

# Utjecaj antibiotske terapije tijekom trudnoće na sluznicu usne šupljine

---

**Brlet, Stela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*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:127:295676>

*Rights / Prava:* [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Stela Brlet

**UTJECAJ ANTIBIOTSKE TERAPIJE  
TIJEKOM TRUDNOĆE NA SLUZNICU USNE  
ŠUPLJINE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Katedri za ginekologiju s opstetricijom KBC-a Sestre Milosrdnice, Stomatološkoga fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, pročelnik Katedre za ginekologiju s opstetricijom, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

Lektor hrvatskoga jezika: Marija Trdić Ćuk, prof. hrvatskog jezika i književnosti i povijesti umjetnosti

Lektor engleskoga jezika: Zvezdana Tešić, prof. engleskog i njemačkog jezika i književnosti

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskoga rada:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 39 stranica

2 tablice

4 slike

CD

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem svom mentoru, izv. prof. dr. sc. Krunoslavu Kuni na strpljenju, uputama i korisnim savjetima tijekom izrade ovoga rada.

Hvala mojim prijateljima i kolegama koji su znali cijeniti moje vrijeme za učenje, ali i proslaviti svaki polozeni ispit.

Hvala Marku na pozitivnoj energiji i optimizmu bez kojih bi moje studiranje bilo puno teže.

Posebno hvala mojim roditeljima i obitelji koji su bili uz mene u mislima, prolazili sa mnom svaki ispit i vjerovali u mene u trenucima kada ni sama nisam.

Hvala vam na svemu!

# UTJECAJ ANTIBIOTSKE TERAPIJE TIJEKOM TRUDNOĆE NA SLUZNICU USNE ŠUPLJINE

## Sažetak

Tijekom 40 tjedana, koliko traje trudnoća, u organizmu majke događaju se raznolike fiziološke promjene ne bi li se prilagodio novonastaloj situaciji. Mijenjaju se svi organski sustavi, ali promjene su privremene, odnosno prolaze nakon poroda. Kao posljedica lokalnih i sistemskih faktora, u trudnoći se mijenja i sluznica usne šupljine te stanje zuba. Dolazi do povećane pojavnosti gingivitisa i parodontitisa, a erozije i zubni karijes češći su nego u žena koje nisu trudne. Tijekom trudnoće nije neuobičajena pojava infekcija, čak mogu biti češće zbog suprimiranoga imunološkog sustava u jednom dijelu trudnoće. Najčešće su to infekcije urogenitalnoga sustava, a od nama bližih odontogena upala. Trudnoća nije stanje u kojem treba izbjegavati liječenje infekcija, već ih treba liječiti oprezno, dobro odabranim lijekovima i individualiziranim pristupom svakoj pacijentici. Bakterijske se infekcije liječe antibioticima, ali pri antibiotskoj terapiji u trudnoći treba biti oprezan jer antibiotici lako difundiraju kroz placentarnu barijeru i ulaze u fetalni krvotok. Zbog toga je Agencija za hranu i lijekove Sjedinjenih Američkih Država (FDA) uvela klasifikaciju lijekova prema riziku za trudnicu i plod. Antibiotici su uglavnom sigurna skupina lijekova, ali postoje neki kojima treba posvetiti pažnju i oprez pri korištenju. Ako rizični lijek prijeđe u fetalni krvotok, ovisno o periodu trudnoće u kojem se to dogodilo, može utjecati na razvoj organa koji se tada razvijaju. Osim na dijete, antibiotici mogu negativno djelovati i na majčin organizam. Najčešće se nuspojave javljaju na probavnom sustavu i u obliku gljivičnih infekcija, a ako dođe do reakcije preosjetljivosti na penicilin ili cefalosporine, moguća je i pojava anafilaktičkoga šoka. Na oralnoj mukozi također se mogu javiti različite promjene kao reakcija na antibiotsku terapiju. Ovisno o skupini antibiotika, mogu se javiti kandidijaza, vezikulobulozne bolesti, stomatitis, edemi usnica i jezika, disgeuzija i promjena boje zuba.

**Ključne riječi:** trudnoća, infekcije, antibiotici, oralna mukoza

# **THE EFFECTS OF ANTIBIOTIC THERAPY DURING PREGNANCY ON THE ORAL MUCOSA**

## **Summary**

Throughout the 40 weeks of pregnancy a variety of physiological changes occur in the mother's organism to accommodate to the new situation. The changes take place in all organ systems, but they are of temporary nature, i.e. they vanish after the birth. Due to the local and systemic factors the oral mucosa and overall dental condition also change during pregnancy. There is an increased incidence of gingivitis and periodontitis, erosion and dental cavities are also more common than in non-pregnant women. The occurrence of infections is not uncommon during pregnancy, infections can even occur at a more frequent rate as a result of a suppressed immune system in one part of the pregnancy. The most common among them are the infections of the urogenital system, but odontogenic inflammation can also occur. Pregnancy is not a condition in which infection treatment should be avoided; on the contrary, it should be given but cautiously by way of choosing medication properly and administering an individualised treatment to each patient. Bacterial infections should be treated with antibiotics, but the antibiotic therapies in pregnancy must be prescribed with utmost care since antibiotics easily diffuse through the placental barrier and enter the foetal bloodstream. Due to this fact, the Food and Drug Administration of the United States of America (FDA) introduced the classification of drugs on the basis of the risk they pose on a child-bearing woman and foetus. Antibiotics are generally a safe group of medicines, but there are some that need to be used with caution and care. If a risky drug enters the foetal bloodstream, it may affect the developing organ depending on the time of pregnancy in which it is administered. Apart from affecting the baby and its organism, antibiotics can also affect the mother's body. The most common side effects occur in the digestive system and in the form of fungal infections. In cases of hypersensitivity reactions to penicillin or cephalosporins an anaphylactic shock may also occur. Various changes may also occur on the oral mucosa in response to an antibiotic therapy. Depending on the antibiotic group, candidiasis, vesicular disease, stomatitis, lip and tongue oedema, dysgeusia and discoloration of the teeth may occur.

**Keywords:** pregnancy; infection; antibiotics; oral mucosa

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI.....	3
2.1. Kardiovaskularni sustav.....	4
2.2. Bubrezi i bubrežna funkcija.....	5
2.3. Respiratorni sustav.....	5
2.4. Gastrointestinalni sustav.....	6
2.5. Hematološki status .....	6
2.6. Hormonske promjene.....	7
2.7. Sluznica usne šupljine i zdravlje zuba .....	8
3. IMUNOLOŠKI SUSTAV U TRUDNICE,    NAJČEŠĆE    INFEKCIJE    U TRUDNOĆI.....	9
3.1. Imunološki sustav tijekom trudnoće.....	10
3.2. Najčešće infekcije u trudnoći .....	11
4. ODONTOGENA UPALA U TRUDNOĆI.....	13
5. LIJEČENJE BAKTERIJSKE UPALE I PRIMJENA ANTIBIOTIKA TIJEKOM TRUDNOĆE.....	16
5.1. Farmakokinetika lijekova u trudnoći.....	17
5.2. Prijenos lijekova kroz posteljicu.....	17
5.3. Skupine antibiotika i njihova upotreba u trudnoći.....	19
5.3.1. Inhibitori sinteze stanične stijenke.....	19
5.3.2. Inhibitori sinteze proteina.....	20
5.3.3. Inhibitori sinteze nukleinskih kiselina.....	21
5.3.4. Inhibitori bakterijskoga metabolizma .....	22
6. NEŽELJENI UČINCI ANTIBIOTSKE TERAPIJE .....	23
6.1. Neželjeni učinci antibiotske terapije na organizam.....	24

6.2. Neželjeni učinci antibiotske terapije na sluznicu usne šupljine.....	25
7. RASPRAVA .....	29
8. ZAKLJUČAK.....	32
9. LITERATURA.....	34
10. ŽIVOTOPIS.....	38



## **Popis skraćenica**

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

EEM – Erythema Exudativum Multiforme

FDA – Food and Drug Administration of United States of America

GERB – gastroezofagealni refluks

HCG – humani korionski gonadotropin

MRSA – meticilin rezistentan Staphylococcus aureus

MVS – minutni volumen srca

SŽS – središnji živčani sustav

TSH – tireoidni stimulirajući hormon

UV – udarni volumen

## **1. UVOD**

Trudnoća je posebno stanje u životu svake žene, kojim prolazi jednom ili više puta. Zbog različitih fizioloških, anatomskih i hormonskih promjena koje se događaju tijekom 40 tjedana, trudnoća se često naziva „drugim stanjem“. Te promjene utječu na cijeli organizam, pa tako i na sluznicu usne šupljine. Javljaju se već u prvom tromjesečju, a utječu na sve organske sustave (1, 2). Uglavnom su hormonski uzrokovane, ali mogu nastati i zbog rasta fetusa, odnosno embrija. Promjene su reverzibilne i prolaze tijekom perioda babinja koje traje od 6 tjedana do nekoliko mjeseci nakon poroda (1, 2).

