (10)

6. UPOTREBA KORTIKOSTEROIDA U STOMATOLOGIJI

Kortikosteroidi se naširoko koriste u svim granama dentalne medicine zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih učinaka.

Mogu se primjenjivati na dva načina:

- a) Sistemske u suzbijanju teških simptoma upalnih bolesti koje zahvaćaju oralnu sluznicu te prilikom invazivnih maksilofacijalnih ili oralno-kirurških zahvata (2).
- b) Lokalno za liječenje ulceracija oralne sluznice neinfektivnog podrijetla i za sprječavanje upalnih promjena sluznice.

6.1. Sistemska terapija kortikosteroidima

6.1.1. Pacijenti na sistemske terapiji kortikosteroidima

Doza egzogenih glukokortikoida koja je iznad fiziološke dnevne doze te se primjenjuje dulje od 2 tjedna uzrokuje nastanak ijtrogenog Cushingovog sindroma te se manifestira klasičnim kliničkim znakovima (4, 11). Oralne manifestacije primjene sistemskih glukokortikoida nalikuju oralnim manifestacijama Cushingovog sindroma. One uključuju: gubitak koštane arhitekture i čvrstoće alveolarne kosti, degeneraciju paradontnih vlakana, povećanu učestalost oralnih infekcija s izostankom upale (11).

Visoke doze glukokortikoida negativnom povratnom spregom smanjuju lučenje CRH iz hipotalamusa i ACTH iz hipofize te kao posljedica toga dolazi do atrofije i hipofunkcije kore nadbubrežne žlijezde te posljedičnog smanjenja lučenja endogenih glukokortikoida (8).

Prilikom završetka terapije kortikosteroidima potrebno je postupno smanjivati dozu kako bi se ublažili simptomi Cushingovog sindroma te ponovno uspostavila normalna funkcija hipofizno – adrenalne osovine. Za taj proces je potrebno i do 12 mjeseci dok se normalna razina glukokortikoida vraća tek nakon 6 – 9 mjeseci (5, 8). Ukoliko se doza kortikosteroida naglo smanji ili se terapija kortikosteroidima naglo obustavi, može doći do ponovne manifestacije bolesti koja se liječi. Javlja se simptomi ijtrogenog hipoadrenalizma tj. adrenalne krize te oni uključuju: mučninu, glavobolju, vrtoglavicu, bolove u mišićima i zglobovima, abdominalne grčeve, dispneju, hipoglikemiju, poremećaje svijesti, kardiovaskularni kolaps te gubitak tjelesne mase (2, 5, 11). U najgorim slučajevima nagli prekid terapije izaziva komu ili smrt (3, 8). Dugotrajna primjena kortikosteroida predstavlja rizik za razvoj adrenalne krize u stresnim situacijama (11).

Stres izazivaju situacije poput: invazivnog i dugotrajnog zahvata, jaka infekcija te postojeća bolest (pogoršanje) (8). U zdravih pacijenata stresne situacije uzrokuju povećanje proizvodnje kortizola za 100% dok kod pacijenata s insuficijencijom kore nadbubrežne žlijezde izostaje to povećanje te ga je potrebno nadoknaditi kortikosteroidnim lijekovima (8). Rizik od adrenalne krize se povećava što je izloženost stresu duža, ali je važno naglasiti da je u pravilu nepredvidiva te je iz tog razloga potrebna profilaksa glukokortikoidima (11).

6.1.2. Profilaksa kortikosteroidima

Kortikosteroidni lijekovi, kao sintetski ekvivalenti prirodnih kortikosteroida, imaju jače imunosupresivno i protuupalno djelovanje, što ih čini pogodnima za upotrebu u profilaksi kirurških zahvata. S obzirom na to, važno je znati da različite skupine glukokortikoida imaju različitu djelotvornost, zbog čega se primjenjuju u različitim dozama. Ovdje se koristi pojam ekvivalentna doza, koja označava količinu različitih glukokortikoida potrebnu da bi se postigao jednak terapijski učinak (12, 13).

Tablica 1. Ekvivalentne doze kortikosteroida dozi od 10 mg prednizolona

kortikosteroid	doza ekvivalentna dozi od 10 mg prednizona
betametazon	1.5 mg
kortizon acetat	50 mg
deksametazon	1.5 mg
hidrokortizon	40 mg
metilprednizolon	8 mg

Profilaksa glukokortikoidima ovisi o nekoliko čimbenika: duljini trajanja terapije sistemskim kortikosteroidima, invazivnosti dentalnog zahvata te očekivanom stresu. Invazivnost dentalnog zahvata te očekivani stres su izravno povezani. To znači da što je zahvat invazivniji, očekuje se pojačani odgovor na stres. Jednostavna ekstrakcija zuba, operacije mekih tkiva te biopsije spadaju u manje invazivne te manje stresne zahvate. Veći oralno-kirurški zahvati, zahvati koji se provode pod općom anestezijom te zahvati kod kojih se očekuje opsežno krvarenje i trajanje dulje od 1 sata se smatraju izrazito invazivnim zahvatima kod kojih se očekuje pojačani odgovor na stres (3, 11).

U pacijenata u kojih se zna da postoji ili se sumnja na postojanje smanjene funkcije nadbubrežne žlijezde, konzultacije s bolesnikom i/ili njegovim liječnikom mogu smanjiti rizik komplikacija tijekom invazivnih zahvata do kojih može doći zbog neprimjerene funkcije nadbubrežne žlijezde. (8)

Kod pacijenata na sistemskoj terapiji kortikosteroidima koja traje kraće od 2 tjedna, kod onih koji primaju doze kortikosteroida ispod fizioloških te kod pacijenata na terapiji koja se provodi naizmjenično, dolazi do minimalne supresije osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Takvi pacijenti ne zahtijevaju profilaksu glukokortikoidima tijekom minimalno invazivnih i stresnih zahvata (3, 11). Kako bi se smanjila mogućnost adrenalne krize potrebno je da pacijent uzme standardnu terapijsku dozu najmanje 2 sata prije zahvata te da se zahvati provode ujutro i pod odgovarajućom analgezijom kako bi se umanjio stres i osjet boli (3).

