

# Trudnice i lijekovi u svakodnevnom radu doktora dentalne medicine

---

**Novoselnik, Karolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:546325>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-20**



*Repository / Repozitorij:*

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





Sveučilište u Zagrebu  
Stomatološki fakultet

Karolina Novoselnik

**TRUDNICE I LIJEKOVI U  
SVAKODNEVNOM RADU DOKTORA  
DENTALNE MEDICINE**

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2021.

Rad je ostvaren na Katedri za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.  
Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Ivana Šutej, Katedra za farmakologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Lektorica hrvatskog jezika: Ana Pavičić, mag. educ. philol.croat.

Lektorica engleskog jezika: Veronika Javor, mag. prim. educ.

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

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

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

Rad sadrži: 47 stranica  
5 tablica  
1 sliku  
CD

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

## **Zahvala**

Zahvaljujem svojoj mentorici izv. prof. dr. sc. Ivani Šutej jer je stručnim savjetima, strpljenjem i prijateljskom riječju pomogla oblikovati ovaj rad.

Zahvaljujem Ani Pavičić i Veroniki Javor na lekturi i podršci kakvu samo prijatelji mogu pružiti.

Hvala mojoj obitelji jer su mi bili motivacija i oslonac tijekom studiranja. Hvala mojim sestrama Martini i Senki jer su uvijek vjerovale u mene. Hvala mom ocu Mirku jer me naučio da su rad i disciplina put do uspjeha. Hvala mom bratu Antoniu jer me naučio čitati i pisati. Hvala mami Božici jer je vjetar pod mojim krilima.

Hvala i svim mojim prijateljima i kolegama koji su mi uljepšali vrijeme studiranja.

Posebno hvala Zvonimiru jer je sa mnom prošao sve ovo, a nije pobjegao.

# TRUDNICE I LIJEKOVI U SVAKODNEVNOM RADU DOKTORA DENTALNE MEDICINE

## Sažetak

Trudnoća je jedinstveno razdoblje u životu žene, praćeno mnoštvom značajnih anatomskih, fizioloških i hormonskih promjena. Tijekom trudnoće zapažamo funkcijske i strukturalne preinake u kardiovaskularnom, respiratornom, gastrointestinalnom, endokrinom i drugim sustavima.

Sukladno tome, iznimno je važna stalna edukacija trudnica o oralnom zdravlju za vrijeme trudnoće, segmentu njihovog zdravlja koje prolazi kroz značajne fiziološke i patološke promjene tijekom trudnoće, baš kao i ostali organski sustavi. Najčešće patološke promjene u usnoj šupljini odnose se na pojavu karijesa, parodontnih bolesti, promjena u sastavu sline i erozija zubi uslijed čestog povraćanja. Ova stanja važno je prevenirati ili liječiti, gdje do izražaja dolazi znanje stomatologa o dentalnim intervencijama kod trudnica, ali i trudnoći općenito. Naglasak je stavljen na stručnost terapeuta u postavljanju točne dijagnoze i odabiru terapije, bilo intervencijske bilo medikamentozne. Također, podvrgavanje trudnice rendgenskim snimanjima mora uvijek biti kritički promišljeno i pravilno indicirano.

Usprkos znanstvenim dokazima o štetnosti pojedinih lijekova u trudnoći, nemali broj trudnica koristi relativno velik broj lijekova u tom razdoblju. Nažalost, imamo najslikovitiji primjer neznanja i neopreza primjene lijekova u trudnoći koji nam je u nasljeđe ostavila Talidomidska katastrofa. Stoga je edukacija majki, ali i medicinskog osoblja o sigurnosti primjene lijekova u trudnoći postala imperativ.

Dakle, važan element rada stomatologa je propisivanje lijekova, koje predstavlja dodatan izazov kada govorimo o razdoblju trudnoće. Stoga donosimo pregled najsigurnijih lijekova za uporabu u dentalnoj medicini, ali i pojašnjenje teratogenosti i istraživanja lijekova za primjenu u trudnoći.

**Ključne riječi:** trudnoća; lijekovi; teratogenost; usna šupljina

## **PREGNANT WOMAN AND DRUGS IN DENTIST DAILY WORK**

### **Summary**

Pregnancy is unique time in a woman's life, accompanied by a variety of significant anatomic, physiologic and hormonal changes. During pregnancy we observe functional and structural modifications of cardiovascular, respiratory, gastrointestinal and endocrine systems.

Therefore, education of expectant mothers about importance of oral health during pregnancy is essential because that segment of their health goes through significant physiological and pathological changes, just as other organic systems do. Caries, parodontal diseases, changes in saliva composition and enamel erosions due to frequent vomiting are most common pathological alterations pregnant women encounter in oral cavity. Prevention and treatment of these conditions is necessary and that is where dentists' knowledge about interventions during pregnancy and knowledge about pregnancy in general, is shown. The emphasis is put on therapist's competence in diagnosis and election of therapy, interventional or with drugs. Moreover, X-ray filming during gravidity should always be carefully contemplated and used only when necessary.

Despite scientific evidence of harmful effects of certain drugs, that are used during pregnancy, considerable number of pregnant woman use relatively big number of medications during this period of time. Unfortunately, the Thalidomide tragedy is an example of what happens when drugs are used carelessly and with ignorance. Therefore, education of future mothers and medical personnel about usage of drugs during gravidity becomes imperative.

Likewise, prescribing drugs is an important part of dentists' everyday work. It represents an additional challenge during the gestation period. Therefore, the paper reviews the safest medicaments used in dental medicine, explanation of teratogenicity and researches of medicines used during pregnancy.

**Key words:** pregnancy; drugs; teratogenicity; oral cavity

## SADRŽAJ

1.	UVOD .....	1
2.	SISTEMSKE PROMJENE TIJEKOM TRUDNOĆE .....	3
2.1.	Kardiovaskularni sustav .....	4
2.2.	Respiratorni sustav .....	5
2.3.	Gastrointestinalni sustav .....	6
2.4.	Endokrini sustav .....	7
3.	UTJECAJ TRUDNOĆE NA ORALNO ZDRAVLJE .....	10
3.1.	Patološke promjene u usnoj šupljini tijekom trudnoće .....	11
3.1.1.	Karijes .....	11
3.1.2.	Parodontne bolesti .....	12
3.1.3.	Erozije zuba .....	14
3.1.4.	Promjene u količini i sastavu sline .....	14
3.1.5.	Melazma .....	15
3.2.	Dentalne intervencije kod trudnica .....	16
3.2.1.	Dentalne intervencije tijekom prvog tromjesečja .....	18
3.2.2.	Dentalne intervencije tijekom drugog tromjesečja .....	18
3.2.3.	Dentalne intervencije tijekom trećeg tromjesečja .....	19
3.2.4.	Trudnoća i radiografske snimke .....	20
4.	PRIMJENA LIJEKOVA U TRUDNOĆI .....	21
4.1.	Pojam teratogenosti .....	22
4.2.	Mehanizam prijenosa lijekova kroz posteljicu .....	24
4.3.	Utjecaj trudnoće na metabolizam lijekova .....	25
4.4.	Utvrđivanje potencijalne štetnosti lijeka u trudnoći .....	26
4.5.	Terapija lijekovima u trudnoći .....	29
4.5.1.	Analgetici .....	30
4.5.2.	Antibiotici .....	32
4.5.3.	Lokalni anestetici .....	33
4.5.4.	Fluoridi .....	34
4.5.5.	Sedativi i anksiolitici .....	34
5.	RASPRAVA .....	37
6.	ZAKLJUČAK .....	41
7.	LITERATURA .....	43
8.	ŽIVOTOPIS .....	46