Za vrijeme trudnoće nisu neuobičajene različite infekcije, od onih najčešćih, urogenitalnih, pa do nama bližih, odontogenih upala. Zbog čestih infekcija u trudnica, doktori medicine i stomatologije moraju biti upoznati s protokolom liječenja i doziranjem lijekova u trudnoći. Učinak medikamentozne terapije na plod ili novorođenče ovisi o vrsti lijeka, njegovoj količini, duljini terapije te tromjesečju trudnoće u kojem je lijek propisan trudnici (3). Prilikom propisivanja terapije, moramo biti svjesni da ćemo utjecati na dva organizma, ali želimo izliječiti majku bez negativnoga utjecaja na dijete. Iako je malen broj lijekova čija je primjena u trudnoći kontraindicirana zbog dokazanih štetnih utjecaja na majku i dijete, općenito postoji veliki strah od primjene lijekova u trudnoći, što kao problem donosi nedovoljno ili neadekvatno, ili pak pretjerano propisivanje lijekova (4).

Kod upala bakterijskoga podrijetla koristimo se antibioticima kao lijekovima izbora (3). Trudnice ne smiju uzimati sve antibiotike, osobito ne u prvom tromjesečju. Treba uzeti u obzir da promjene u organizmu trudnice utječu na farmakokinetiku lijekova, a lijekovi koji mogu proći placentarnu barijeru ne djeluju samo na majku, već i na dijete (1 – 3). Osim na organizam majke i djeteta, upotreba antibiotika može utjecati na sluznicu usne šupljine. Imunološki sustav trudnice je u jednom periodu trudnoće suprimiran što znači da je pojava infekcija češća i liječenje antibioticima neizbježno. Stoga se u ovom radu navodi pregled antibiotika koji se koriste tijekom trudnoće i njihov utjecaj na sluznicu usne šupljine.

Trudnoća ne bi smjela predstavljati stanje u kojem se bolesti ne trebaju liječiti, već ih treba liječiti odgovarajućim lijekom uz maksimalan oprez. Za ispravno i sigurno liječenje trudnica važno je poznavati česte bolesti koje se javljaju tijekom trudnoće, lijekove koji se koriste, kada ih se smije koristiti i u kojim dozama (4).

## **2. FIZIOLOŠKE PROMJENE U TRUDNOĆI**

Trudnoća je normalan fiziološki proces koji traje deset lunarnih mjeseci ili devet kalendarskih mjeseci, odnosno 40 tjedana ili 280 dana. Dijeli se na prvo tromjesečje (od 1. do 12. tjedna), drugo tromjesečje (od 13. do 24. tjedna) i treće tromjesečje (od 25. tjedna do poroda) (1).

Trudnoća nastaje usađivanjem oplodene jajne stanice u endometrij maternice. 14 dana nakon začeća i prije implantacije, traje stadij blastogeneze, kada vrijedi pravilo "sve ili ništa". Od implantacije do 8. tjedna trudnoće traje embrionalna faza, tijekom koje se odvijaju embriogeneza, morfogeneza i organogeneza. Tada dolazi do diferencijacije tkiva i formiranja organa, a embrij je najosjetljiviji na vanjske nokse. Tijekom 9. tjedna započinje fetalna faza rasta koja traje do poroda. To je razdoblje kada su organi već formirani te započinje intenzivni rast (povećanje dužine i težine) i sazrijevanje fetusa (poprimanje morfoloških karakteristika) (1, 2)

Tijekom trudnoće ne dolazi samo do promjena kod djeteta, već se mijenja cijeli organizam majke kako bi se prilagodio novonastaloj situaciji. Do promjena dolazi u svim organskim sustavima, a one su uglavnom reverzibilne.

## **2.1. Kardiovaskularni sustav**

Promjene u kardiovaskularnom sustavu u trudnoći započinju u ranim tjednima trudnoće, tako da je do osmoga tjedna trudnoće srčani minutni volumen (MVS) povećan za 20 %. Do toga primarno dolazi zbog povećanja periferne vazodilatacije koja dovodi do smanjenja vaskularnog otpora za 25 – 30 %. Kako bi se to kompenziralo, povećava se udarni volumen (UV) za 40 % tijekom trudnoće (1, 5, 6). To se uglavnom postiže povećanjem MVS-a, a manjim dijelom povećanjem brzine otkucaja srca. Pretpostavlja se da do ovih promjena dolazi zbog promjena u krvnoj opskrbi maternice, ali i zbog potreba kože (termoregulacija) i bubrega (izlučivanje otpadnih tvari fetusa). Takav razvoj događaja dovodi do ubrzanja pulsa s normalnih 70 na trudničkih 90 otkucaja u minuti. Maksimalni MVS javlja se od 20. do 28. tjedna trudnoće. Povećanje pulsa prati i povećanje UV-a te veća potrošnja O<sub>2</sub>, što često rezultira naglašenim srčanim tonovima i mogućim funkcionalnim srčanim šumovima u obliku prijevremenih atrijskih i ventrikularnih udaraca. Takvi se nalazi ne smiju pogrešno dijagnosticirati jer nestaju ubrzo nakon trudnoće i ne zahtijevaju antibiotsku terapiju. Prema kraju trudnoće UV se smanjuje, ali otkucaji srca ostaju povećani, tako da MVS ostaje očuvan. Krvni tlak može se u trudnica manifestirati kao kronična hipertenzija – prisutna od prije trudnoće ili se pojavi prije

20. tjedna trudnoće; gestacijska hipertenzija – pojavljuje se nakon 24. tjedna trudnoće; hipotenzija – karakteristična za treće tromjesečje (1).

Preeklampsija je stanje vezano za gestacijsku hipertenziju, a ovisno o stupnju može biti manje ili više opasno za trudnicu i dijete. Osim hipertenzije, u EPH gestozi prisutna je pojava bjelančevina u urinu, te nakupljanje vode u tkivima, odnosno edem. Nije određen točan uzrok nastanka preeklampsije, ali povezuje se s ishemijom posteljice (1, 7).

## **2.2. Bubrezi i bubrežna funkcija**

Funkcija bubrega razlikuje se u trudnoći i izvan nje. Promjene su najizraženije tijekom drugoga tromjesečja, a prate promjene u funkciji srca. Generalizirani porast volumena krvi dovodi do povećane glomerularne filtracije, i to za 50 %, koja rezultira sniženjem razine ureje, kreatinina, urične kiseline, ali i povećanom ekskrecijom lijekova iz krvi urinom (1, 8). Ove promjene treba uzeti u obzir kod primjene lijekova čija farmakokinetika ovisi o bubrežnom izlučivanju te se preporučuje povećati primijenjenu dozu jer u suprotnom neće imati terapijski učinak. Povećani bubrežni protok krvi uzrokuje povećanje bubrega za 1 – 1,5 cm, te dilataciju uretera, bubrežnih zdjelica i kaliksa, što u 80 % žena uzrokuje fiziološku hidronefrozu. Zadržavanje mokraće u sabirnom sustavu može biti predisponirajući faktor za asimptomatsku bakteriuriju i pijelonefritis (9). Također, trudnice imaju povećanu potrebu za mokrenjem zbog mehaničkoga pritiska rastućeg ploda na mokraćni mjehur.

## **2.3. Respiratorni sustav**

Promjene respiratornoga sustava u trudnica posljedica su veličine rastućega djeteta i povećanih potreba za kisikom. Kako plod raste, tako dolazi do izdizanja dijafragme za 3 – 4 cm, što uzrokuje smanjenje funkcionalnoga kapaciteta pluća i povećanje intratorakalnoga tlaka. Funkcionalni rezidualni kapacitet smanjen je za 15 – 20 % zbog čega disanje postaje više dijafragmalno nego kostalno (1, 6). Tijekom trudnoće povišene razine progesterona uzrokuju hiperventilaciju. Pojavljuje se u prvom tromjesečju i pojačava se prema kraju trudnoće. Jaka hiperventilacija može uzrokovati respiratornu alkalozu. Trudnici se može pomoći tako da udiše i izdiše u papirnatu vrećicu kako bi udahnula što više ugljikovog dioksida i vratila pH u

normalne vrijednosti. Povišene razine estrogena u drugom tromjesečju inhibiraju acetilkolinesterazu, što dovodi do vazodilatacije krvnih žila.

Posljedično dolazi do pojačane aktivnosti mukoznih žlijezda, povećane sekrecije iz nosa, epistakse i blokade dišnih puteva. Zbog toga trudnice imaju predispoziciju za razvoj infekcija gornjega dišnog sustava (1, 6)

## 2.4. Gastrointestinalni sustav

Za vrijeme trudnoće najčešće su smetnje u gastrointestinalnom sustavu mučnina, povraćanje i gastroezofagealni refluks. Nastaju zbog mehaničkih (rast djeteta) i hormonskih (povećane razine estrogena i progesterona) promjena. Mučnina i povraćanje (*hyperemesis gravidarum*) pogađaju 80 % trudnica, započinju početkom 3. tjedna trudnoće, a najizraženiji su krajem prvog tromjesečja. Kod otprilike 20 % trudnica perzistiraju cijelo vrijeme trudnoće. Mučninu i povraćanje uzrokuju povišene razine progesterona i estrogena (10).