Pacijenti koji se podvrgavaju invazivnim, umjereno stresnim te dugim zahvatima, a terapija traje dulje od 2 tjedna, trebaju profilaksu glukokortikoidima. Profilaktična doza odgovara dvostrukoj dnevnoj te se ona uzima dan prije zahvata, na dan zahvata te 2 dana nakon zahvata (3, 11).

Postoperativno smanjenje doze se provodi postupno nekoliko dana nakon zahvata u svrhu smanjenja mogućnosti pojave nuspojava te egzacerbacije bolesti zbog koje su pacijent na terapiji kortikosteroidima (3, 11).

Izrazito stresni zahvati zahtijevaju intravenoznu primjenu kortikosteroida. Smanjenje doze se provodi postupno do doze održavanja (11). Ovakvi zahvati u određenim slučajevima zahtijevaju hospitalizaciju pacijenata (3).

Ukoliko je potreban hitan stomatološki postupak, vrši se intravenozna administracija kortikosteroida u svrhu prevencije adrenalne krize. Alternative su intramuskularna i peroralna primjena, ali samo u situacijama kada postoji dovoljno vremena prije zahvata kako bi se osigurala dostatne količine kortikosteroida u plazmi, a samim time se smanjio postoperativni stres te potreba za smanjivanjem doze (11).

Ukoliko je pacijent primao minimalno 20 mg kortizola u vremenskom razdoblju od najmanje 2 tjedna unutar godine dana od zahvata, potrebna je premedikacija. Ona iznosi 60 mg kortizola dan prije te na dan zahvata. 40 mg kortizola se primjenjuje 2 dana nakon zahvata, a 20 mg kortizola se primjenjuje 6 dana postoperativno (3).

Ukoliko je pacijent prestao primjenjivati terapiju kortikosteroidima unatrag 2 godine, potrebna je laboratorijska procjena supresije hipotalamičko - hipofizno - adrenalne osi (11).

Adrenalna kriza, anafilaktički, septički te endotoksični šok zahtijevaju intravenoznu primjenu 100 – 200 mg hidrokortizona dok se kriza ne izbjegne, tj. smiri. Ukoliko administracija traje kraće od 48 sati, nema potrebe za postupnim smanjenjem doze (11).

Zahtjevnost zahvata i dugotrajna terapija visokim dozama kortikosteroida su indikacija za premedikaciju pacijenta. Preoperativne doze te način administracije kortikosteroida se određuju sukladno zahtjevnosti operativnog zahvata (12, 13).

Tablica 2. Preporučene preoperativne doze kortikosteroida za pacijente na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima

Preporučena preoperativna doza kortikosteroida za pacijente koji su u zadnja 3 mjeseca primali dnevnu dozu prednizolona ≥ 10 mg	
manja operacija (zahtjevna i dugotrajana alveotomija)	<ul style="list-style-type: none"> • hidrokortizon – 25 mg • deksametazon - 4 mg i.v./i.m. (postoperativno)
srednja operacija (obostrani sinus lift, velike augmentacije čeljusti)	<ul style="list-style-type: none"> • preoperativna administracija kortikosteroida → 25 mg hidrokortizona pri indukciji → 100 mg/dan hidrokortizona kroz 24 sata • deksametazon – 0.2 – 0.4 mg/kg i.v./i.m.
velika operacija (<i>commando</i> operacija i sl.)	<ul style="list-style-type: none"> • preoperativna administracija kortikosteroida → 25 mg hidrokortizona pri indukciji → 100 mg/dan hidrokortizona kroz 2 – 3 dana → nastaviti s uobičajenom peroralnom terapijom nakon povratka gastrointestinalne funkcije • deksametazon – 0.3 – 0.5 mg/kg i.m./i.v.

6.1.3. Terapija kortikosteroidima i antibiotici

Kod pacijenata na sistemskoj terapiji kortikosteroidima važno je imati na umu njihovo protuupalno i imunosupresivno djelovanje koje je povezano sa smanjenom otpornošću organizma na infekcije te otežanim cijeljenjem rana što zahtijeva aseptičan način rada prilikom zahvata, profilaksu antibioticima te provođenje kontrola nakon zahvata. Profilaksa je indicirana kod pacijenata s teškom sistemskom bolešću koja je liječena sistemskim kortikosteroidima, a pritom izlažu se opsežnim tj. invazivnim zahvatima u usnoj šupljini (3, 8).

6.1.4. Sistemska terapija oralnih bolesti kortikosteroidima

Sistemska terapija oralnih lezija je indicirana kada su simptomi izrazito teški i/ili lezije nisu lokalizirane samo na sluznici usne šupljine već i na drugim sluznicama i koži. Ona uključuje: peroralnu, intravenoznu, intramuskularnu ili subkutanu administraciju (11).

6.2. Lokalna terapija kortikosteroidima

U lokalne oblike terapije kortikosteroidima spadaju topikalna te intralezijaska primjena.

Terapija topikalnim kortikosteroidima je simptomatska, a ne kurativna. Cilj terapije je ublažiti simptome bolesti, smanjiti bol, reducirati veličinu lezija i omogućiti pacijentima normalnu konzumaciju hrane, govor i provođenje oralne higijene.