## Popis skraćenica

ADHD – (engl. attention deficit hyperactivity disorder), poremećaj hiperaktivnosti i deficita pažnje

ALARA – (engl. as low as reasonably achievable), princip snimanja rendgenskih snimaka kod kojeg primijenjena doza zračenja mora biti najmanjeg mogućeg intenziteta, a da kvaliteta snimke ostane nepromijenjena

cm – centimetar

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FDA – (engl. U.S. Food and drugs administration), Američka uprava za hranu i lijekove

L – litra

mSv – milisivert

N<sub>2</sub>O – dušikov oksidul

NOAEL – (engl. no observed adverse effect level), doza lijeka do koje se ne bilježe negativni učinci

NSAID – (engl. nonsteroidal anti-inflammatory drugs) – nesteroidni antireumatici

PGE<sub>2</sub> – prostaglandin E<sub>2</sub>

pH – (lat. potentia hydrogenii – snaga vodika), broj koji služi kao mjera kiselosti

RTG – rendgenski



## **1. UVOD**

Njemačka farmaceutska tvrtka *Chemie Grünenthal* sintetizirala je 1953. godine lijek Talidomid. Na tržištu je bio sve do 1961. godine, a koristio se za liječenje akutnih respiratornih infekcija te kao sedativ i antiemetik. Upravo je njegov antiemetički učinak bio povod da se propisuje trudnicama u prvom tromjesečju što je dovelo do najvećeg farmaceutskog skandala u povijesti, poznatim pod nazivom Talidomidska katastrofa. Naime, kasnije je dokazano kako samo jedna doza Talidomida u razdoblju od 28. do 50. dana trudnoće uzrokuje kongenitalne malformacije udova, poremećaj poznat pod nazivom fokomelija. Pretpostavlja se kako je u razdoblju od 3 godine rođeno više od 10 000 djece s ovim poremećajem, najviše u tadašnjoj Zapadnoj Njemačkoj, iako je lijek bio odobren u više od 40 država.

Premda se radi o katastrofalnom događaju, iz njega je proizašlo veliko otkriće. Naime, sve do tada znanstvenici su smatrali kako je placentarna barijera potpuno nepropusna. Talidomidska katastrofa potaknula je daljnja promišljanja i istraživanja o sigurnosti primjene lijekova u trudnoći.

U današnje vrijeme, Talidomid je prepoznat kao jedan od najučinkovitijih lijekova za liječenje multiplog mijeloma te ja kao takav u upotrebi u mnogim državama, s naglaskom na trudnoću kao apsolutnu kontraindikaciju za upotrebu ovog lijeka (1).

Danas se zna kako je trudnoća turbulentno stanje koje prati niz fizioloških promjena kardiovaskularnog, respiratornog, gastrointestinalnog i drugih sustava.

Obrada trudne pacijentice izazov je za svakog kliničara pa tako i stomatologa. Nužno je veliko znanje o spomenutim prilagodbama organizma te eventualnim patološkim promjenama u usnoj šupljini koje mogu biti potencirane trudnoćom. Također, trudnoća nije kontraindikacija za sve stomatološke intervencije; svaka indikacija nosi sa sobom i odgovarajući terapijski odgovor. Izbjegavanje dentalnih intervencija kao i propisivanja lijekova, može imati pogubniji učinak na ishode trudnoće od kvalitetne i pravovremene aplikacije istih.

U radu donosimo pregled najvažnijih fizioloških i patoloških promjena u trudnoći, važnih za stomatologa, kao i opis najsigurnijih lijekova za korištenje i propisivanje u ordinaciji dentalne medicine. Pritom je stavljen naglasak na opće pravilo koje se odnosi na propisivanje lijekova trudnicama, a temelji se na principu da dobrobit primijenjenog lijeka za majku uvijek mora biti veća od rizika za plod.

## **2. SISTEMSKE PROMJENE TIJEKOM TRUDNOĆE**

Trudnoća je jedinstveno razdoblje u životu žene praćeno nizom anatomske, hormonalne i psihološke promjene. Ove fiziološke promjene događaju se i u posve zdravim trudnoćama, što više njihovo su obilježje. Zapažamo strukturalne i funkcijske preinake u kardiovaskularnom, gastrointestinalnom, respiratornom, endokrinom i drugim organskim sustavima.

Iako su prilagodbe organizma žene tijekom trudnoće normalne, one zahtijevaju oprez i prilagodbu načina liječenja stomatologa te se moraju uzeti u obzir tijekom prepisivanja lijekova trudnicama (2).

## **2.1. Kardiovaskularni sustav**

Kardiovaskularne promjene tijekom trudnoće uključuju povećanje srčanog minutnog volumena, otkucaja srca i ukupnog volumena krvi majke (2).

Zbog povećanog protoka krvi kroz posteljicu te zbog općeg povećanja majčina metabolizma, srčani minutni volumen majke poveća se 30 do 40% do kraja 27. tjedna trudnoće. Nakon toga, iz nerazjašnjenih razloga, srčani minutni volumen se vrati gotovo na normalnu razinu tijekom posljednjih osam tjedana trudnoće, iako krvni protok kroz maternicu ostaje velik.

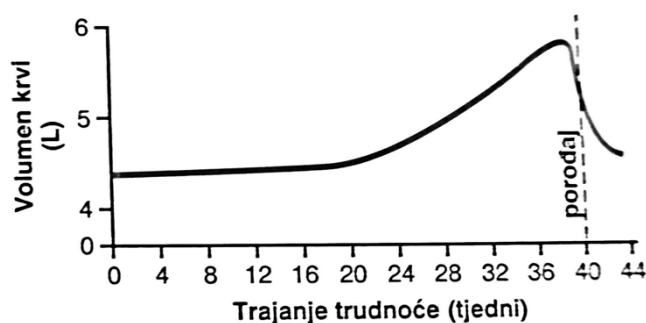
Također, ukupni volumen majčine krvi povećava se tijekom trudnoće (slika 1) pa je uoči porođaja veći za otprilike 30% od normalne vrijednosti. Najveće povećanje događa se tijekom druge polovice trudnoće. Povećanje volumena krvi može se objasniti lučenjem velikih količina aldosterona i estrogena, pojačanim bubrežnim zadržavanjem vode, te povećanom aktivnošću koštane srži koja dovodi do povećanja broja eritrocita i posljedičnom porastu volumena tekućine. Rezultat navedenih preinaka u kardiovaskularnom sustavu majke je povećanje od otprilike 1 do 2L krvi što predstavlja sigurnosni čimbenik za majku u slučaju povećanog krvarenja tijekom samoga poroda (3).

Osim toga, kod čak 96% trudnica pojavljuje se sistolički šum srca uzrokovan povećanim protokom krvi kroz pulmonalne i aortalnu valvulu (2).

Sukladno promjenama u kardiovaskularnom sustavu te vazomotornoj nestabilnosti, trudnice su sklone nastanku posturalne hipotenzije.

Rastom fetusa i maternice dolazi do pritiska navedenih struktura na donju šuplju venu i aortu što se osobito očituje u ležećem položaju, npr. na stomatološkom stolcu. Pritisak na velike krvne žile rezultira smanjenim povratom venske krvi u srce, a posljedično i smanjenim minutnim srčanim volumenom te smanjenim uteroplacentarnim krvnim protokom. Aortokavalna kompresija dovodi do hipotenzivnog sindroma koji se očituje slabošću, pojačanim znojenjem, nemirom, tinitusom, bljedoćom, a u težim slučajevima sinkopom i konvulzijama (2).

Kako bi se izbjegao nastanak hipotenzije kod trudnica tijekom posjete stomatologu, potrebno je pacijenticu smjestiti tako da joj je desni bok podignut za 10 do 12cm u odnosu na lijevi, tj. treba biti nagnuta za 5 do 15% na lijevu stranu kako bi se smanjio pritisak fetusa na *venu cavu* (4).