Gastroezofagealni refluks (GERB) javlja se u 40 – 85 % trudnica. Pojavljuje se kao posljedica mehaničkoga pritiska nastaloga rastom ploda, koji uzrokuje povećanje intragastričnoga tlaka. Simptomi GERB-a su raznoliki; najčešće se javljaju žgaravica, regurgitacija, odinofagija i bol u prsima, a posljedično se mogu javiti erozije na tvrdom zubnom tkivu (10).

## 2.5. Hematološki status

Hematološke promjene koje se javljaju u trudnoći su stanje fiziološke hipokromne anemije, hiperkoagulabilnost i leukocitoza.

Fiziološka hipokromna anemija nastaje zbog konstantnoga porasta volumena plazme koji se zbiva tijekom trudnoće te posljedično dovodi do rasta ukupne količine krvi za 40 % i porasta srčanoga minutnog volumena od 30 do 50 %. Zbog toga dolazi do pada vrijednosti broja eritrocita, hematokrita i hemoglobina (1). Dolazi i do smanjene koncentracije serumskoga željeza i postotka zasićenosti ukupnoga kapaciteta željeza, ali zbog potreba fetusa za rastom i razvojem. (1)

Leukocitozu uzrokuju porast katekolamina i kortizola tijekom trudnoće. Povećane se vrijednosti javljaju oko 6. tjedna trudnoće, a svoj maksimum dosežu pri porodu. Javljaju se i

veće vrijednosti neutrofila, kao odgovor na pojačano lučenje estrogena u trudnoći. Važno je uzeti u obzir ove vrijednosti (veće od  $15 \times 10^9/L$  za leukocite, odnosno pomak veći od 12 % za neutrofile) pri očitavanju krvne slike jer mogu upućivati na prisutnost infekcije (1, 11).

Hiperkoagulabilnost je uzrokovana povećanim vrijednostima faktora zgrušavanja (faktora VII, VIII, IX, X), fibrinogena, alkalne fosfataze te serumskih proteina i lipida. (1, 12)

Kod trudnica je potreban povećani oprez jer se uz oticanje nogu kod njih može javiti duboka venska tromboza. Trudnice su izloženije pet puta većem riziku od tromboembolije nego žene koje nisu trudne.

## 2.6. Hormonske promjene

Oko petoga tjedna trudnoće placenta počinje lučiti humani korionski gonadotropin (HCG) koji održava razine estrogena i progesterona na visokim razinama (7). Ti spolni hormoni djeluju na žlijezde s unutarnjim izlučivanjem, pa dolazi do nekih promjena u njihovom radu.

Oko 45 % trudnica ne proizvodi dovoljne količine inzulina koje bi prevladale antagonističko djelovanje estrogena i progesterona, pa se kao rezultat može razviti gestacijski dijabetes. U žena koje imaju pozitivnu obiteljsku anamnezu za dijabetes *mellitus* tipa II, te pate od pretilosti, veća je šansa za razvoj gestacijskog dijabetesa. On je opasan ako se ne kontrolira, osobito tijekom prvoga tromjesečja, jer može dovesti do ozbiljnih kongenitalnih anomalija (fetalna makrosomija, smrtnost, respiratorni distres, hipoglikemija, hiperbilirubinemija, policitemija, hiperviskoznost), te preeklampsije kod majke (1).

Osim HCG-a, placenta stvara i hormon nalik na tireoidni stimulirajući hormon (TSH). Njegovo djelovanje uzrokuje blagu hipertrofiju i hiperplaziju štitne žlijezde, a posljedično tome nastaju simptomi slični hipotireozu (tahikardija, palpitacije, pojačano znojenje, emocionalna nestabilnost). Prava hipotireoza javlja se samo u 0.08 % slučajeva (1).

## 2.7. Sluznica usne šupljine i zdravlje zubi



Trudnoća je vrijeme u kojemu se kao posljedica lokalnih i sistemskih faktora javljaju promjene na sluznici usne šupljine i zubima.

Gingiva posjeduje receptore za estrogen i progesteron, tako da njihove povišene vrijednosti tijekom trudnoće u kombinaciji s promjenama oralne flore i imunološkoga odgovora, uzrokuju povećanu osjetljivost gingive na plak. Trudnički gingivitis najčešća je oralna bolest tijekom trudnoće, a nakon poroda nestaje. Trudnoća nije uzrok nastanku gingivitisa, pa će tako trudnički gingivitis nastati samo kod žena koje se nedovoljno pridržavaju oralne higijene. Parodontitis je bolest u kojoj uz utjecaj oralne higijene, ulogu imaju i poremećeni mehanizmi obrane, te nasljedna predispozicija. Značajna su istraživanja koja govore u prilog tome da se parodontitis povezuje s povećanim rizikom za prijevremeni porod i smanjenu porođajnu težinu djeteta, ali neka i opovrgavaju tu tezu (10). Tijekom cijele trudnoće može se provoditi parodontološka terapija, pa se uz održavanje oralne higijene to i preporučuje.

Trudnički epulis (*epulis gravidarum*) ponekad se pojavljuje tijekom trudnoće. Najčešće se pojavljuje krajem prvoga trimestra, iako se može pojaviti u bilo kojem razdoblju trudnoće. Budući da nakon poroda regredira, povezuje se s hormonskim utjecajem na oralnu mukozu. To je fibrogranulomatozna tvorba na peteljci, građena od vaskulariziranoga vezivnog tkiva, koja se, ako ne regredira spontano, uklanja kirurški nakon poroda (10, 13).

Povećana učestalost karijesa u trudnoći povezana je s hormonalnim promjenama u trudnoći, smanjenim pH usne šupljine, češćom konzumacijom slatkih proizvoda te oralnim disanjem zbog edema nazofarinksa. Svemu tome pogoduje i smanjeno vrijeme posvećeno oralnoj higijeni (10).

Dentalna erozija trajan je gubitak tvrdoga zubnog tkiva kemijskim procesima izlaganja kiselinama ili kelatorima, pri čemu u taj proces nisu uključene bakterije (10, 14). Do gubitka tvrdoga caklinskog tkiva dolazi zbog snižavanja pH u ustima. U trudnoći do toga dolazi pri povraćanju tijekom rane trudnoće i gastroezofagealnog refluksa tijekom kasne.

Erozije se javljaju na palatinalnim i okluzalnim površinama stražnjih zuba, te incizalnim bridovima i oralnim ploham prednjih zuba. Kako bi se neutralizirao kiseli sadržaj i izbjegla pojava erozija, važno je pacijenticu savjetovati o oralnohigijenskim i prehrambenim navikama, te prilagođavati postojeće po potrebi.

**3. IMUNOLOŠKI SUSTAV U TRUDNICE, NAJČEŠĆE INFEKCIJE  
TIJEKOM TRUDNOĆE**

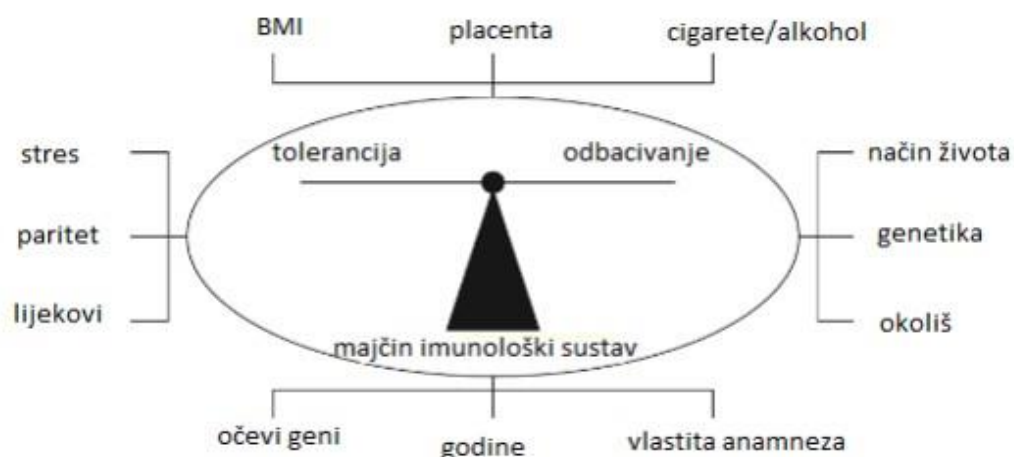
Iako je trudnoća fiziološko i zdravo stanje koje žena prolazi u određenom periodu života, tijekom trudnoće žene postaju sklonije određenim infekcijama, a njihovi simptomi mogu biti izraženiji nego u žena koje nisu trudne (15, 16).