Najčešće korišteni topikalni kortikosteroidi su (14):

- klobetazol propionat: Izrazito potentan kortikosteroid koji se koristi u koncentracijama 0.025% - 0.05%. Primjenjuje se 2 do 3 puta dnevno kao vodena otopina ili u adhezivnom obliku, a koristi se za opsežne i bolne atrofične ili erozivne lezije sluznice.
- fluokinonid: Umjereno potentan kortikosteroid, primjenjuje se u koncentracijama 0.025% - 0.05%, 5 do 10 puta dnevno. Manje je potentan od klobetazol propionata.
- triamkinolon acetonid: Najčešće korišten topički kortikosteroid u terapiji lezija sluznice, umjereno potentan. Koristi se u koncentracijama 0.05% - 0.5%, 3 do 10 puta dnevno, za blage erozivne lezije.

Primjena topikalnih kortikosteroida u dentalnoj medicini može se klasificirati prema trajanju i indikacijama:

1. **Kratkotrajna primjena:** Traje od 2 do 6 dana i koristi se za patološke promjene oralne sluznice koje brzo cijele, kao što su nekomplikirani rekurentni aftozni stomatitis i ulceracije uzrokovane različitim preparatima.

Dugotrajna primjena: Preporučuje se za kronične ili rekurentne erozivne lezije, kao što su oralni lihen planus, pemfigoid i kompleksni oblici rekurentnog aftoznog stomatitisa. U ovoj terapiji kortikosteroidi se primjenjuju na dulje vrijeme kako bi se reducirala pojava rekurentnih lezija ili lezija koje teško cijele. Pacijenti trebaju biti informirani i educirani o načinu primjene, održavanju oralne higijene te mogućim nuspojavama. Samostalno ukidanje terapije bez liječničkog pristanka nije dopušteno.

2. **Kratkotrajna uporaba uz sistemske kortikosteroide:** Ovaj način primjene koristi se za bolesti s teškim simptomima. Sistemskim kortikosteroidima postiže se brza regresija bolesti, dok se topikalni kortikosteroidi koriste za kontrolu simptoma.
3. **Sistemska terapija kortikosteroidima:** Koristi se kada bolest zahvaća veliku površinu sluznice ili kože. Ovo uključuje bolesti poput pemfigusa vulgarisa te određene oblike pemfigoida.

Faktori koji određuju učinkovitost tretmana topikalnim kortikosteroidima uključuju:

- **potentnost lijeka:** Jači lijekovi obično pružaju bolje rezultate. Preporuka je da se koristi onaj kortikosteroid koji odgovara težini simptoma bolesti, uz najmanju moguću dozu i oblik koji smanjuje rizik od prekomjernog izlaganja sluznice.
- **esterifikacija kortizola:** Povećava penetraciju membrane sluznice i učinkovitost tretmana.
- **koncentracija lijeka:** Povećanje koncentracije do određene razine poboljšava učinkovitost, ali iznad određene granice nema dodatnih koristi.

- **duljina kontakta lijeka s lezijom (ovisi o obliku preparata):**

Adhezivni pripravci, kao što je Orabaza, bi se trebali koristiti kod manjih, izoliranih te lako dostupnih lezija čime se lakše kontrolira primijenjena količina djelatne tvari te duljina trajanja kontakta. Nanose se u malim količinama na površinu te se 20 minuta nakon ne smije konzumirati hrana niti piće. Mogu izazvati iritaciju ako se ne primjenjuju pažljivo.

Vodene otopine bi se trebale koristiti u terapiji dubokih lezija širokog promjera. One omogućuju bolju kontrolu vremena kontakta, ali postoji povećani rizik od sistemske resorpcije.

Gelovi se rijetko koriste zbog mogućih bolnih podražaja.

Generalne smjernice za primjenu topikalnih kortikosteroida uključuju:

- Postavljanje ispravne dijagnoze.
- Uzimanje detaljne medicinske anamneze kako bi se izbjegle kontraindikacije te moguće nuspojave.
- Izbor kortikosteroida srednje jakosti ili jakih kortikosteroida uz prelazak na slabije u svrhu smanjenja nuspojava.
- Davanje ispravnih uputa za upotrebu i edukacija pacijenata.
- Redovito praćenje stanja pacijenta i nadzor nad mogućim nuspojavama.
- Osiguranje pravilnog cijeljenja patoloških promjena.
- Poticanje kratkotrajne primjene kortikosteroida.

Uzroci neuspjeha terapije topikalnim kortikosteroidima uključuju: pogrešnu dijagnozu, krivo odabrani kortikosteroid te oblik preparata, duljinu primjene, nesuradljivost pacijenta te nuspojave (14).

Iako se topikalna primjena kortikosteroida općenito dobro podnosi, nuspojave mogu uključivati: kandidijazu, atrofiju sluznice, usporeno cijeljenje, osjećaj pečenja, hipogeuziju, sistemsku apsorpciju, manjak tolerancije i odgovora na terapiju te mučninu. Kandidijaza može biti uzrokovana kserostomijom, primjenom antibiotika, inhalatornim kortikosteroidima za astmu, protetskim nadomjescima ili pušačkim navikama. Najčešći oblik kandidijaze, koji se javlja kod pacijenata koji primjenjuju kortikosteroide u terapiji, je akutna pseudomembranozna kandidijaza. Kako bi se spriječio nastanak kandidijaze, važno je educirati pacijente o održavanju temeljite oralne higijene. Mučnina i otežano cijeljenje su rijetke nuspojave, dok manjak odgovora na terapiju može biti rezultat neispravne suradnje pacijenta, loših uputa, pogrešne dijagnoze ili neuklanjanja iritativnih čimbenika. Ako je dijagnoza netočna, potrebna je reevaluacija i eventualno upućivanje specijalistu. Sistemska apsorpcija može nastati uslijed primjene kortikosteroida na velikim površinama sluznice ili dugotrajne nekontrolirane primjene, a posebnu pažnju treba posvetiti pacijentima s dijagnozama poput dijabetesa, hipertenzije ili tuberkuloze. Atrofija sluznice može se pojaviti kod dugotrajne primjene, a kod pacijenata s bolestima koje uključuju atrofiju sluznice, primjena kortikosteroida može pogoršati stanje (15). Takve nuspojave se obično javljaju kod pacijenata s oralnim lihen planusom gdje atrofične lezije izgledaju gore nego na početku terapije, iako su obično bezbolne (14). Intralezijska primjena kortikosteroida može biti korisna za terapiju