Slika 1. Učinak trudnoće na porast volumena krvi majke (3)

## 2.2. Respiratorni sustav

Promjene respiratornog sustava tijekom trudnoće prate povećanje fetusa kao i povećane potrebe za kisikom kako majke tako i fetusa.

Fetus svojim rastom pritišće ošit te se on pomiče 3 do 4cm torakalno što dovodi do porasta intratorakalnog tlaka. Povećani tlak u prsištu uzrokuje povećanje obujma prsnog koša te ekspanziju rebara. Rezultat je smanjenje funkcijskog rezidualnog kapaciteta od 15 do 20%.

Povećana potreba za kisikom nastaje kao posljedica povećanja bazalnog metabolizma i tjelesne mase pa je tako količina kisika koju trudnica troši pred kraj trudnoće oko 20% veća u usporedbi s normalnim vrijednostima. Sukladno tome, nastaje i veća količina ugljikova dioksida (4).

Dakle, u trudnice je povećan minutni volumen disanja za oko 50%, a smatra se kako visoke razine progesterona u krvi još više povećavaju minutni volumen disanja, primjereno učinku progesterona na dišni centar kojemu povećava osjetljivost na ugljikov dioksid. Istovremeno arterijski se parcijalni tlak ugljikovog dioksida smanjuje na malo niže vrijednosti od normale. Zbog potiskivanja ošita prema gore i posljedično njegovog smanjenog gibanja, a istovremenog povećanja potrebe za kisikom dolazi do povećanja frekvencije disanja kako bi se minutni volumen disanja održao na dostatnoj razini (3).

Hiperventilacija može započeti već u prvom tromjesečju i pogoršavati se tijekom trudnoće. Otprilike 50% trudnica žali se na dispneju do 19. tjedna trudnoće, dok njih čak 75% prijavljuje dispneju do 31. tjedna trudnoće (4).

Nadalje, povećano lučenje estrogena tijekom trudnoće nerijetko uzrokuje edem kapilara u području nazofarinksa. Krvne žile postaju osjetljive i sklone oštećenjima što dovodi do rinitisa, nazalne kongestije i predispozicije za epistaksu. Iako je navedeno problem samo po sebi, uzrokuje i dodatni problem; disanje na nos je često otežano pa trudnice imaju tendenciju disanja na usta, osobito noću. Ako navedeno stanje potraje može doći do nastanka kserostomije i ugrožavanja zdravlja usne šupljine zbog izostanka protektivnih učinaka sline. Ovakve pacijente važno je prepoznati na vrijeme te intervenirati u cilju prevencije nastanka karijesa, osobito kod pacijentica koje i inače imaju visok rizik za nastanak karijesa i/ili nezadovoljavajuću oralnu higijenu (2,4).

### **2.3. Gastrointestinalni sustav**

Promjene u gastrointestinalnom sustavu posljedica su kombiniranog djelovanja mehaničkih i hormonalnih čimbenika.

S obzirom na rast maternice, želudac je pomaknut superiorno što povećava intragastrični tlak. S druge strane, povećana koncentracija progesterona dovodi do smanjenja ezofagealnog tonusa te smanjenja motiliteta želuca i crijeva. Navedene promjene rezultiraju povećanim rizikom za nastanak gastritisa i gastroezofagealnog refluksa.

Sukladno tome, pacijentica u stomatološkom stolcu treba biti smještena što uspravnije kako bi se preveniralo dodatno povećanje abdominalnog tlaka i pogoršanje gastrointestinalnih tegoba (2).

Ipak, najveći problemi probavnog sustava koje trudnice doživljavaju su mučnina i povraćanje. Dvije trećine trudnica iskuse ove simptome, a vrhunac pojavnosti je krajem prvog tromjesečja. Patofiziološki oni nastaju zbog udruženog hormonskog djelovanja estrogena i progesterona. Kod trudnica koje imaju navedene tegobe treba izbjegavati jutarnje termine za izvođenje stomatoloških zahvata. Također, treba ih savjetovati da izbjegavaju citrusne napitke kao i masnu hranu koja pogoršava gastrointestinalne tegobe. Osim toga, preporuča se i uzimanje suplemenata poput željeza za normalnu fetusnu eritropoezu te folnu kiselinu za normalnu sintezu nukleinskih i aminokiselina (4).

Još jedna tegoba na koju se žale žene tijekom trudnoće je ptijalizam. Ova komplikacija češće se pojavljuje kod trudnica koje pate i od mučnine. Premda kod nekih žena dolazi do stvarnog povećanja lučenja slin, kod većeg dijela je samo prisutan osjećaj veće količine slin u ustima kao posljedica smanjenog gutanja iste. Dakle, veća količina slin rezultat je smanjenog gutanja zbog mučnine, a ne pravog porasta u produkciji slin (2).

#### **2.4. Endokrini sustav**

Posteljica tijekom trudnoće luči ljudski korionski gonadotropin, estrogene i progesteron. Estrogeni potiču proliferaciju većine majčinih reproduktivnih organa pa tako dolazi do povećanja maternice, dojki i kanalića u njima, te vanjskih spolnih organa. Osim toga, estrogeni uzrokuju relaksaciju ligamenata simfize pa zglobovi zdjelice postaju razmjerno gipki kako bi se olakšao prolazak fetusa kroz porođajni kanal.

Jednako važan hormon je i progesteron kojega u početku trudnoće luči žuto tijelo, a kasnije posteljica. On smanjuje kontrakcije maternice i na taj način sprječava spontani pobačaj. Pridonosi razvoju ploda i prije implantacije u tkivo maternice. Također, smatra se kako pod utjecajem progesterona nastaju decidualne stanice u endometriju maternice koje imaju važnu ulogu u ranoj prehrani embrija. Osim toga, progesteron, zajedno s estrogenom, pomaže u pripremi dojki za laktaciju (3).

Kada govorimo o hormonalnim promjenama tijekom trudnoće, neizostavno je spomenuti i ljudski korionski gonadotropin, hormon koji se može izmjeriti u krvi 8 do 9 dana nakon ovulacije, dakle vrlo kratko nakon implantacije blastociste u endometrij. Njegov glavni zadatak je sprječavanje involucije žutog tijela te poticanje žutog tijela na lučenje estrogena i progesterona. Na taj način spriječena je pojava menstruacije, a potaknut je rast endometrija i pohrana hranjivih tvari. Utjecajem humanog korionskog gonadotropina žuto tijelo u jajniku dvostruko poveća svoju veličinu mjesec dana nakon početka trudnoće. Ukloni li se žuto tijelo prije 7. tjedna trudnoće, gotovo uvijek dolazi do prekida trudnoće.

Također, humani korionski gonadotropin uzrokuje i stvaranje testosterona u intersticijskim stanicama testisa muškog fetusa. To lučenje testosterona uzrokuje u fetusa razvoj muških, a ne ženskih spolnih organa (3).

Osim spolnih, i druge endokrine žlijezde žene snažno reagiraju na trudnoću. Premda i hormoni posteljice djeluju na hipofizu i druge žlijezde, to je većim dijelom posljedica povećanog metaboličkog opterećenja majke.

Adenohipofiza se u trudnoći poveća za otprilike 50%, a sukladno tome i lučenje njenih hormona kortikotropina, tireotropina i prolaktina. S druge strane, lučenje folikulstimulacijskog i luteinizacijskog hormona je gotovo posve prekinuto zbog inhibicijskog učinka estrogena i progesterona.