Infekcije u trudnoći jedan su od češćih problema ginekološke prakse (15, 16). Njihova je osobitost što ugrožavaju dva organizma, majku i dijete. Neke od infekcija predstavljaju rizik samo za majku, dok se neke mogu prenijeti na dijete tijekom trudnoće preko placente, ili tijekom poroda. U takvim situacijama i zdravlje djeteta postaje ugroženo. Uz to što infekcije mogu dovesti do preuranjenoga poroda, pobačaja ili urođenih mana kod djeteta, mogu ozbiljno naštetiti i trudnici. Problem nije samo u tome, nego i u lijekovima koji se propisuju ne bi li se izliječile infekcije. Neki od njih uzrokuju nuspojave koje mogu naštetiti majci, a pogotovo djetetu (2, 15). U trudnoći postoji pojačana sklonost infekcijama zbog imunoloških i hormonskih promjena koje se događaju u organizmu trudnice.

### **3.1. Imunološki sustav tijekom trudnoće**

Proces trudnoće započinje implantacijom embrija i stvaranjem posteljice ili placente koja će imati mnogobrojne uloge – od hranidbene, zaštitne i ekskrecijske, do respiratorne i endokrine uloge (18, 19). U ovom slučaju embrij/fetus možemo usporediti s organom koji je potrebno transplantirati i vidjeti hoće li biti odbijen od primatelja, a to je majka (18). Prilikom implantacije, stanice embrija vrše aktivnu invaziju na stijenku maternice, što pokreće kaskadu upalnih reakcija. Upalno stanje dominira prvih 12 tjedana trudnoće, dok sljedećih 15 tjedana vlada protuupalno stanje i imunološki je sustav majke suprimiran kako bi napredovao rast i razvoj fetusa. Neposredno prije termina poroda u organizmu majke javlja se upalno stanje, bez kojega porod ne može početi (17).

Imunološki je sustav majke za vrijeme trudnoće cijelo vrijeme aktivan i brani organizam, ne odbacuje fetus, iako tijekom nekih određenih uvjeta, primjerice ako dođe do infekcije, može uzrokovati oštećenje fetusa ili čak njegovu smrt. Imunološki sustav majke stalno održava ravnotežu između tolerancije i odbacivanja fetusa, a na tu ravnotežu, osim očevih gena i vlastite anamneze, utječu mnogi čimbenici među kojima su i način života majke, godine ili stres (18, 20).



Slika 1.: Ravnoteža majčinskoga imunološkog sustava između tolerancije i odbacivanja fetusa – brojni faktori koji utječu na taj balans. Preuzeto s (20).

Budući da je u nekim fazama trudnoće imunološki sustav majke oslabljen, odnosno suprimiran, povećava se mogućnost za oboljenjem od različitih infekcija. Većina njih neće biti štetna za plod, ali neke mogu proći placentalnu barijeru i uzrokovati ozbiljne posljedice za dijete.

### 3.2. Najčešće infekcije u trudnoći

Uzročnici infekcija mogu biti bakterije, virusi ili paraziti, koji prvo napadnu majku. Agens koji uzrokuje infekciju može lako doći iz majčine cirkulacije u posteljicu i tako ući u krvožilni sustav fetusa. To je transplacentarni način na koji se dijete može zaraziti. Postoji i ascendentni put zaraze, te zaraza prilikom prolaska kroz porođajni kanal. Dijete u početku svoj obrambeni mehanizam zahvaljuje prvenstveno transferu majčinih protutijela preko posteljice, dok ih nakon rođenja i dalje prima dojenjem. Potencijalne razvojne posljedice fetusa nakon infekcije mogu biti potpuno neznčajne, a mogu stvoriti manje probleme, dovesti do abortusa ili krajnjega težeg ishoda, a to je smrt (18).

Najčešće infekcije u trudnoći vezane su uz urogenitalni sustav, a pijelonefritis je najčešća ozbiljna infekcija u trudnoći. Neliječena infekcija urinarnoga trakta u trudnice povećava za 20 – 40 % rizik od pijelonefritisa, preranoga porođaja i smrti ploda (18). Asimptomatska bakteriurija, koja se izvan trudnoće ne liječi, u trudnoći udvostručuje rizik od niske porođajne

težine i preuranjenoga poroda, pa je potrebno antibiotsko liječenje. Spolno prenosive bolesti značajne su jer u trudnoći seksualni partneri moraju biti liječeni iako nemaju simptoma bolesti, ili u njih bolest nije dokazana. Najčešća bakterijska infekcija koja se prenosi spolnim kontaktom uzrokovana je bakterijom koja se naziva *Chlamydia trachomatis*. Neliječena ili neadekvatno liječena bolest može uzrokovati upalnu bolest zdjelice ili infekciju novorođenčeta. Na drugom je mjestu po učestalosti infekcija koju uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae*. Incidencija u trudnoći je od 0.5 do 7 % (21). *Treponema pallidum* uzročnik je kongenitalnoga sifilisa, koji nastaje prijenosom uzročnika s majke na dijete. Neliječeni sifilis može uzrokovati abortus, intrauterinu smrt, neurološke poremećaje kod djeteta, gluhoću i deformacije kostiju. U liječenju sifilisa nema alternative penicilinu, pa treba provjeriti podatke o preosjetljivosti ako se na nju sumnja (21).

Ostale značajnije infekcije koje se javljaju tijekom trudnoće su: infekcija bakterijom *Listeria monocytogenes* koja može rezultirati preuranjenim porodom ili pobačajem; infekcije mikoplazmama koje pripadaju normalnoj flori kod ljudi, ali mogu uzrokovati infekciju genitalnoga trakta; bakterijska vaginoza koju uzrokuje *Lactobacillus sp.*, te infekcija bakterijom *Staphylococcus aureus* (18, 21).

Osim bakterijskih, u trudnoći se mogu javiti infekcije uzrokovane virusima i parazitima.

To su: infekcija virusom rubeole koja može izazvati teške malformacije fetusa, infekcija humanim papiloma virusom, virusom humane imunodeficijencije, herpes simplex virusom.

Pri infekciji virusom hepatitisa C dokazano je da posteljica djeluje kao imunološki organ i štiti dijete od prijenosa bolesti. Trudnice su osjetljive na infekciju parazitom roda *Plasmodium*, koja je karakteristična za tropske krajeve, a veći rizik od oboljenja imaju žene prvoročkinje. Ako se bolest ne suzbije na vrijeme, može dovesti do preuranjenoga poroda i smanjene težine djeteta (18).

#### **4. ODONTOGENA UPALA U TRUDNOĆI**

Upale čiji je uzrok nastanka vezan uz zube nazivaju se odontogenim upalama. To je stanje jedno od najčešćih s kojima se doktori dentalne medicine susreću. Od 90 do 95 % infekcija u orofacijalnoj regiji odontogene su prirode, a 70 % njih manifestira se kao periapikalna upala. Glavni su uzroci orofacijalnih infekcija avitalni zubi, perikoronitis, ekstrakcije zuba, periapikalni granulom koji se ne može liječiti i inficirana cista. Rjeđe su uzroci postoperativna trauma, frakture zuba, lezije salivarnih žlijezda ili limfnih čvorova i infekcija kao komplikacija lokalne anestezije (22).

Odontogena upala može imati više smjerova iz kojih nastaje. Može se proširiti iz inficiranoga korijenskog kanala zuba, preko paradontnih džepova ili preko gingivalnog džepa poluimpaktiranog zuba. Osim ovih lokalnih uzroka odontogene upale, do nje može doći hematogenim ili limfogenim širenjem iz drugih prostora. Širenje upale ovisi o ravnoteži između imunološkoga sustava domaćina i virulencije mikroorganizama. Ako je ta ravnoteža narušena, u korist mikroorganizama, dolazi do širenja upale. Mikroflora odontogene upale uglavnom je polimikrobna, uz veću zastupljenost anaeroba. Najčešći uzročnici od aeroba su *Staphylococcus spp.* i *Streptococcus spp.*, a od anaerobnih najviše su zastupljeni *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella spp.* i *Bacteroides spp.* (23).

Upala se iz alveolarne kosti širi u subperiostalni prostor, a nakon perforacije periosta u meka tkiva, stvarajući submukozni ili subkutani absces. Lokalizacija upalnoga procesa u mekom tkivu i njegovi putevi širenja određeni su anatomskom pozicijom mišića i fascija glave i vrata (22, 23).

U gornjoj čeljusti mogu se pojaviti:

palatinalni absces, retromaksilarni absces, absces obraza, absces *fossae caninae*, upale septuma i dna nosa.

U donjoj čeljusti javljaju se sljedeći apscesi:

perimandibularni absces, submandibularni absces, absces brade, submentalni absces, sublingvalni absces, pterigomandibularni absces, parafaringealni absces, peritonzilarni absces, absces parotidne lože.

Liječenje odontogenih upala svodi se na:

- a) trepanaciju zuba uzročnika i drenažu kroz korijenski kanal
- b) inciziju apscesa i drenažu
- c) ekstrakciju zuba uzročnika i posljedičnu drenažu kroz postekstrakcijsku alveolu.

Uz lokalnu terapiju propisuju se antibiotici kao lijekovi izbora. Indikacije za antibiotsku terapiju su lokalna infekcija, povišena tjelesna temperatura, regionalni limfadenitis i širenje upale u meka tkiva.