određenih bolesti tkiva glave i vrata, poput orofacijalne granulomatoze ili Merkelsson–Rosenthalovog sindroma (8). Kortikosteroidi se primjenjuju u vodenim otopinama, pri čemu su triamkinolon acetamid i metilprednizolon acetat najčešće korišteni. Ova tehnika je učinkovita za liječenje teških i kroničnih lezija s malom sklonošću cijeljenju (15).

6.3. Endodoncija

Kortikosteroidi u endodonciji se mogu koristiti kao intrakanalni medikamenti te se mogu aplicirati intraligamentarno. Intrakanalno postavljanje kortikosteroida se koristi u svrhu smirivanja upale u periapikalnom području koja se javlja nakon endodontskog postupka. Time se smanjuje mogućnost resorpcije korijena usred upale što se naziva upalnom resorpcijom korijena. Najpoznatiji pripravak koji se koristi je Ledermix® (3, 16, 17). To je pripravak na bazi kortikosteroida i antibiotika (1% triamkinolon acetamid te 3.2% demeklociklin hidroklorid u polietilenskoj glikolnoj bazi). Uloga antibiotika u ovom sredstvu je da kompenzira moguće imunosupresivne efekte kortikosteroida. Iako je izrazito efektivan lijek, uzrokuje diskoloraciju zuba pogotovo kada je apliciran iznad caklinsko-cementnog spojišta te bi se iz tog razloga trebao postavljati ispod razine gingive (3, 16, 17). Intraligamentarna aplikacija kortikosteroida se koristi u vrhu smanjivanja boli nakon endodontskog zahvata (3, 16, 17).

6.4. Ortodoncija

Terapija kortikosteroidima tokom ortodontske terapije smanjuje raspon pomaka zuba te ga usporava. Ti događaji su posljedica utjecaja na proces remodelacije kosti tj. protuupalnog djelovanja kortikosteroida. Ovo ukazuje na potrebu poznavanja kompletne medicinske anamneze te povijesti bolesti u svrhu prepoznavanja mogućeg utjecaja prethodne ili aktualne terapije kortikosteroidima na ortodontsku terapiju (3, 17).

6.5. Oralna i maksilofacijalna kirurgija

Primjena kortikosteroida u oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji se bazira na njihovoj protuupalnoj i imunosupresivnoj ulozi u smirivanju postoperativnog oticanja, boli i trizmusa. Upala je prirodni odgovor organizma na ozljedu i smrt stanica te je poželjan odgovor operativnog zahvata. Obilježja upale su: crvenilo (rubor), toplina (calor), bol (dolor) te oteklina (tumor) na zahvaćenom području. Nakon ozljede tkiva otpuštaju se medijatori upale kao što su: histamin, bradikinin, serotonin te ostali spojevi u okolna područja. Ovi spojevi uzrokuju vazodilataciju te povećavaju dotok krvi u

zahvaćeno područje. Povećava se permeabilnost kapilara i venula, a leukociti infiltriraju ozlijeđeno područje te fagocitiraju mikroorganizme i tkivne ostatke. Upala je nužna za cijeljenje tkiva, ali prekomjerna upala uzrokuje bol, oticanje te trizmus (9, 18). Postoperativna bol te upala mogu izazvati dentalni strah i anksioznost te ju je iz tog razloga potrebno regulirati farmakoterapijom tj. nesteroidnim protuupalnim lijekovima, kortikosteroidima ili opijatima (18, 19). Kako bi se upala suprimirala, potrebno je administrirati egzogene glukokortikoide čija doza nadmašuje fiziološku (9). Mogu se koristiti u dentoalveolarnoj, ortognatnoj, onkološkoj i rekonstruktivnoj kirurgiji te u terapiji fraktura u području glave i vrata (16). U zdravih pojedinaca, najčešće se preporuča deksametazon u dozi od 6 mg 1 – 3 sata prije operativnog zahvata čime se osigurava adekvatna razina kortikosteroida u plazmi (11). Deksametazon je obilježen dugotrajnim djelovanjem (do 3 dana postoperativno) te ima minimalne učinke na proces cijeljenja rane, infekcije, adrenalnu supresiju te središnji živčani sustav (11). Topikalna primjena kortikosteroida prevenira moguće ulceracije i erozije na mjestima primjene retraktora (17). Bolji ishodi primjene kortikosteroida proizlaze iz njihove parenteralne i preoperativne primjene u usporedbi s oralnom i postoperativnom primjenom (19). Kod pacijenata koji su prethodno bili na dugotrajnoj terapiji kortikosteroidima, a doze su bile više od fiziološke, obavezna je premedikacija sukladna zahtjevnosti operativnog zahvata (vidi tablicu 1. i 2.) (12, 13).

6.6. Oralna medicina

Kortikosteroidi predstavljaju jednu od najvažniji terapijskih opcija u liječenju patoloških promjena koje zahvaćaju oralnu sluznicu.