Iz kore nadbubrežne žlijezde umjereno se poveća lučenje glukokortikoida s ciljem mobilizacije aminokiselina iz tkiva majke koje su potrebne za izgradnju tkiva fetusa. Također, u trudnoći je karakteristično gotovo dvostruko povećanje lučenja aldosterona. Aldosteron i estrogen uzrokuju povećanu apsorpciju natrija iz bubrežnih kanalića, a posljedično i zadržavanje vode što može dovesti do nastanka hipertenzije kod trudnice.

Nadalje, povećano je i lučenje hormona štitnjače, organa koji se tijekom trudnoće poveća i do 50%. Stimulaciju lučenja tiroksina uzrokuju ljudski korionski gonadotropin i ljudski korionski tireotropin, hormoni koje luči posteljica.

Povećano je i lučenje paratireoidnog hormona što uzrokuje apsorpciju kalcija iz kostiju majke kako bi se održala normalna izvanstanična koncentracija kalcija, usprkos tome što ga fetus koristi za osifikaciju svojeg skeleta (3).



Tablica 1. Sažetak fizioloških promjena tijekom trudnoće

Kardiovaskularni sustav	<ul style="list-style-type: none"> <li>- povećanje ukupnog volumena krvi</li> <li>- povećanje srčanog minutnog volumena</li> <li>- sistolički šum srca</li> <li>- snižena amplituda T-vala na elektokardiogramu</li> </ul>
Respiratorni sustav	<ul style="list-style-type: none"> <li>- povećanje intratorakalnog tlaka</li> <li>- povećana potrošnja kisika</li> <li>- povećan minutni volumen disanja</li> <li>- progesteronom inducirana hiperventilacija</li> <li>- nazalna kongestija i epistaksa</li> </ul>
Gastrointestinalni sustav	<ul style="list-style-type: none"> <li>- povećanje intragastričnog tlaka uslijed pomaka želuca superiornije</li> <li>- smanjen tonus jednaka</li> <li>- smanjen motilitet želuca i crijeva</li> <li>- refluks želučane kiseline</li> <li>- mučnina i povraćanje</li> </ul>
Endokrini sustav	<ul style="list-style-type: none"> <li>- povećano lučenje estrogena, progesterona, steroida, tiroksina</li> <li>- povećana koncentracija inzulina</li> </ul>
Mokraćni sustav	<ul style="list-style-type: none"> <li>- periferni edemi zbog smanjene koncentracije intravaskularnih proteina</li> <li>- povećana brzina glomerularne filtracije</li> <li>- biokemijske promjene koje povećavaju rizik za nastanak urinarnih infekcija</li> </ul>
Hematologija	<ul style="list-style-type: none"> <li>- povećan broj eritrocita i leukocita</li> <li>- fiziološka anemija</li> <li>- povećana koncentracija faktora zgrušavanja</li> <li>- povećan rizik za nastanak tromboemboličkih incidenata</li> </ul>

### **3. UTJECAJ TRUDNOĆE NA ORALNO ZDRAVLJE**

### 3.1. Patološke promjene u usnoj šupljini tijekom trudnoće

Porast lučenja većine hormona, posebice estrogena i progesterona, odražava se na usnoj šupljini jednako kao i na ostalim organskim sustavima. Oralne manifestacije povezane s trudnoćom odnose se na meka i tvrda tkiva usne šupljine. Neke od najčešćih promjena u trudnoći su karijes, parodontne bolesti, posebice gingivitis i gingivalna hiperplazija, piogeni granulom te promjene u lučenju sline (5).

Važno je napomenuti kako se sva ova stanja mogu liječiti, ali i prevenirati redovitim posjetima stomatologu. Međutim, svjedoci smo činjenice da trudnice često ne posjećuju stomatologe. Razlozi su različiti, ali sve ih možemo povezati s neznanjem. Stoga je edukacija trudnica, ali i ostalog medicinskog osoblja poput ginekologa, primalja i medicinskih sestara prioritet. Navedeni zdravstveni radnici svakodnevno su u kontaktu s trudnicama te je njihov zadatak naglasiti važnost oralnog zdravlja, kako za majku tako i za dijete, te uputiti trudnicu na pregled stomatologu.

#### 3.1.1. Karijes

Karijes je infektivna bolest kod koje dolazi do otapanja cakline. Istraživanja su pokazala kako tijekom demineralizacije prvo dolazi do otapanja anorganske, a potom organske komponente zuba. Također, hipoteze koje objašnjavaju mehanizam nastanka karijesa ističu ulogu mikroorganizama, točnije *Streptococcus mutans*. Streptokoki su bakterije koje brzo stvaraju velike količine kiselina tijekom vlastitog metabolizma ugljikohidrata. Stvaranjem velikih količina kiselina snižavaju pH usne šupljine i osiguravaju povoljne uvjete drugim acidofilnim bakterijama. Navedeno rezultira stvaranjem zubnog plaka i demineralizacijom tvrdih zubnih tkiva (6).

Trudnice su posebna skupina pacijenata koje imaju povećanu sklonost nastanku karijesa sukladno hormonskim promjenama, češćoj konzumaciji šećera u prehrani, needuciranosti i neredovitim stomatološkim kontrolama.

Često povraćanje rezultira povećanom prisutnošću kiselina u usnoj šupljini što osigurava povoljan okoliš za razmnožavanje i djelovanje kariogenih patogena te dodatnu demineralizaciju (7).

Kontrola karijesa kod trudnica vrlo je važna; studije pokazuju kako djeca majki koje imaju visok karijes rizik i sama imaju povećan rizik za nastanak istoga (8) o čemu će biti govora kasnije u radu.

Nadalje, neliječeni karijes često progredira u pulpitis i odontogenu upalu.

Iako se trudnice ne smatraju u općem smislu imunokompromitiranim pacijentima, njihov imunosni sustav je suprimiran kao odgovor na razvoj fetusa. Evidentan je pad u aktivnosti staničnog imuniteta kao i stanica ubojica (eng. *natural killer cells*). Posljedično, odontogene upale kod trudnica imaju tendenciju rapidnog širenja i zahvaćanja dubokih tkivnih prostora. U najtežim slučajevima može biti kompromitiran dišni put majke i na taj način ugrožen njen život.

Stoga je u slučajevima pojave odontogene upale kod trudnica važna promptna intervencija stomatologa. Pulpa zahvaćena upalom treba biti ekstirpirana te provedeno odgovarajuće endodontsko liječenje ili vađenje zuba uzročnika. Također, apsces se mora drenirati na odgovarajući način.

Napominjemo kako dugotrajna upotreba analgetika i antibiotika umjesto dentalne intervencije nije opravdana. Pacijentica ne bi trebala čekati poslije poroda kako bi rješavala karijes i upale u usnoj šupljini (2).

### **3.1.2. Parodontne bolesti**

Studije pokazuju povezanost između parodontnih bolesti kod trudnica i prijevremenih porođaja, niske porođajne težine novorođenčeta te preeklampsije. Istraživanje je provedeno na 400 trudnica koje su imale gingivitis ili neku drugu parodontnu bolest te je dokazana pozitivna korelacija između spomenutih bolesti i niske porođajne težine djeteta, premda uzročna povezanost nije razjašnjena (5).

Također, dokazano je kako oralni patogeni prolaze placentalnu barijeru i mogu utjecati na amnionsku membranu, amnionsku tekućinu, posteljicu, fetalni krvotok, pluća i mozak. Naglašavamo i ulogu upalnih markera (interleukina 6, interleukina 8 i PGE2) koji su pronađeni u amnionskoj tekućini majki koje su bolovale od parodontnih bolesti, a povezujemo ih s preranim porodom i niskom porođajnom težinom (7). Naime, povećana koncentracija prostaglandina u sulkusnoj tekućini i krvi povezuje se s preranim kontrakcijama maternice i prijevremenim porodom (9).