Postoje posebnosti na koje treba obratiti pozornost ako u ordinaciju dođe trudnica sa znakovima i simptomima odontogene upale.

Pristup liječenju podrazumijeva uobičajenu općemedicinsku i stomatološku anamnezu. Što se tiče rentgenskoga zračenja kod određivanja zuba uzročnika, ne preporučuje se u prvih 5 tjedana trudnoće. Pri odabiru lokalnoga anestetika preporuka je koristiti anestetik esterskog tipa jer ga fetalna jetra lako i brzo razgrađuje. U trudnica se može primjenjivati anestetik s vazokonstriktorom, osim u slučajevima povišenoga tlaka, EPH gestoze i dijabetesa, kada je kontraindiciran. Propisivanje antibiotske terapije pri odontogenim upalama u trudnica povlači za sobom niz nesigurnosti kod velikog broja liječnika, a o tome će biti riječi u daljnjem tekstu (24).



**5. LIJEČENJE BAKTERIJSKE UPALE I PRIMJENA ANTIBIOTIKA  
TIJEKOM TRUDNOĆE**

## 5.1. Farmakokinetika lijekova u trudnoći

Tijekom trudnoće događaju se promjene koje utječu na farmakokinetiku lijekova. Mijenjaju se apsorpcija, distribucija, biotransformacija i ekskrecija (2, 25).

Apsorpcija lijeka za vrijeme trudnoće smanjena je zbog usporenoga pražnjenja želuca i smanjena motiliteta probavnoga sustava. Povećan je i pH želučanog soka zbog smanjenoga lučenja želučane kiseline i povećanoga lučenja sluzi. Te promjene utječu na topljivost lijeka i posljedično, njegovu apsorpciju. Apsorpcija se ne mora dogoditi samo u gastrointestinalnom sustavu, pa tako povećani minutni volumen uzrokuje povećanu apsorpciju u plućima, a povećana površina kože i cirkulacija krvi utječu na povećanje apsorpcije kroz kožu (2, 3, 25).

Kako raste volumen plazme od 30 % na 50 % tijekom prvoga tromjesečja, tako se povećava i prividni volumen distribucije nekih lijekova. Do te pojave dolazi zbog hemodilucije i snižavanja albumina u plazmi. Slobodni dio lijeka, inače vezan za albumine, raste, ali se ne mijenja učinak lijeka (2).

Biotransformacija lijekova povećava se zbog porasta aktivnosti jetrenih enzima.

Ekskrecija bubrezima u trudnoći je povećana jer raste brzina glomerularne filtracije. Do toga dolazi zbog povećanoga srčanoga minutnog volumena koji utječe na povećani protok krvi kroz bubrege. Lijekovima koji se primarno nepromijenjeni izlučuju urinom (amoksicilin) treba udvostručiti doze, osim kod urinarnih infekcija, jer se penicilini koncentriraju u urinu (2 – 4).

## 5.2. Prijenos lijekova kroz posteljicu

Posteljica tijekom trudnoće ima ulogu zaštite ploda, održavanja trudnoće i sprječavanja mogućega odbacivanja ploda, dovodi hranjive sastojke i odvodi razgradne tvari, biotransformira endogene i ksenobiotične tvari, te ima endokrinu aktivnost (11, 25).

Lijekovi kroz posteljicu prolaze jednostavnom difuzijom. Lipofilni, neionizirani lijekovi, niske molekularne mase, nevezani za proteine plazme lako prolaze kroz posteljicu.

Antibiotici s niskim potencijalom vezanja za proteine plazme dosežu najviše koncentracije u fetalnom serumu (4).

Fiziološke promjene koje se događaju u trudnoći utječu na farmakokinetiku antibiotika, što rezultira smanjenom koncentracijom antibiotika u majčinom krvotoku za od 10 do 50%, a posljedica može biti neuspješno terapijsko liječenje. Uz to, visoke koncentracije u fetalnom krvotoku mogu izazvati malformacije ili poremećaje u razvoju. Neželjeni utjecaji lijekova na plod razlikuju se ovisno o periodu trudnoće u kojem su primijenjeni. Najosjetljivije razdoblje je razdoblje organogeneze, a vrsta malformacija ovisna je o organu koji se najintenzivnije razvija u vrijeme primjene teratogena (2 – 4, 25).

Tablica 1. Mogući ishod uzimanja lijeka s obzirom na fazu razvoja zametka i ploda. Preuzeto s (25).

<b>FAZA RAZVOJA</b>	<b>ISHOD</b>	<b>NAPOMENA</b>
Blastogeneza (do 14 dana nakon oplodnje)	Odumiranje ili resorpcija zametka	Pravilo „sve ili ništa“
Stadij embriogeneze ili organogeneze (18. – 60. dan nakon oplodnje)	Funkcionalna ili strukturna oštećenja ploda (malformacije), a teža oštećenja uzrokuju pobačaj	Najkritičnije je razdoblje između 33. i 45. dana od posljednje menstruacije
Stadij rasta i sazrijevanja ploda	Oštećenje razvoja i funkcije ploda	Izloženi su središnji živčani sustav (SŽS), spolni organi, imunski i koštani sustav

Kako bi se utvrdila pravila za korištenje lijekova tijekom trudnoće, FDA (Food and Drug Administration of United States of America) izdala je klasifikaciju lijekova prema riziku uporabe u trudnoći (26). Godine 2015. FDA mijenja klasifikaciju iz 1979. godine novom. Prethodna klasifikacija često je dovodila do zabune i pogrešnoga tumačenja stvarnoga značenja kategorije. Kako bi podaci bili što korisniji bolesnicima i zdravstvenim djelatnicima, nova je klasifikacija sastavljena opisno. „Pregnancy“, „Lactation“ i „Females and Males of Reproductive Potential“ nove su skupine kojima su pridružene podskupine (27).

Iako postoje različite klasifikacije, na liječniku je da procjeni stvarni rizik i individualno pristupi pacijentu pri propisivanju lijeka.

Tablica 2. Klasifikacija lijekova prema riziku uporabe u trudnoći (FDA). Preuzeto s (25).

KATEGORIJA	
A	Kontrolirana ispitivanja na ženama nisu pokazala štetni učinak na plod; lijek se smije primjenjivati u trudnoći.
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak, ali nema kontroliranih ispitivanja u žena, ili su ispitivanja na životinjama pokazala štetan učinak, ali on nije potvrđen u žena.
C	Ispitivanja su pokazala štetne učinke na životinjama, a kontrolirani pokusi na ženama nisu provedeni. Ti se lijekovi primjenjuju samo ako je korist za majku veća od rizika za plod.
D	Postoje pouzdani dokazi štetnih učinaka na plod, ali u nekim iznimnim slučajevima korist za majku može biti veća od rizika. Ti se lijekovi primjenjuju samo u akutnim, hitnim i za život opasnim slučajevima.
X	Ispitivanja na životinjama i ženama dokazala su štetne učinke za plod. Kontraindicirana je primjena tih lijekova u trudnoći ili žena generativne dobi.

### 5.3. Skupine antibiotika i njihova upotreba u trudnoći

#### 5.3.1. Inhibitori sinteze stanične stijenke

##### Penicilini

Svi su penicilini svrstani u B kategoriju rizika, jedni su od najranije poznatih antibiotika i najčešći su od antibiotika propisivanih trudnicama. Penicilini su beta laktamski antibiotici, baktericidnog djelovanja koji se mogu koristiti tijekom cijele trudnoće. U trudnoći se koriste najviše za liječenje infekcija gornjega dišnog sustava, infekcije enterokokom i za profilaksu bakterijskoga endokarditisa. Najčešće se propisuju penicilin G, fenoksimetil penicilin (penicilin V), ampicilin i amoksicilin s klavulanskom kiselinom (3, 25, 28).

##### Cefalosporini

Nakon penicilina, cefalosporini najčešće su korišteni antibakterijski lijekovi u trudnoći. Također pripadaju B kategoriji i mehanizam djelovanja im je isti kao kod penicilina. Imaju širi spektar djelovanja od penicilina, napose za gram-negativne mikroorganizme. U trudnoći se koriste za liječenje urinarnih infekcija, akutnog pijelonefritisa te kao profilaksa nakon carskog reza. Cefaleksin je cefalosporin prve generacije koji se najčešće koristi tijekom trudnoće. Cefalosporini 1. i 2. generacije smatraju se sigurnima za upotrebu u trudnoći (3, 25, 28).

#### 5.3.2. Inhibitori sinteze proteina

##### Makrolidi

Eritromicin je najznačajniji predstavnik makrolida. Ovisno o koncentraciji, može biti bakteriostatik ili baktericid, a inhibira sintezu proteina vežući se na 50-S podjedinicu ribosoma. Smatra se minimalno rizičnim (B kategorija), a najbolje djeluje na aerobne grampozitivne bakterije, poput streptokoka (3).