6.6.1. Rekurentni aftozni stomatitis

Rekurentni aftozni stomatitis je bolest koji se klinički manifestira pojavom brojnih aftoznih ulceracija na području sluznice usne šupljine s izostankom drugih simptoma. Etiologija bolesti je nepoznata, ali se smatra da je povezana s: nedostatkom željeza, vitamina B₁₂ i folne kiseline, gastrointestinalnim bolestima, imunološkim poremećajima, stresom, traumom itd. Dijeli se prema veličini i brojnosti aftoznih ulceracija na: *aphtae minor* (manje od 1 cm te su prisutne na oralnoj sluznici 1 do 2 tjedna), *aphtae major* (veće od 1 cm te perzistiraju na sluznici mjesecima) te *aphtae herpetiformes* (veličine 1 do 2 mm, brojne). Liječenje se provodi ovisno o težini bolesti te se provodi kortikosteroidima ili njihovom kombinacijom s drugim lijekovima. Topikalna ili intralezijska aplikacija kortikosteroida je najčešći način primjene dok se sistemski kortikosteroidi

koriste u iznimnim situacijama kao što su nagla pojava promjena te teški simptomi pri čemu bolest ne odgovara na lokalnu primjenu lijeka (3, 8).

6.6.2. Behçetov sindrom

Behçetov sindrom je sistemska bolest nepoznate etiologije koja u podlozi ima vaskulitis. Manifestira se trijasom simptoma: oralnim, očnim i genitalnim lezijama. Oralne ulceracije nalikuju aftoznim ulceracijama te je iz tog razloga izrazito važno iz anamneze saznati postoje li lezije na drugim površinama. Liječenje se provodi ovisno o težini simptoma primjenom topikalnih ili sistemskih kortikosteroida. Sistemske terapije kortikosteroidima može biti priključena terapija drugim imunosupresivima (8).

6.6.3. Oralni lihen planus

Oralni lihen planus je kronična mukokutana upalna bolest nepoznate etiologije (8). Prema kliničkoj slici ga dijelimo na: papularni, retikularni (Wickhamove strije), plakozni, anularni, atrofični, bulozni, erozivni i ulcerozni. Liječenje se provodi ovisno o aktivnosti bolesti te njenoj težini. To znači da se u mirnoj fazi prati i kontrolira dok se u aktivnoj fazi apliciraju topikalni kortikosteroidi ili u težim slučajevima sistemski kortikosteroidi ili imunosupresivi iz drugih skupina lijekova (3, 8).

6.6.4. *Pemphigus vulgaris*

Pemphigus je autoimuna mukokutana vezikulobulozna bolest. Dijeli se na: *pemphigus vulgaris* (najčešći oblik), *pemphigus foliaceus*, *pemphigus vegetans*, *pemphigus erythematosa* i paraneoplastički pemphigus. Pemphigus karakterizira intraepitelno stvaranje vezikula i bula koje izlaganjem mehaničkim iritansima pucaju te za njima zaostaju erozije. U većine pacijenata oralne promijene se manifestiraju nekoliko mjeseci prije kožnih. Liječenje se provodi lokalnom i sistemskom aplikacijom kortikosteroida ovisno o težini bolesti te zahvaćenosti tkiva. Lokalna terapija je prihvatljiva kod zahvaćanja isključivo sluznice usne šupljine te umanjuje potrebu za sistemskom terapijom ukoliko su simptomi bolesti blagi. Provodi se otapanjem tablete prednizona u ustima ili premazivanjem erozije kortikosteroidnim mastima. Sistemska kortikosteroidna terapija se koristi kada su zahvaćene sluznica usne šupljine i/ili koža te su simptomi bolesti izraženiji. Terapija započinje visokim dozama kortikosteroida te se postupno smanjuje do najniže moguće doze uz pomoć koje se bolest može održavati pod kontrolom tj. doze održavanja, a pritom se nuspojave svode na minimum. Kao adjuvantna terapija se mogu koristiti drugi imunosupresivni

lijekovi te topikalni kortikosteroidi kojima se postiže remisija bolesti te smanjenje nuspojava dugotrajne terapije kortikosteroidima (3, 8).

6.6.5. Pemphigoid

Pemphigoid je kronična autoimuna mukokutana bolest te je nepoznate etiologije. Razlikujemo bulozni te cikatrizacijski ili ožiljkasti pemfigoid. Bolest je obilježena nastankom subepitelnih bula koje, za razliku od bula kod pemphigusa, ne pucaju na najmanje mehaničke podražaje, a kad dođe do pucanja, za njima ostaju erozije. U određenoj populaciji pacijenata je zahvaćena gingiva te se javlja deskvamativni gingivitis. Liječenje se provodi lokalnom ili sistemskom primjenom kortikosteroida što ovisi o težini bolesti te se sistemski oblik terapije može kombinirati s drugim imunosupresivnim lijekovima. Blagi oblici bolesti se liječe lokalnom terapijom te intralezijskom instalacijom kortikosteroida pri čemu se deskvamativni gingivitis liječi aplikacijom kortikosteroidnih masti. S obzirom na to da je velika površina sluznica izložena djelovanju kortikosteroida potrebno je pripaziti na mogućnost pojave kandidijaze i na mogućnost pojačane lokalne apsorpcije kortikosteroidne terapije (3, 8).

6.6.6. Erythema exudativum multiforme

Erythema exudativum multiforme je akutna upalna bolest kože i sluznica koja se svrstava u tip III alergijske reakcije (reakcija posredovana imunokompleksima) te uzrokuje niz različitih lezija. Najpoznatiji oblik lezija na koži su promjene nalik na metu (engl. *target-like lesions*) dok se u usnoj šupljini javljaju upala, vezikule, bule te erozije. Ove promjene se često popraćene općim simptomima. Bolest može biti idiopatska ili može nastati kao reakcija na lijekove te HSV (*Herpes simplex virus*). Terapija ovisi o uzroku te težini simptoma bolesti. Blagi oblici zahtijevaju simptomatsku terapiju i praćenje dok umjereni i teški oblici zahtijevaju terapiju sustavnim kortikosteroidima u kratkom razdoblju (8).