Povećana razina cirkulirajućeg estrogena, koji uzrokuje povećanu permeabilnost krvnih žila, predisponirajući je čimbenik za nastanak gingivitisa i gingivalne hiperplazije kod trudnica.

Trudnički gingivitis obično se pojavljuje u prvom tromjesečju, a nastaje, osim zbog povećane razine progesterona i estrogena, zbog upalnog odgovora gingive na lokalne iritanse, smanjenog imunskog odgovora te drugih promjena oralne flore (2). Gingivitis se pojavljuje kod 60 do 70% trudnica i važno ga je na vrijeme prepoznati (7).

Papile postaju crvene, edematozne, osjetljive na dodir te sklone krvarenju (2).

Kod dijela pacijentica, točnije njih 1 do 5%, ovo stanje progredira lokalno u piogeni granulom ili "trudnički tumor", koji se najčešće pojavljuje na labijalnoj strani papila (7). Trudnički tumor promatramo kao zasebni entitet, a pojavljuje se najčešće tijekom prvog i drugog tromjesečja i to posebno tijekom prve trudnoće (5). Tvorba je crvena, edematozna, glatka i lobulirana i premda je primarna lokalizacija gingiva, može se pojaviti i na jeziku, nepcu te bukalnoj sluznici. Ova izraslina raste rapidno, ali se obično spontano povlači nakon poroda (7).

Mobilnost zuba još je jedan znak koji možemo vidjeti kod trudnica, a ukazuje na parodontnu bolest. Nastaje kao negativna posljedica djelovanja spolnih hormona na mineralni sastav lamine dure i potpornih tkiva zuba. Nedostatak vitamina C može dodatno pogoršati mobilnost zuba te se trudnicama preporuča nadoknada istog.

Također, važno je uklanjanje lokalnih iritirajućih čimbenika poput zubnog plaka čime još jednom dolazimo do važnosti oralne higijene za oralno zdravlje, kako u općoj populaciji tako i kod trudnica (2). Osim toga, nužno je provoditi redovite stomatološke kontrole koje uključuju kontrolu plaka te supragingivno i subgingivno čišćenje kamenca. Indicirana je i uporaba tekućina za ispiranje usta na bazi klorheksidina.

### **3.1.3. Erozije zuba**

Tijekom trudnoće oralna šupljina je češće izložena djelovanju želučane kiseline koja može erodirati zubnu caklinu. U prvom dijelu trudnoće želučana kiselina je prisutna zbog jutarnjih mučnina i čestog povraćanja koje iskusi velik broj trudnica. Kasnije tijekom trudnoće dolazi do refluksa želučane kiseline zbog popuštanja ezofagealnog sfinktera i povećanog intragastričnog tlaka zbog rasta maternice i samog fetusa.

Želučana kiselina izrazito smanjuje pH usne šupljine i uzrokuje otapanje zubne cakline što je osobito izraženo na lingvalnim i palatinalnim ploham prednjih zuba koji su više izloženi djelovanju kiseline.

Edukacija trudnice je izrazito važna kako bi se smanjio negativan učinak djelovanja kiseline. Trudnice se savjetuje da nakon povraćanja ispiru usnu šupljinu otopinom vode i sode bikarbone (jedna žličica sode bikarbone na čašu vode) kako bi natrijev bikarbonat iz sode bikarbone neutralizirao djelovanje kiseline. Također, važno ih je upozoriti da ne četkaju zube zubnom četkicom odmah nakon povraćanja. Na taj način samo bi pogoršale stanje jer bi, ionako "otopljenu" caklinu dodatno mehanički oštetile. Osim toga, važno ih je upozoriti da svakodnevno trebaju koristiti zubnu četkicu s mekanim vlaknima kako bi smanjile rizik oštećivanja cakline. Preporučljivo je koristiti zubne paste i/ili gelove s fluoridima kako bi se potaknula remineralizacija tvrdih zubnih tkiva.

Osim navedenog, u prevenciji erozije zuba mogu se koristiti i antacidi te antiemetici u dogovoru s liječnikom. Preporučljiva je prehrana s malim udjelom ugljikohidrata (8).

### **3.1.4. Promjene u količini i sastavu sline**

Glavne promjene u trudnoći vezane uz slinu odnose se na njen protok i sastav; količinu hormona i promjene pH.

Istraživanja o protoku sline u trudnoći pokazuju neujednačene rezultate; dio prikazuje smanjenje u količini stimulirane sline, dok dio prikazuje kako nema razlika u odnosu na normalne vrijednosti (5). Ipak, dio trudnica žali se na povećane količine sline u ustima što povežujemo sa smanjenim gutanjem iste uslijed mučnina, kako je objašnjeno ranije (2).

Promatrajući sastav sline kod trudnica uočeno je smanjenje koncentracije natrija kao i smanjenje pH vrijednosti. S druge strane, povećana je razina kalija, proteina i estrogena.

Provjera razine salivarnog estrogena predlaže se kao *screening test* za detekciju trudnica s povećanim rizikom prijevremenog poroda. Naime, trudnice kod kojih se dogodio prijevremeni porod pokazale su veće razine estrogena u slini u odnosu na trudnice s normalnom dužinom trudnoće. Osim toga, salivarni estrogen potiče proliferaciju i deskvamaciju oralne mukoze te pojačano lučenje sulkusne tekućine. Deskvamirane stanice dodatan su nutritivni poticaj bakterijama za rast i razvoj karijesa (5).

### **3.1.5. Melazma**

Melazma ili hiperpigmentacija stanje je koje se često vidi kod trudnica. Još se naziva i “trudnička maska”. Očituje se bilateralnom pojavom smeđih, hiperpigmentiranih mrlja na sredini obraza. Ova promjena obično se pojavljuje tijekom prvog tromjesečja i to kod 73% trudnica. Etiologija je nepoznata, ali se pretpostavlja da je melazma povezana s povećanim razinama estrogena i progesterona u krvi. Hiperpigmentacije obično nestaju nakon porođaja (5).

### 3.2. Dentalne intervencije kod trudnica

Kod žena koje planiraju trudnoću najbolje je sve potrebne dentalne zahvate obaviti prije trudnoće, dok je kod neplaniranih trudnoća drugo tromjesečje najsigurniji period za stomatološke intervencije. Ipak, važno je objasniti pacijentici kako nema razloga da odgađa posjet stomatologu za vrijeme nakon poroda. Trudnoća nije kontraindikacija za izvođenje nužnih zahvata na zubima i mekim tkivima oralne šupljine. Dapače, u njenom i interesu djeteta je na vrijeme prepoznati patološke promjene u usnoj šupljine te iste pravovremeno sanirati (7).

Stomatološki pregled trudnice počinje, kao i uvijek, uzimanjem iscrpne anamneze. Osim osnovnih pitanja koja se tiču općeg i oralnog zdravlja, važno nam je saznati i prehrambene navike trudnice te konzumira li slatka pića, alkohol ili cigarete. Nakon toga pristupa se ekstraoralnom i intraoralnom pregledu te izvođenju zahvata i eventualnom propisivanju lijekova.

Stomatolog mora s oprezom pristupiti propisivanju lijekova trudnicama, ali i svim ženama reproduktivne dobi kod kojih nije dokazano kako nisu trudne, kako bi se izbjegao neželjeni učinak na plod (4).

Nadalje, jedan od najvažnijih zadataka stomatologa jest educirati trudnicu o održavanju pravilne oralne higijene te joj objasniti značaj kontrole plaka za oralno, ali i opće zdravlje.