### Linkozamidi

Od skupine linkozamida, u trudnoći se smije koristiti klindamicin koji pripada B kategoriji rizika. Djelovanje im također ovisi o koncentraciji, mogu biti bakteriostatici ili baktericidi, a i mehanizam djelovanja im je jednak eritromicinu. Klindamicin dobro prodire u koštano tkivo, pa se koristi za liječenje infekcija kosti, a u stomatologiji pri liječenju purulentnog osteitisa te u profilaksi infektivnog endokarditisa (3).

### Aminoglikozidi

Aminoglikozidi su baktericidni antibiotici koji djeluju na 30-S podjedinicu ribosoma i inhibiraju sintezu proteina. Antibakterijski spektar aminoglikozida obuhvaća gram-negativne mikroorganizme i neke gram-pozitivne: stafilokoke otporne na meticilin (MRSA) ili streptokoke. Zbog nuspojava koje se pojavljuju pri primjeni aminoglikozida, poput ototoksičnosti i nefrotoksičnosti, ne preporučuju se koristiti u trudnoći. Pripadaju C kategoriji FDA klasifikacije (3, 28).

### Tetraciklini

Tetraciklini su bakteriostatici koji se poput aminoglikozida vežu na 30-S podjedinicu ribosoma i tako djeluju inhibitorno na sintezu proteina. Lako prolaze placentarnu barijeru i ulaze u fetalni krvotok. Ako se primjenjuju tijekom kalcifikacije i stvaranja osnova mliječnih zuba, može doći do pojave tamnožutog ili smečkastog obojenja zuba te hipomineralizirane cakline. Stoga su kontraindicirani nakon 20. tjedna trudnoće, sve do djetetove osme godine života, do kada traje kalcifikacija trajnih zuba. Zbog moguće diskoloracije zuba, inhibicije razvoja kosti te uzrokovanja masne degeneracije jetre u trudnice, svrstani su u D kategoriju rizika (3, 25, 28).

### Kloramfenikol

Kloramfenikol je bakteriostatik koji se metabolizira konjugacijom u jetri. Budući da fetalna jetra nije dovoljno razvijena, dolazi do povišenih plazmatskih koncentracija slobodnoga lijeka. To dovodi do mogućega zatajenja cirkulacije, bljedoće i cijanoze, što nazivamo „Grey baby syndrom“. 50 %-na smrtnost povezana je s ovim sindromom, zbog čega je kloramfenikol uvršten u C skupinu rizika (3, 25).

### 5.3.3. Inhibitori sinteze nukleinskih kiselina

#### Metronidazol

Vezivanjem za bakterijsku deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK) metronidazol sprječava sintezu nukleinskih kiselina i tako postiže baktericidni učinak. Vrlo je djelotvoran pri anaerobnim infekcijama, pa se u stomatologiji koristi pri liječenju parodontitisa i dezinfekciji korijenskih kanala. Metronidazol pripada B kategoriji rizika i kontraindiciran je za primjenu u prvom tromjesečju (3, 28).

### 5.3.4. Inhibitori bakterijskoga metabolizma

#### Sulfonamidi

Uvedeni u praksu 1930-ih godina, sulfonamidi se smatraju najstarijim antibioticima. Svoj bakteriostatski učinak provode inhibicijom sinteze folne kiseline u metabolizmu bakterija. Folna kiselina služi bakterijama kao faktor rasta, a bez nje postaju oštećene i lako podložne obrambenim snagama ljudskog organizma (3). Najčešće su se koristili pri liječenju urinarnih infekcija u trudnica, a danas se rjeđe primjenjuju.

## **6. NEŽELJENI UČINCI ANTIBIOTSKE TERAPIJE**



## 6.1. Neželjeni učinci antibiotske terapije na organizam

Antibiotici se općenito smatraju sigurnim i podnošljivim lijekovima. Prije odobrenja za upotrebu prolaze mnoga ispitivanja kako bi se mogućnost nuspojava svela na najmanju moguću vrijednost. Ipak, nekad se mogu pojaviti neželjeni učinci pri korištenju antibiotske terapije.

a) Alergijske reakcije česte su pojave uz antibiotsku terapiju. Manifestiraju se blagim simptomima poput kožnih promjena, ili težim, kao što je anafilaktički šok. Najčešće se pojavljuju kod penicilina.

b) Podražajni učinci na mjestu primjene antibiotika manifestiraju se uglavnom kao bol, a peroralno uneseni mogu izazvati mučninu i povraćanje.

c) Toksične reakcije karakteristične su kod dugotrajne antimikrobne terapije. Ovisno o skupini, antibiotici mogu uzrokovati ototoksičnost, nefrotoksičnost ili oštećenja hemopoetičkog sustava.

d) Biološke promjene također su vezane uz dugotrajniju terapiju. Antibiotici mogu narušiti biološku ravnotežu saprofita i tako dovesti do proljeva ili pogodovati razvoju drugih mikroorganizama, koji su na taj lijek neosjetljivi (3).

Penicilin je antibiotik koji najčešće uzrokuje alergijske reakcije. Oko 10% populacije preosjetljivo je na penicilin, a reakcije preosjetljivosti mogu se pojaviti kod bilo koje doze. Javljaju se u obliku ranih (do sat vremena) ili kasnih reakcija. Rane reakcije javljaju se u obliku lupanja srca, vrtoglavice, znojenja, pa sve do najopasnije komplikacije, a to je anafilaktički šok. Kasne reakcije uglavnom su u obliku eritematoznih i urtikarijalnih promjena na koži (3, 28).

Cefalosporini su također slabo štetni antibiotici i izazivaju malo nuspojava. Mogu se pojaviti kožne promjene ili podražaj probavnoga sustava, a kod starijih ljudi cefalosporini prve generacije mogu uzrokovati nefrotoksičnost (3,28).

Ototoksičnost i nefrotoksičnost nuspojave su karakteristične za aminoglikozidne antibiotike. Ototoksičnost se očituje kao gubitak sluha ako je oštećen kohlearni živac, a kao vrtoglavica ako je to vestibularni živac. Oštećenja su reverzibilna ako se terapija odmah prekine.

Eritromicin je izrazito netoksičan antibiotik, dok se kod klindamicina javljaju nuspojave u gastrointestinalnom sustavu. Mogu biti u obliku pseudomembranoznog kolitisa koji nastaje zbog narušene crijevne flore i naseljavanja bakterije *Clostridium difficile* (3).

U tijeku terapije tetraciklinima alergijske su reakcije relativno rijetke. Češće se pojavljuju mučnina i povraćanje zbog podražajnog učinka na želučanu sluznicu. U nekim slučajevima javlja se proljev, kao reakcija na promijenjenu crijevnu floru i superinfekciju rezistentnim mikroorganizmima (npr. *Candida albicans*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus aureus*) (3).

Tetraciklini mogu biti nefrotoksični, u trudnica dovesti do hepatotoksičnoga djelovanja, a ako se koncentriraju u koži može doći do fototoksične reakcije.

Za djelovanje kloramfenikola najopasnije je štetno djelovanje na koštanu srž. U početku dolazi do anemije, a kasnije pad stanica dovodi do agranulocitoze i aplastične anemije s gotovo stopostotnom smrtnošću. U novorođenčadi, kao što je već spomenuto, uzrokuje sindrom sivog djeteta.

Kod sulfonamida ni nakon primjene visokih doza ne nastaje akutno otrovanje, ali u tijeku terapije može doći do nepoželjnih učinaka. Najčešće su to alergijske reakcije i fotosenzitivnost. Mogu se pojaviti poremećaji hemopoetičkoga sustava, zbog čega treba kontrolirati krvnu sliku.

Metronidazol se ubraja u skupinu lijekova s mogućom opasnosti za fetus, ako ih uzima trudnica. Najčešće nuspojave su podražaji gastrointestinalnog sustava, mučnina, povraćanje.

Može se javiti i alergijska reakcija, neuropatija, hepatotoksičnost te epileptični napadaji.

## 6.2. Neželjeni učinci antibiotske terapije na sluznicu usne šupljine

Aftozni stomatitis stanje je koje se pojavljuje u inače zdravih osoba, ali u anamnezi često imaju prethodnu terapiju antibioticima. Afte koje se pojavljuju mogu biti afte minor, major ili herpetiformne afte. To su ulcerativne promjene koje se povezuju s raznim imunološkim deficitima te bakterijskim i virusnim infekcijama, a liječe se antisepticima, epitelizansima i kortikosteroidima (29, 30)



Slika 2. Afte major. Preuzeto sa (31).

Antibiotici mogu uzrokovati i sindrom pekućih usta, glositis ili nespecifične oralne ulceracije i mukozitis. Sindrom pekućih usta stanje je koje je još poznato pod imenom stomatopiroza, a definirano je osjećajem pečenja usnica, jezika i nepca, ali bez vidljivih oštećenja oralne sluznice. Ovaj je sindrom povezan sa psihičkim simptomima, osobe koje pate od njega obično su anksiozne, depresivne, razdražljive ili imaju strah od razvoja karcinoma. Osjećaj pečenja pojačava se prema kraju dana, a nakon jela se smanjuje ili ostaje isti (29).