6.6.7. Sistemski eritemski lupus

Sistemski eritemski lupus je kronična autoimuna bolest koju karakterizira multisustavna zahvaćenost te opći simptomi. Oralne promjene uključuju: eritem, erozije, ulceracije te kruste na usnama. Terapija je individualizirana te može biti konzervativna te agresivna. Konzervativni pristup podrazumijeva primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, salicilata te antimalarika dok u agresivne metode liječenja spada primjena kortikosteroida te drugih imunosupresiva.

Kortikosteroidna terapija može biti lokalna ili sistemska (8).

6.6.8. Orofacijalna granulomatoza

Orofacijalna granulomatoza je heterogena skupina granulomatoznih promjena sluznice usne šupljine i lica te je nepoznate etiologije. Klinički se manifestira kroničnim, bezbolnim, progresivnim povećanjem usana, perioralnog područja, gingive i obrazne sluznice. Ova pojava se smatra imunološkim odgovorom na antigene iz npr. hrane, proizvoda za dentalnu higijenu itd. Dijagnoza se postavlja po isključenju bolesti kao što su: Chronova bolest, sarkoidoza, TBC, duboke gljivične infekcije itd. Liječenje se provodi lokalnom (intralezijska instalacija) ili sustavnom terapijom kortikosteroidima te regulacijom prehrane (prehrana bez cimeta i benzoata) (8).

Melkersson-Rosenthalov sindrom

Melkersson-Rosenthalov sindrom je bolest koja se manifestira pojavom trijasa simptoma, a to su: otekline usana i lica (orofacijalna granulomatoza), fisurirani jezik te paraliza n. facialis. Etiologija bolesti, dijagnostika i liječenje su isti kao i za orofacijalnu granulomatozu (8).

6.6.9. Oralna submukozna fibroza

Oralna submukozna fibroza je kronična bolest oralne sluznice i orofarinksa te je obilježena fibroelastičnim promjenama i upalom koje dovode do progresivne nemogućnosti otvaranja usta, gutanja i govora. Spada u potencijalno maligne oralne poremećaje s postotkom zloćudne preobrazbe 10 – 15 % te je povezana s konzumacijom betel-oraha (8). Primjena kortikosteroida u terapiji oralne submukozne fibroze se temelji na njihovom protuupalnom djelovanju odnosno sprječavanju fibroze tkiva inhibicijom proliferacije fibroblasta te odlaganja kolagena. Kortikosteroidi se mogu aplicirati lokalno te sistemski (8).

6.6.10. Bellova paraliza

Bellova paraliza se manifestira kao unilateralna pareza lica te je povezana s upalnom reakcijom koja zahvaća n. facialis, a u živcu se pronalazi virus Herpes simplex tip 1. Bolest započinje slabim bolovima u području uha koje slijedi paraliza mišića zahvaćene strane lica. Mimika te strane lica je onemogućena te oko ostaje otvoreno dok kut usana pada. Terapija se provodi sistemskim kortikosteroidima prvih nekoliko dana nakon pojave paralize (8).

6.6.11. Poslijeherpetička neuralgija

Poslijeherpetična neuralgija se javlja u obliku kronične neuropatske boli te je vezana za aktivaciju latentnog Varicella zoster virusa. Bol se javlja zbog ponavljajućih bolnih stimulansa koji potječu od zahvaćenog živca, a trajanje joj varira. Bol koja traje dulje od mjesec dana naziva se poslijeherpetičnom neuralgijom (8). Kortikosteroidi se koriste u terapiji akutne boli i upale te se time smanjuje učestalost neuralgije. Kako bi se smanjila incidencija postherpetične neuralgije provodi se sistemska terapija prednizolonom koji se daje u dozi od 40 mg kroz 3 tjedna te se postupno doza smanjuje. Postoji mogućnost kombinacije protuvirusnih lijekova i kortikosteroida, ali protuvirusni lijekovi ne utječu na trajanje neuralgije (6).

6.6.12. Temporomandibularni poremećaji

Temporomandibularni poremećaji su skupni naziv za niz stanja koja zahvaćaju: temporomandibularni zglob, žvačne mišiće te okolne strukture. Uzrok većine temporomandibularnih poremećaja nije poznat. Postoje različiti dijagnostički i klinički kriteriji za postavljanje točne dijagnoze temporomandibularnog poremećaja, a jedna od njih je IDK/TMP (*Istraživački dijagnostički kriteriji za temporomandibularne poremećaje*), Os 1. Ona se fokusira na simptome na specifičnom kliničkim mjestima: mišići (miofascijalna bol s/bez ograničenog otvaranja), zglobna pločica (pomak pločice s/bez redukcije uz/bez ograničenog otvaranja), kosti zgloba (artralgija, osteoartroza, osteoartritis). Terapija temporomandibularnih poremećaja uključuje: upute i izvođenje vježbi, fizikalnu terapiju, farmakoterapiju, selektivno ubrušavanje, protetsku, ortodontsku i kiruršku intervenciju. Farmakoterapija temporomandibularnih poremećaja uključuje primjenu nesteroidnih protuupalnih lijekova, mišićnih relaksansa, tricikličkih antidepresiva, botulinum toksina te kortikosteroida (8). Terapija kortikosteroidima ovisi o etiologiji, težini simptoma te načinu liječenja bolesti. Kortikosteroidi mogu umanjiti bol, oteklinu te disfunkciju (6). Horten (1953.) je prvi put koristio intraartikularnu metodu aplikacije kortikosteroida u liječenju temporomandibularnih poremećaja (16). Intraartikularna primjena kortikosteroida može smanjiti bol i oticanje, ali također može uzrokovati oštećenje fibroznog sloja, hrskavice i kosti (3, 6). Kod pacijenata s pomakom diska, kortikosteroidi se koriste u kombinaciji s anestheticima kako bi se poboljšalo otvaranje usta (16). Metilprednizolon u kombinaciji s lidokainom može smanjiti bol u trajanju od 4 do 6 tjedana (6).