Upute koje stomatolog daje trudnoj pacijentici uključuju savjete (7):

- pranje zubi dva puta dnevno mekanom četkicom i pastom s fluoridima
- čišćenje zuba koncem jednom dnevno
- izbjegavanje slatke hrane i pića
- u slučaju povraćanja ispirati usta otopinom vode i sode bikarbone te izbjegavati četkanje sat vremena nakon povraćanja

Pacijentice često slušaju savjete svojih majki ili prijateljica te drugih ljudi iz svoje okoline koji ih krivo savjetuju o oralnom zdravlju za vrijeme trudnoće. Na taj način razvijaju se neispravna uvjerenja i mitovi koje stomatolog mora odagnati svojim znanjem i profesionalnošću. U tablici 2 prikazani su neki od najčešćih mitova vezanih uz trudnoću i oralno zdravlje te znanstvene činjenice koje ih pobijaju. Korištenje ovakve ili slične tablice u obliku letka moglo bi biti korisno za edukaciju i bolje razumijevanje odnosa trudnoće i oralnog zdravlja kod trudnica.



Tablica 2. Mitovi i činjenice o trudnoći i oralnom zdravlju (7)

Mitovi	Činjenice
Trudnoća i oralno zdravlje nisu povezani	Trudnice su sklone različitim patološkim promjenama oralne šupljine poput karijesa, parodontitisa, gingivitisa, erozija i dr.
Radiografske snimke zabranjene su tijekom cijele trudnoće	Korištenje X-zraka u dentalne svrhe smatra se sigurnim tijekom trudnoće, ako se pritom poštuje ALARA* princip s ciljem minimaliziranja ekspozicije pacijentice.
Stomatolog ne mora znati ako je pacijentica trudna	Pacijentica mora upozoriti stomatologa da je trudna kako bi joj on mogao na ispravan i siguran način pružiti zdravstvenu skrb te na vrijeme uočiti oralne patologije karakteristične za trudnoću.
Dobiti dijete - izgubiti zub	Suprotno mišljenjima, dijete ne uzima kalcij iz majčinih zuba. Ovakvo mišljenje se vjerojatno razvilo zbog činjenice da su trudnice sklonije karijesu. Ipak, gubitak zuba zbog trudničkog karijesa može se i mora izbjeći.
Oralno zdravlje majke ne utječe na oralno zdravlje djeteta	Trudnoća je idealno vrijeme za edukaciju žena o važnosti oralnog zdravlja, kako njih samih tako i njihovog djeteta. Restauracije postojećih karijesnih lezija u ustima majke smanjuju rizik za nastanak karijesa kod djeteta.  Loša prehrana majke tijekom trudnoće utječe na intrauterini razvoj zuba djeteta.

\*ALARA (eng. *As Low As Reasonably Achievable*) – primijenjene doze zračenja kod radioloških snimanja moraju biti najmanjeg mogućeg intenziteta, a da kvaliteta snimke ostane nepromijenjena (10)

### **3.2.1. Dentalne intervencije tijekom prvog tromjesečja**

Tijekom prvog tromjesečja, tj. između 1. i 12. tjedna trudnoće, preporučljivo je da trudnica obavi kontrolu kod stomatologa zbog procjene trenutnog statusa zubi i općenito zdravlja usne šupljine. Također, na prvom pregledu pacijentica će dobiti informacije o oralnim promjenama koje može očekivati tijekom trudnoće te kako izbjeći neželjene posljedice po oralno zdravlje koje dolaze sa spomenutim promjenama. U ovom periodu ne preporuča se izvođenje dentalnih zahvata, osim ako se ne radi o hitnim stanjima. Dva su razloga zbog kojih se izbjegavaju intervencije u ovom periodu. Prvi leži u činjenici da je ovo delikatno razdoblje organogeneze u kojem je plod izrazito osjetljiv na djelovanje teratogena. Drugi razlog povezujemo s podatkom da u ovom razdoblju jedna od pet trudnoća završi spontanom pobačajem. Dentalni zahvati koji prethode pobačaju i vremenskim slijedom se mogu povezati s istim, mogu se smatrati uzrokom spontanog pobačaja. Iako je navedeno teško dokazati i ne može se sa sigurnošću odrediti uzrok pobačaja, zasigurno će uzrokovati neugodnosti i probleme za terapeuta (5).

Preporuke za prvo tromjesečje (5):

- pacijenticu naručiti u kasnijim terminima ako pati od jutarnjih mučnina
- edukacija trudnice o oralnim promjenama koje će se dogoditi tijekom trudnoće
- naglasiti važnost oralne higijene i kontrole plaka
- provoditi samo preventivne postupke i hitne intervencije ako su potrebne
- izbjegavati rutinske radiografije, koristiti RTG samo ukoliko je snimka neophodna

### **3.2.2. Dentalne intervencije tijekom drugog tromjesečja**

U drugom tromjesečju, tj. između 13. i 24. tjedna organogeneza je završena te je rizik za fetus mali. Ovo je najsigurnije razdoblje za izvođenje dentoalveolarnih zahvata.

Također, majka je imala vremena priviknuti se na trudnoću te primijetiti ako postoje neki oralni problemi koji je muče. Osim toga, dijete još nije dovoljno veliko da bi svojom težinom i/ili položajem onemogućavalo majku da sjedi relativno dulje vrijeme na stomatološkom stolcu (5).

Preporuke za drugo tromjesečje (4):

- upute o oralnoj higijeni/kontrola plaka
- subgingivno čišćenje kamenca kiretama može se izvoditi ako je potrebno
- kontrola aktivnih oralnih bolesti, ako postoje
- izvođenje elektivnih dentalnih zahvata je sigurno
- radiografske snimke koristiti samo ako je nužno

### **3.2.3. Dentalne intervencije tijekom trećeg tromjesečja**

Trećim tromjesečjem smatramo razdoblje od 29. tjedna trudnoće do poroda. Premda u ovom razdoblju ne postoje rizici za dijete zbog izvođenja dentalnih zahvata, njihovo izvođenje može biti otežano zbog neudobnosti za majku. Nije na odmet ponoviti kako je u ovom razdoblju povećan rizik za nastanak posturalne hipotezije zbog pritiska djeteta na donju šuplju venu. Kako bi se izbjegli neželjeni događaji poput nesvjestice ili sinkope, važno je pacijenticu staviti u polusjedeći položaj u stomatološkom stolcu te joj, po mogućnosti, podići desni kuk (4).

Nadalje, rutinske dentalne intervencije prakticiraju se tijekom prve polovice trećeg tromjesečja, dok se pred kraj trudnoće izbjegavaju (5).

Preporuke za treće tromjesečje (5):

- nastaviti s uputama o oralnoj higijeni i kontrolom plaka
- čišćenje i poliranje korjenova kiretama može se izvoditi, ako je potrebno
- izbjegavati dentalne zahvate tijekom druge polovice trećeg tromjesečja
- RTG snimke koristiti samo ako je neophodno

### 3.2.4. Trudnoća i radiografske snimke

Prilikom izlaganja rendgenskim (RTG) zrakama, čovjek je izložen ionizirajućem zračenju. Ionizirajuće zračenje ima veliku energiju uslijed koje iz atoma izbija elektron, čime takvi atomi postaju ioni. Posljedično, promijenjena su fizikalna i kemijska svojstva atoma.

Biološki učinak zračenja nastaje djelovanjem rendgenskih zraka na molekulu masti, proteina ili ugljikohidrata. Ipak, najvažnijim se smatra učinak zračenja na deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK). Pritom može doći do promjena unutar jezgre ili citoplazme stanice, usporenog rasta ili eventualne apoptoze. Također, utjecajem RTG zraka mogu nastati oštećenja kromosoma, tj. genska oštećenja. Dakle, RTG zrake imaju i teratogeni učinak. Negativne posljedice zračenja na plod tijekom trudnoće, mogu se uočiti odmah nakon poroda ili se uočavaju u kasnijoj dobi. Primjerice, spominje se pojava povećane učestalosti leukemija i karcinoma kod djece koja su intrauterino bila izložena ionizirajućem zračenju (10).