Glositis se također može pojaviti nakon terapije antibioticima, a karakterizira ga pojava otečenog, crvenog i bolnog jezika s gubitkom papila (30).

Penicilini, sulfonamidi i tetraciklini antibiotici su koji potencijalno mogu uzrokovati *Erythema exudativum multiforme*. *Erythema exudativum multiforme* (EEM) karakterizirana je malim vezikulama u usnoj šupljini, koje pucaju i ostavljaju erozije pokrivenne pseudomembranom.

Često se nalaze na usnicama i u prednjem dijelu usta, a prate ih i kožne promjene. Najteži je oblik EEM-a Stevens-Johnsonov sindrom koji se manifestira edematoznim usnama, krvarenjem i krustoznim izgledom, a vezikule i bule mogu se pronaći osim u usnoj šupljini na koži, očima i genitalijama (29, 30).

Osim EEM-a, lijekovima inducirane vezikulobulozne bolesti mogu biti pemfigus i pemfigoid.

Pemfigus induciran lijekovima od antibiotika obično povezujemo s ampicilinom, cefaleksinom i rimfampicinom. U većini slučajeva na sluznici usne šupljine nisu prisutne vezikule, već ulceracije koje su nastale njihovim pucanjem. Za razliku od pemfigusa, pemfigoid je povezan s penicilinima i sulfonamidima, a u usnoj šupljini često se zna manifestirati kao deskvamativni

gingivitis. Pemfigoid induciran lijekovima češće se javlja na oralnoj mukozii od pemfigusa i javlja se u osoba mlađe dobi (29).

Penicilini i njihovi derivati te cefalosporini povezani su s reakcijama preosjetljivosti tipa I. U oralnoj regiji to znači da može doći do edema usnica i jezika, a najozbiljnije stanje time uzrokovano je anafilaktički šok.

Stomatitis osim antibioticima može biti uzrokovan i restorativnim materijalima, vodicama za ispiranje usta, hranom i drugim. Lezije se pojavljuju do 24 sata od uzimanja lijeka, a uključuju crvenilo gingive, nepca, bukalne sluznice ili jezika, krvarenja te erozije ili ulceracije mukoze. Promjene se povlače uklanjanjem antibiotika ili drugog iritansa iz terapije (29).

Upotreba antibiotika širokoga spektra može dovesti do pojave kandidijaze u usnoj šupljini. Najčešće je uzrokovana *Candidom albicans*, a uz upotrebu antibiotika predisponirajući faktori mogu biti loša oralna higijena, kserostomija, totalne proteze, terapija imunosupresivima ili kortikosteroidima (29). Uz antibiotsku terapiju najčešće vežemo akutnu pseudomembranoznu kandidijazu koja je karakterizirana bjelkastim lezijama na sluznici usne šupljine, eritematoznom podlogom nakon struganja lezije ili plitkim ulceracijama. Može se pojaviti i akutna atrofična kandidijaza kod koje je prisutan atrofični epitel sluznice, eritematozni dijelovi i depapilacija jezika (30).



Slika 3. Akutna pseudomembranozna kandidijaza. Preuzeto sa (32).



Slika 4. Akutna atrofična kandidijaza. Preuzeto sa (33).

Od ostalih promjena oralne mukoze nakon terapije antibioticima mogu se pojaviti *Lingua villosa* i *Lingua villosa nigra*, poremećaj okusa (metronidazol, sulfonamidi), angularni heilitis (tetraciklini) te uvećanje žlijezda slinovnica (sulfonamidi) (29, 30).



Zbog različitih fizioloških promjena koje se događaju u tijelu trudnice, svaki liječnik i stomatolog mora biti spreman individualizirati terapiju pacijentice. Promjene koje se događaju u svim organskim sustavima, od kardiovaskularnog preko gastrointestinalnog, sve do promjena u radu bubrega i žlijezda s unutrašnjim izlučivanjem, utječu na farmakokinetiku lijekova koje propisujemo za liječenje raznih infekcija. Promjene se događaju i na imunološkom sustavu jer se organizam mora prilagoditi novoj situaciji i ne odbaciti fetus.

Zbog toga se u jednom dijelu trudnoće imunološki sustav majke suprimira kako bi se dijete moglo razvijati i napredovati. U tom je periodu moguća češća pojava infekcija kod majke.

Antibiotici koje propisujemo za liječenje bakterijskih infekcija uglavnom su sigurna skupina lijekova, ali zbog svoje građe lako prolaze placentarnu barijeru i ulaze u fetalni krvotok.

Ovisno o periodu u kojem pacijentica uzima lijek, on može biti manje ili više opasan za razvoj i zdravlje djeteta. Najosjetljivije razdoblje je razdoblje organogeneze (2. – 8. tjedan), a šansa za malformaciju najveća je kod onoga organa koji se u periodu primjene lijeka najviše razvijao.

Zbog negativnih utjecaja lijekova na fetus i majku FDA je 1979. objavila klasifikaciju prema riziku upotrebe u trudnoći. Lijekovi su razvrstani u pet kategorija, pri čemu je A kategorija najsigurnija. Česta pogrešna tumačenja klasifikacije dovela su do izdavanja nove, opisne klasifikacije iz 2015. godine. Iako su pravila određena, liječnici se pozivaju na individualizaciju pristupa svakoj pacijentici s namjerom što boljeg određivanja terapije i liječenja.

Kod antibiotske terapije u trudnoći znamo da su sigurni penicilin G, penicilin V, ampicilin, amoksicilin i cefalosporini (svi kategorije B). Trudnoća ubrzava izlučivanje ampicilina, a takvi su rezultati pronađeni i pri proučavanju farmakokinetike fenoksimetilpenicilina (penicilin V) u trudnoći. Eritromicin, klindamicin i metronidazol smatraju se minimalno rizičnim. Kod primjene aminoglikozida treba biti oprezan zbog moguće ototoksičnosti i nefrotoksičnosti. Tetraciklini se u trudnoći ne bi smjeli koristiti zbog masne degeneracije majčine jetre, inhibicije rasta kosti te žućkasto-smeđih obojenja zuba u djeteta.

Kloramfenikol također je kontraindiciran u vrijeme trudnoće jer može izazvati zatajenje fetalne cirkulacije („grey baby syndrom“).

Što se tiče oralnih promjena u trudnoći, zbog promijenjenog pH usne šupljine i suprimiranoga imunološkog sustava, češće se pojavljuju infekcije ili druge promjene na sluznici.

U trudnoći je gingiva pojačano osjetljiva na plak, što može uzrokovati trudnički gingivitis. Trudnoća nije uzrok njegovu nastanku, već nedostatak oralne higijene. Uz gingivitis, u trudnoći se može pojaviti i parodontitis, koji se u nekim istraživanjima povezuje s rizikom za

prijevreteni porod te smanjenu porođajnu težinu. Česta je i povećana incidencija zubnog karijesa i erozije tvrdih zubnih tkiva, a hormonski utjecaj na oralnu sluznicu može dovesti do pojave trudničkoga epulisa.

Kao odgovor na antibiotsku terapiju mogu se javiti reakcije na sluznici usne šupljine. Kao posljedica promijenjenog pH usne šupljine, osjetljivosti gingive na estrogen i progesteron te drugačijega imunološkog odgovora, incidencija infekcija oralne sluznice veća je u trudnih žena nego u žena koje nisu trudne. Najčešće pojave koje se javljaju u usnoj šupljini tijekom trudnoće, a da su uslijedile nakon antibiotske terapije su: aftozni stomatitis, medikamentni stomatitis (stomatitis allergica), glositisi, sindrom pekućih usta, lijekovima induciran pemfigus ili pemfigoid, reakcije preosjetljivosti tipa I, anafilaktički šok, *erythema exudativum multiforme*, kandidijaza, poremećaj okusa, obojenje zuba.





Kao što znamo, trudnice nisu uobičajeni pacijenti, već ih treba liječiti s povećanim oprezom i maksimalnom pažnjom. U periodu trudnoće organizam majke, a pogotovo djeteta puno je osjetljiviji na vanjske podražaje i nokse. Svaka infekcija koja utječe na trudnicu može preko fetalnoga krvotoka ugroziti razvoj i napredak djeteta. Zato se u trudnoći ne smije izbjegavati liječenje infekcija, već treba pokušati individualizirati terapiju kako bi se na što bolji način pomoglo pacijentici. Svaki lijek koji majka uzima, ako je građen tako da lako prolazi placentarnu barijeru, može utjecati na razvoj djeteta i izazvati anatomske abnormalnosti. Zbog toga treba poštivati FDA klasifikaciju lijekova koja govori koliko je lijek rizičan za majku i dijete. Moramo biti svjesni da u trenutku kada propisujemo terapiju njome utječemo na dva organizma, ne samo na majku, već i na dijete. Majčin je organizam tijekom trudnoće prilagođen rastu i razvoju djeteta, što znači da će u jednom periodu trudnoće imunološki sustav majke biti suprimiran kako bi se dijete moglo razvijati. U tom je periodu trudnica podložna infekcijama više nego inače. Najčešće su to bakterijske infekcije koje se liječe antibioticima.