Kortikosteroidi se kao lijekovi koriste u brojnim granama dentalne medicine u svrhu terapije brojnih patološki stanja koja zahvaćaju strukture usne šupljine te liječenju i prevenciji nuspojava zahvata.

Svojstva kortikosteroida zbog kojih se oni primarno koriste su protuupalno te imunosupresivno djelovanje. Kortikosteroidi su nespecifični imunosupresivi te iako su korisni u smirivanju simptoma bolesti, rjeđe su definitivno terapijsko rješenje. Trebalo bi ih se koristiti samo ako nijedna druga metoda liječenja nije bila uspješna pri čemu je važno procijeniti omjer pozitivnih i negativnih ishoda liječenja koji bi proizašli iz terapije prije samog početka. Primjena kortikosteroida je opravdana ukoliko je pravilno postavljena dijagnoza te ukoliko su doze strogo individualizirane u svrhu liječenja bolesti. Doze lijeka trebaju biti svedene na najmanju moguću djelotvornu razinu kako bi se što manje štetilo funkciji nadbubrežne žlijezde (3, 9, 11).

U endodonciji su kortikosteroidi naišli na svoju upotrebu u terapiji upale koja slijedi nakon endodontskog zahvata. Upala se može manifestirati u obliku boli, otekline te upalne resorpcije korijena. U svrhu terapije posljedica endodontskog zahvata kortikosteroidi se mogu aplicirati intrakanalno, intraligamentarno te lokalnom infiltracijom (16). Shamszadeh i suradnici (2018) su u preglednom radu te meta analizi analizirali 18 RCT - a (engl. *randomised controlled trial*) koji su koristili kortikosteroide u terapiji postoperativne boli u odraslih pacijenata. Rezultati istraživanja su dokazali značajno smanjenje boli pri čemu su tip lijeka, doza te način administracije utjecali na ishod terapije (20).

Kortikosteroidi se u ortodonciji ne koriste u terapijske svrhe, ali mogu utjecati na proces remodelacije kosti njenim usporavanjem. Iz tog razloga je važno biti na oprezu kod pacijenata koji su ili su bili na terapiji kortikosteroidima. Kalia i suradnici (2004) su dokazali da terapija kortikosteroidima (akutna i kronična) usporava remodelaciju kosti te da bi se sila koja se aplicira trebala smanjiti. Isti autori su preporučili ulazak u ortodontsku terapiju tek nakon završetka terapije kortikosteroidima (21).

U oralnoj i maksilofacijalnoj kirurgiji se kortikosteroidi koriste u svrhu smanjenja postoperativne boli, otekline te trizmusa. Herrera-Briones i suradnici (2012) su u preglednom radu analizirali postojeću literaturu u svrhu određivanja upotrebe kortikosteroida u terapiji postoperativne boli, otekline te trizmusa koja se javlja nakon operacije ekstrakcije trećeg molara (19). Zaključili su da primjena kortikosteroida ima pozitivan utjecaj na postoperativne komplikacije te da je parenteralna

metoda primjene superiorna u odnosu na ostale (19).

Jean i suradnici (2017) su u preglednom radu i meta analizi analizirali 8 RCT - a koji su proučavali rezultate utjecaja sistemske primjene kortikosteroida u ortognatnoj kirurgiji na rezultate kirurškog zahvata te ih uspoređivali s placebom i učinkom drugih supstanci. Rezultati analize pokazali su smanjenje postoperativnog edema kao posljedica uporabe kortikosteroida, ali i izostanak njihovog djelovanja na duljinu boravka u bolnici te rizik od intubacije. Nuspojave u proučavanim istraživanjima nisu bile pravilno bilježene. Zaključak navedenog rada je da upotreba sistemskih kortikosteroida u ortognatnoj kirurgiji nije podržana čvrstim dokazima te da je potrebno provesti dodatna istraživanja (22).

Kortikosteroidi se naširoko koriste u oralnoj medicini u simptomatskoj terapiji bolesti koje se manifestiraju u usnoj šupljini te okolnim strukturama. Te bolesti uključuju: rekurentni aftozni stomatitis, oralni lihen planus, pemphigus vulgaris, pemfigoid itd. Kortikosteroidi se mogu koristiti na lokalnoj i sistemskej razini što najviše ovisi o težini simptoma te je njihova upotreba dobro istražena. Temporomandibularni poremećaji predstavljaju skupinu poremećaja gdje se primjena kortikosteroida u terapiji uvelike proučava. Derwich i suradnici (2021) su u preglednom radu analizirali 16 radova u kojima se proučavao učinak različitih metoda liječenja artritisa temporomandibularnog zgloba uključujući i primjenu kortikosteroida. Isti autori su zaključili da intraartikularna injekcija kortikosteroida nakon artrocenteze ne uzorkuje smanjenje intenziteta boli dok samostalna primjena kortikosteroida nije učinkovitija od primjene drugih intraartikularnih metoda kontrole boli. Dokazano je da kortikosteroidi utječu na mehanizam djelovanja zglobne hrskavice te je iz tog razloga kontraindicirana uporaba kortikosteroida u terapiji artritisa temporomandibularnog zgloba dok se daljnjim istraživanjima ne dokaže suprotno (23). Kopp i suradnici (1985 i 1991) su proučavali djelovanje betametazona te metilprednizolona u terapiji boli temporomandibularnog zgloba te je dokazno ublažavanje boli u oba slučaja u razdoblju od 4 tjedna (24, 25). Saimee i suradnici (2011) su proučavali djelovanje kombinacije lokalnog anestetika i kortikosteroida u liječenju pacijenata s dislokacijom diska bez redukcije. Dokazano je da je ta kombinacija primijenjena injekcijskom tehnikom u temporomandibularni zglob djelotvorna te da omogućava lakše otvaranje usta (25).