Ipak, dentalna radiografska snimanja mogu se primjenjivati u trudnoći za određena akutna stanja (11). Dakle, pravilna indikacija najvažnija je preventivna mjera u zaštiti trudnica i ploda od ionizirajućeg zračenja. Ukoliko se majka podvrgava radiografskom snimanju moraju se koristiti sve mjere zaštite od zračenja (npr. olovne pregače za abdomen i vrat). Također, uvijek se primjenjuje načelo ALARA (eng. *as low as reasonably achievable*) što znači da primijenjene doze moraju biti najmanje moguće, a da se pritom ne umanjuje kvaliteta pregleda (10). Doza zračenja tijekom dentalnih radioloških snimanja je prilično mala i iznosi od 0.038 milisiverta (mSv) za snimku s ugrizom u traku (eng. *bitewing*) do 0.15mSv za seriju periapikalnih snimaka (11).

Poseban oprez potreban je kod trudnica koje se nalaze u prvom tromjesečju kada je potrebno izbjegavati izloženost rendgenskom zračenju, ako je to ikako moguće. Također, važno je napomenuti kako je štitnjača organ koji je osobito osjetljiv na učinke ionizirajućeg zračenja s najvećom stopom nastanka radiološki-induciranih tumora. Nadalje, postoje dokazi koji povezuju izlaganje štitnjače RTG zrakama tijekom trudnoće i malu porođajnu težinu novorođenčeta (11).

Iz svega navedenog slijedi kako je RTG snimanju tijekom trudnoće potrebno pristupiti kritički i oprezno, ali ipak trudnicama ne treba biti uskraćen pristup RTG dijagnostici ako za to postoji odgovarajuća indikacija.

#### **4. PRIMJENA LIJEKOVA U TRUDNOĆI**

Primjena i propisivanje lijekova pacijentima uvijek zahtijeva oprez i pozornost stomatologa, što je posebno izraženo kada se lijekovi propisuju trudnicama i ženama koje doje. Ranije smo spomenuli kako se potrebni stomatološki zahvati trebaju izvesti prije trudnoće, ako je to moguće. Ipak, trudnice s orodentalnom boli, uznapređovalom bolešću i infekcijom smatraju se hitnim pacijentima i potrebno ih je liječiti.

Stomatolog mora biti svjestan činjenice da većina lijekova prolazi placentarnu barijeru i ulazi u alveolarne stanice dojke te, osim što ostvaruje terapijsko djelovanje korisno za majku, može djelovati štetno na plod i dojenče. Stoga je važno procijeniti korist za majku i rizik za plod, te se vođeni tim principom odlučujemo za primjenu i izbor lijeka. Također, uputno je izbjegavati lijekove koji su kratko vrijeme u kliničkoj uporabi te uvijek primjenjivati najmanju moguću dozu koja će ostvariti terapijski učinak.

Nadalje, trudnice je važno savjetovati da izbjegavaju samoinicijativno uzimanje bilo kakvih pripravaka i lijekova bez prethodnog savjetovanja s liječnikom (12).

#### **4.1. Pojam teratogenosti**

Teratogen (grč. *teratos* – čudovište, nakaza) je svaki vanjski agens koji djelovanjem na plod uzrokuje trajne alteracije morfologije i/ili funkcioniranja ploda (tablica 3) (5). Pojam teratogeneza rabi se kako bi se objasnio nastanak malformacija tijekom razvoja ploda. Izlaganje lijekovima ili kemijskim tvarima tijekom trudnoće smatra se odgovornim za nastanak oko 2% malformacija, a lijekovi su prepoznati kao potencijalni teratogeni tek nakon strašnog iskustva s primjenom Talidomida 1960. godine (12).

Važan koncept teratologije jest ideja da će malformacije pretrpjeti onaj organ ili organski sustav koji se razvija u vrijeme ekspozicije štetnom djelovanju teratogena.

Iz praktičnih razloga, razdoblje trudnoće možemo podijeliti na tri dijela (5):

1. period blastociste – od oplodnje do implantacije
2. embrionalni period – od 2. do 8. tjedna trudnoće
3. fetalni period – nakon 8. tjedna do kraja trudnoće

Posljedice uzimanja lijeka u trudnoći ovise o trenutku uzimanja istog, tj. o tome u kojoj fazi razvoja se nalazi zametak i plod.

U prvom razdoblju, razdoblju blastociste prije implantacije, embrij reagira principom “sve ili ništa”. To znači da ako zametak bude izložen djelovanju teratogena u ovom periodu, on će ili odumrijeti ili nastaviti posve normalan razvitak; nediferencirane stanice zamijenit će oštećene (12).

Najosjetljivije razdoblje, kada govorimo o utjecaju teratogena, jest embrionalni period jer je to vrijeme organogeneze (5). Tip malformacije koji će se razviti utjecajem teratogena ovisi o organu koji se najaktivnije razvija u periodu ekspozicije (12). Izlaganje teratogenu nakon razvoja kritičnih organskih struktura, najčešće neće dovesti do nastanka malformacija. Točnije, ako teratogen djeluje nakon organogeneze, malformacije će biti manje anatomske dramatične, iako i dalje prisutne. Primjerice, primjena tetraciklina u drugoj polovici trudnoće uzrokuje žuto-smeđa obojenja mliječnih zuba djeteta (5).

Također, osim lijekova koji imaju izravan teratogeni učinak na plod, poznajemo i lijekove koji posrednim putem ostvaruju svoje štetno djelovanje. To su lijekovi koji imaju utjecaj na maternicu ili hormonsku ravnotežu majke. Primjerice, lijekovi koji uzrokuju vazokonstrukciju dovode do smanjene opskrbe fetusa krvlju, a posljedično i do anoksije. Mizoprostol (sintetički analog prostaglandina E) primjer je lijeka koji dovodi do pobačaja jer uzrokuje prerane kontrakcije maternice (12).

Tablica 3. Mogući teratogeni lijekovi (12)

Lijekovi	
Dokazani teratogeni	talidomid, retinoidi, antineoplastici, varfarin, litij, metimazol, penicilamin, antikonvulzivi, neki steroidi, etanol
Vjerojatni teratogeni	kokain, spolni hormoni
Pod sumnjom	antacidi, acetilsalicilna kiselina, benzodiazepini, diuretici, željezo, neuroleptici

## 4.2. Mehanizam prijenosa lijekova kroz posteljicu

Prijenos lijeka kroz posteljicu, te njegov eventualni štetni učinak, različit je u različitim stadijima trudnoće. Osim toga, on ovisi i o vrsti lijeka, primijenjenoj dozi i vremenskom periodu trajanja terapije. Generalno, placentarnu barijeru dobro prolaze neionizirani i lipofilni lijekovi, lijekovi male molekularne mase i lijekovi koji nisu vezani za proteine plazme, a najčešći mehanizam prijenosa je pasivnom difuzijom. Ipak, pasivna difuzija lijeka kroz posteljicu može se obavljati i uz utrošak energije i/ili posebne nosače.

Spomenuli smo kako prijenos lijeka ovisi o stadiju trudnoće. To je tako jer posteljica prolazi kroz određene promjene tijekom trudnoće; mijenja se njena debljina i sukladno tome, propusnost. Posteljica, koja odvaja majčinu i fetalnu krv, je deblja u početku trudnoće, a kasnije tanja. Logično, pred kraj trudnoće lijekovi lakše prolaze placentarnu barijeru i propisivanje lijekova u tom periodu zahtijeva dodatni oprez (12).