Za trudnice su najsigurniji lijekovi penicilini i cefalosporini, dok su tetraciklini i kloramfenikol kontraindicirani. Antibiotička terapija može, osim do izlječenja infekcije, dovesti i do nekih neželjenih učinaka. Osim na probavni sustav gdje se najčešće javljaju nuspojave antibiotika, mogu se pojaviti i na sluznici usne šupljine. Usna šupljina tijekom trudnoće već je promijenjena jer ima drugačije pH vrijednosti, osjetljivost na estrogen i progesteron te veću incidenciju gingivitisa, parodontitisa, zubnog karijesa i erozije tvrdih zubnih tkiva. Posljedično antibiotskoj terapiji na oralnoj sluznici mogu se pojaviti afte, kandidijaza, edem usnice i jezika, glositis i druge promjene koje stomatolog mora prepoznati. Njihova je učestalost u trudnih žena veća nego u žena koje nisu trudne.

Pri propisivanju antibiotske terapije svaki liječnik i stomatolog moraju s velikom pozornošću pristupiti pacijentici te uzeti u obzir sve moguće neželjene učinke odnosno nuspojave koje mogu utjecati na zdravlje pacijentice i njenog djeteta. Znanje o sigurnosti lijekova primijenjenih tijekom trudnoće vrlo je važno za sve liječnike kliničare. Svojom odlukom o terapiji liječnik može utjecati na zdravlje majke i djeteta i zbog toga je racionalna farmakoterapija nezaobilazan dio svakog liječenja.

## **9. LITERATURA**

- 1 . Polašek A. Stomatološki pregledi tijekom trudnoće. Diplomski rad. Zagreb; 2017.
2. Turčić P. Uporaba lijekova u trudnoći. Farmaceutsko-biokemijski fakultet. Zagreb; 2007.
3. Linčir I. i suradnici. Farmakologija za stomatologe, treće, obnovljeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2011., 91-125., 399-403.
4. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. Medicus 2017;26(1):23 – 36
5. MSD medicinski priručnik. Tjelesne promjene u trudnoći [Internet]. 2014 [cited 2019 aug 20]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/specificne-bolesti-zena/trudnoca/tjelesne-promjene-u-trudnoci>
6. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Fiziologija trudnoće [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 23]. Available from: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-prirucnik/ginekologija/normalna-trudnoca-i-porod/fiziologija-trudnoce>
7. Hall, J.E. Pocket companion to Guyton and Hall. Textbook of medical physiology, twelfth edition. Philadelphia: Saunders, Inc., an imprint of Elsevier Inc; 2012.
8. Suresh L, Radfar L, Pregnancy and lactation. [Internet]. 2004. [cited 2019 Aug 24]; 97(6):[about 10p]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15184848>
9. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy [Internet]. 2016 Mar-Apr [cited 2019 Aug 19]; 27(2):[about 5 p]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4928162/>
10. <https://repositorij.sfzg.unizg.hr/islandora/object/sfzg%3A134/datastream/PDF/view>
11. Dražančić A. i suradnici. Porodništvo, II. izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 1999., 117-20, 341-52.
12. Džakula N, Filipović-Zore I. Trudnice kao rizični pacijenti u stomatologiji. Sonda. 2009;10:97-9.

13. Barić J, Radica N, Terlević D, Gabrić D. Diferencijalna dijagnostika i liječenje dobroćudnih izraslina na gingivi – epulis. *Medix*. 2016;123:211-6.

14. Oral health foundation. Dental erosion. [Internet]. [cited 2019 Aug 17]. Available from: <https://www.dentalhealth.org/dental-erosion>

15. Healthline. Infections in pregnancy. [Internet]. 2016 [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.healthline.com/health/pregnancy/infections#prevention>

16. MSD manual consumer version. Woman's health issues. Infections during pregnancy. [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.msdmanuals.com/home/women-s-health-issues/pregnancy-complicated-by-disease/infections-during-pregnancy?fbclid=IwAR2grViA-dnWbC86ODnV-AxcvoDQS3wxChRtXjl1jQZqi9aMOWfK8Fown8M>

17. Medical news today. What happens to the immune system during pregnancy? [Internet]. 2017 [cited 2019 Aug 19]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/319257.php?fbclid=IwAR2hjKa3YUmWJgPLqBhwFBx4XQDN7GfFupiDxYvi3rf9gXq2ABqKhD-W680>

18. Bradarić N. Imunološki mehanizmi vezani za placentu. Završni rad. Osijek, 2017.

19. John E. Schjenken, Jorge M. Tolosa, Jonathan W. Paul, Vicki L. Clifton and Roger Smith Mechanisms of Maternal Immune Tolerance During Pregnancy, *Recent Advances in Research on the Human Placenta*. [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 19]. Available from: <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-research-on-the-human-placenta/mechanisms-of-maternal-immune-tolerance-during-pregnancy>

20. Parolini O, Silini A. Placenta: The tree of life. Chapter 6. Immunomodulatory features of mesenchymal stromal cells derived from Wharton's jelly, amniotic membrane, and chorionic villi: In vitro and in vivo data. [Internet] 2016 [cited 2019 Aug 19]. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/305931093\\_Chapter\\_6\\_The\\_Immunomodulatory\\_Features\\_of\\_Mesenchymal\\_Stromal\\_Cells\\_Derived\\_from\\_Wharton's\\_Jelly\\_Amniotic\\_Membrane\\_and\\_Chorionic\\_Villi\\_In\\_Vitro\\_and\\_In\\_Vivo\\_Data](https://www.researchgate.net/publication/305931093_Chapter_6_The_Immunomodulatory_Features_of_Mesenchymal_Stromal_Cells_Derived_from_Wharton's_Jelly_Amniotic_Membrane_and_Chorionic_Villi_In_Vitro_and_In_Vivo_Data)

21. Francetić I. Liječenje urogenitalnih infekcija u trudnoći. *Medicus*. [Internet]. 2003.[cited 2019 Aug 23]. Available from: file:///C:/Users/studenti/Downloads/10\_Francetic\_2.pdf

22. Žorac N, Kuna T. Odontogena upala. Sonda. 2013; 14(26):52-7.
23. Madunić K, Badrov J. Odontogene upale. [Internet]. [cited 2019 Aug 20]. Available from [http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/dentalna\\_medicina/odontogene%20upale.pdf](http://neuron.mefst.hr/docs/katedre/dentalna_medicina/odontogene%20upale.pdf)
24. Alvir I. Patogeneza, dijagnostika i terapija periapikalnih procesa. Diplomski rad. Zagreb; 2016.
25. Linčir I, Rošin-Grget K. Farmakoterapija stomatološke bolesnice tijekom trudnoće i laktacije. Acta Stomatol Croat, 2001; 35(1):95-102.
26. Drugs.com. New FDA pregnancy categories. [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.drugs.com/pregnancy-categories.html>
27. FDA. Outline of section 8.1 – 8.3 on drug labeling. [Internet]. 2014 [cited 2019 Aug 18]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/labeling/outline-section-81-83-drug-labeling>
28. F. Sa Del Fiol, M. Gerenutti, F. C. Groppo. Antibiotics and pregnancy. Pharmazie 60: 483–493 (2005)
29. Pejcic A. Drug induced oral reactions. [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Aug 20]; DOI: 10.5772/59261. Available from: <https://www.intechopen.com/books/emerging-trends-in-oral-health-sciences-and-dentistry/drug-induced-oral-reactions>
30. Vučićević-Boras V. Priručnik oralnih bolesti. Zagreb: Medicinska naklada; 2005., 125-43.
31. Zdravlje djece – Kreni zdravo! Afte u ustima kod djece. [Internet]. 2019 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <https://www.krenizdravo.rtl.hr/mame-i-bebe/zdravlje-djece/afte-u-ustima-kod-djece>
32. Burket's oral medicine. Acute pseudomembranous candidiasis (thrush). [Internet] 2012 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://burketsoralmedicine.blogspot.com/2012/11/acute-pseudomembranous-candidiasis.html>
33. Burket's oral medicine. Acute atrophic candidiasis. [Internet]. 2012 [cited 2019 Aug 22]. Available from: <http://burketsoralmedicine.blogspot.com/2012/11/acute-atrophic-candidiasis.html>



Stela Brlet rođena je 28. siječnja 1995. godine u Ogulinu. Upisuje Osnovnu školu Ivane Brlić – Mažuranić koju završava odličnim uspjehom i pohvalom. Iste godine dobiva diplomu Osnovne glazbene škole za smjer glasovir. Godine 2009. započinje srednjoškolsko obrazovanje u Gimnaziji Bernardina Frankopana Ogulin. Sva četiri razreda završava odličnim uspjehom. Temeljem rezultata državne mature 2013. godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistira u privatnoj stomatološkoj ordinaciji u Zagrebu kako bi stekla prva radna iskustva. Aktivno se služi engleskim jezikom.