Kortikosteroidi, koje proizvode nadbubrežne žlijezde, imaju ključnu ulogu u liječenju brojnih bolesti zbog svojih protuupalnih i imunosupresivnih svojstava. U medicini se koriste sintetički kortikosteroidi, osobito glukokortikoidi, za liječenje različitih stanja, uključujući bolesti usne šupljine i okolnih anatomskih područja. Međutim, njihova uporaba može izazvati ozbiljne sistemske i lokalne nuspojave. Zbog toga je važno pacijente educirati o potencijalnim rizicima te osigurati odgovarajuću stomatološku skrb kako bi se nuspojave smanjile, a kvaliteta života očuvala.

1. Mescher AL. *Junqueira Osnove histologije*. 16. izd. Zagreb: Naklada slap; 2023.
2. Linčir I. *Farmakologija za stomatologe*. 3. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2010.
3. Sambandam V, Neelakantan P. Steroids in Dentistry – A Review. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2013;22(2):240-5.
4. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija*. 13. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
5. Katzung BG. *Temeljna i klinička farmakologija*. 14. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2020.
6. Lata, Paul S, Devi NP, Gupta PK. Applications of corticosteroids in oral diseases: A review. *J Oral Med, Oral Surg, Oral Pathol, Oral Radiol*. 2021;7(1):10-5.
7. Nestler JE, McClanahan MA. Diabetes and adrenal disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1992;6(4):829-47.
8. Greebberg MS, Glick M. *Burketova Oralna medicina*. 10. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2006.
9. Gersema L, Baker K. Use of Corticosteroids in Oral Surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50(3):270-7.
10. Nils H.J, Arce Recatala C, Castano A, Ribas D, Flores-Fraile J. Efficacy/Safety of the Use of Glucocorticoids in Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent. J*. 2023;11(10):239.
11. Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. *J Am Dent Assoc*. 1982;105(3):476-81.
12. Chilkoti GT, Singh A, Mohta M, Saxena AK. Perioperative "stress dose" of corticosteroid: Pharmacological and clinical perspective. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2019;35(2):147-152.
13. Larsen MK, Kofod T, Christiansen AE, Starch-Jensen T. Different Dosages of Corticosteroid and Routes of Administration in Mandibular Third Molar Surgery: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res*. 2018;9(2):e1.
14. González-Moles MA. The use of topical corticoids in oral pathology. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(6):e827-31.
15. Savage NW, McCullough MJ. Topical corticosteroids in dental practice. *Aust Dent J*. 2005;50(4 Suppl 2):S40-4.
16. Al-Kaf AG. Corticosteroids [Internet]. InTech, London (GB): Ngeow WC, Lim D, Ahmad N; 2018. - 66 Years of Corticosteroids in Dentistry: And We Are Still at a Cross Road? [cited 2024 September 1st]. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.71540>
17. Bhanot R, Mago J. Corticosteroids in dentistry. *Indian J Dent Sci*. 2016;8:252-4.
18. Bodnar J. Corticosteroids and Oral Surgery. *Anesth Prog*. 2001;48(4):130-2.

19. Shamzadeh S, Shirvani A, Eghbal MJ, Asgary S. Efficacy of Corticosteroids on Postoperative Endodontic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Endod.* 2018;44(7):1057-65.
20. Kalia S, Melsen B, Verna C. Tissue reaction to orthodontic tooth movement in acute and chronic corticosteroid treatment. *Orthod Craniofac Res.* 2004;7(1):26-34.
21. Jean S, Dionne PL, Bouchard C, Giasson L, Turgeon AF. Perioperative Systemic Corticosteroids in Orthognathic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2638-49.
22. Derwich M, Mitus-Kenig M, Pawlowska E. Mechanisms of Action and Efficacy of Hyaluronic Acid, Corticosteroids and Platelet-Rich Plasma in the Treatment of Temporomandibular Joint Osteoarthritis—A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7405.
23. Kopp S, Wenneberg B, Haraldson T, Carlsson GE. The short-term effect of intra-articular injections of sodium hyaluronate and corticosteroid on temporomandibular joint pain and dysfunction. *J Oral Maxillofac Surg.* 1985;43(6):429-35.
24. Kopp S, Akerman S, Nilner M. Short-term effects of intra-articular sodium hyaluronate, glucocorticoid, and saline injections on rheumatoid arthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomandib Disord.* 1991;5(4):231-8.
25. Samiee A, Sabzerou D, Edalatpajouh F, Clark GT, Ram S. Temporomandibular joint injection with corticosteroid and local anesthetic for limited mouth opening. *J Oral Sci.* 2011;53(3):321-5.

Franka Popović rođena je 20. srpnja 1999. godine u Šibeniku. Pohađala je Osnovnu školu Jurja Šižgorića 2006. – 2014. godine. Završila je jezični smjer Gimnazije Antuna Vrančića u Šibeniku 2018. godine te je iste godine upisala Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija je bila demonstrator na Zavodu za fiksnu protetiku te je aktivno sudjelovala u studentskim sekcijama (sekcija za oralnu kirurgiju, dječju dentalnu medicinu, dentalnu traumatologiju te restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju) i projektima. Ulogu voditelja radionica je obnašala na: 5., 6. i 7. Simpoziju studenta dentalne medicine te na Danu dentalne traumatologije. Dobitnica je Rektorove nagrade za društveno koristan rad u akademskoj i široj zajednici za organizaciju Dana dentalne traumatologije za ak. god. 2021./22. Tijekom studija asistira u ordinacijama dentalne medicine u Zagrebu i Šibeniku.