S druge strane, pojačan oprez potreban je i tijekom prvog tromjesečja, s obzirom da je to vrijeme organogeneze i pojačane sklonosti ploda djelovanju teratogena. Stoga bi bilo najbolje izbjegavati bilo kakvu primjenu lijekova u tom periodu, što često nije moguće (13).

Naime, usprkos stavu kako je primjenu lijekova u trudnoći uputno izbjegavati, istraživanja pokazuju kako većina žena uzima neke lijekove u periodu trudnoće. Najviše ih uzima lijekove koji se mogu dobiti bez recepta, njih čak 90%. 60% trudnica uzima neki od lijekova koje su dobile na recept, dok ih 45% koristi neki biljni pripravak (14).

Osim navedenog, postoje i dodatni faktori koji utječu na prijenos lijeka kroz posteljicu. Primjerice, površina posteljice koja se povećava napredovanjem trudnoće, krvni optjecaj majke, hidrostatični tlak u interviloznim prostorima, krvni tlak u kapilarama fetusa, razlike u osmotskom tlaku i dr. (12)



### 4.3. Utjecaj trudnoće na metabolizam lijekova

Ranije je objašnjeno kako žena tijekom trudnoće prolazi kroz mnoge fiziološke prilagodbe. Te promjene utječu i na farmakokinetiku primijenjenog lijeka te ulazak lijeka i njegovih metabolita u krvotok majke i djeteta.

Promjene u farmakokinetici lijeka, općenito, dijelimo na one koje nastaju zbog promjena u apsorpciji, distribuciji, biotransformaciji i ekskreciji lijeka (12).

Djelovanjem progesterona u trudnoći smanjuje se motilitet probavnog sustava i pražnjenje želuca čime se smanjuje apsorpcija lijeka. Također, topljivost i apsorpcija lijeka mogu biti promijenjene zbog povećanog pH želučanog soka, što nastaje kao posljedica smanjenog lučenja želučane kiseline, a povećanog lučenja sluzi. Osim toga, apsorpcija može biti smanjena zbog učestalog povraćanja. Koncentracija lijeka koji apsorpciju ostvaruje plućima može biti povećana zbog većeg minutnog volumena, isto kao i lijekova koji se primjenjuju na kožu, zbog povećane površine i krvnog optoka (12).

S obzirom na povećani volumen plazme tijekom trudnoće, raste prividni volumen distribucije mnogih lijekova. Naime, koncentracija albumina u plazmi se smanjuje zbog hemodilucije, a posljedično je koncentracija slobodnog lijeka u plazmi veća. Ipak, terapijski učinak lijeka uglavnom nije promijenjen jer se slobodni dio lijeka biotransformira. Biotransformacija lijekova, općenito, je povećana zbog veće aktivnosti jetrenih enzima.

Također, zbog povećanja ukupne tjelesne tekućine mijenja se raspodjela lijekova topljivih u vodi, dok se lijekovi topljivi u mastima pojačano nakupljaju zbog većih količina masti u tijelu (12).

Brzina izlučivanja lijekova bubrezima u trudnoći je povećana; razlog tome je povećan srčani minutni volumen koji uzrokuje povećani protok krvi kroz bubrege. Posljedično, brzina glomerularne filtracije raste 30 do 50%, a sukladno tome i brzina ekskrecije lijekova putem bubrega. Jetreni klirens lijekova, s druge strane, može biti smanjen zbog razvoja kolestaze (12).

#### 4.4. Utvrđivanje potencijalne štetnosti lijeka u trudnoći

Da bismo neku tvar smatrali teratogenom ona mora biti uzrok nastanku malformacija u ploda, pokazivati djelovanje u određenom stadiju gestacije te imati učinak ovisan o dozi. Osim morfoloških malformacija, štetnim učincima nekog lijeka smatraju se i spontani pobačaj, zastoje intrauterinog razvoja, rođenje mrtvog ploda te usporen kognitivni razvoj (15).

Dug je put koji neka kemijska tvar treba proći, dok ne postane lijek uporabljiv na tržištu. U istraživanja su uključeni mnogi stručnjaci poput kemičara, farmaceuta i kliničkih farmakologa, a slijed postupaka je sljedeći (12):

- otkrivanje molekule novog lijeka
- pretkliničko ispitivanje
- kliničko ispitivanje

Pretklinička ispitivanja obavljaju se na pokusnim životinjama, njihovim organima ili tkivima različitim biološkim metodama. Kada se procjenjuje potencijalna štetnost lijeka u trudnoći, pretklinička ispitivanja moraju obuhvaćati studije reproduktivne toksičnosti te sve farmakološke i toksikološke analize. Studije kronične (opetovane) toksičnosti ponavljanih doza mogu pokazati potencijalne dugotrajne učinke lijeka na reprodukciju, osobito mušku plodnost. Cilj reproduktivnih toksikoloških analiza jest otkriti kakav učinak određeni lijek ima na reprodukciju sisavaca, tj. ljudi (16).

Reproduktivne toksikološke analize uključuju (16):

- efekte koje lijek ima na reproduktivnu sposobnost, tj. učinke na muške ili ženske reproduktivne organe i endokrini sustav (npr. transport gamete, plodnost, seksualno ponašanje, trudnoća, porođaj, laktacija)
- toksične efekte na razvoj ploda, koji uključuju sve čimbenike toksičnosti inducirane ili manifestirane tijekom embrionalnog i/ili fetusnog razvoja, postnatalno ili tijekom dojenačke dobi

Tijekom provođenja pretkliničkih ispitivanja neki su elementi osobito važni (16):

1. Odabir modela
  - Toksikološke analize najčešće se provode na štakorima, dok je zec sekundarni izbor, osobito u studijama embriofetalne toksičnosti. U slučajevima kada su ovi modeli neprikladni za provođenje istraživanja, koristi se neki drugi glodavac.
2. Farmokinetika
  - Analize farmakokinetike lijeka moraju omogućavati proširivanje zakonitosti, dokazanih na životinjama, na ljude. Osobito je važno i utvrditi eventualni prijenos lijeka kroz posteljicu te u alveolarne stanice dojke.
3. Način primjene lijeka
  - Način primjene lijeka treba biti jednak onome koji je namijenjen za uporabu kod ljudi.
4. Doziranje lijeka
  - Tijekom ispitivanja poželjno je definirati NOAEL (eng. *no observed adverse effect level*) vrijednost. Spomenuta vrijednost predstavlja dozu do koje se ne bilježe negativni učinci lijeka. Također, vrlo je važno da se pojedinačne doze apliciraju u dovoljno malom vremenskom razmaku; prevelike pauze između doziranja lijeka povećavaju rizik nezapažanja teratogenih učinaka lijeka.
5. Toksikokinetika
  - Svako izlaganje trudne životinje, toksičnim spojevima ili metabolitima mora biti utvrđeno i dokumentirano.
6. Mehanizam toksičnosti
  - Ako je zabilježen toksični učinak lijeka na reproduktivni sustav, poželjno je detaljnije istražiti i opisati mehanizam teratogenosti.

Klinička ispitivanja lijeka zasnivaju se na kliničkim studijama, prikazima slučajeva, epidemiološkim studijama, registrima kongenitalnih malformacija, populacijskim bazama podataka i sl. To su, zapravo, kliničke procjene prikazane kroz različite analize. Klinička evaluacija lijeka u središte pozornosti stavlja metodologiju, kvalitetu korištenih podataka, prisustvo kontrolne skupine i, po mogućnosti, u procjenu uključuje fetuse abortirane uslijed malformacija. Također, klinička evaluacija trebala bi se zasnivati samo na klinički dobivenim podacima, ako su oni relevantni i dostatni, a izostavljati postojeća ispitivanja na životinjama (16).

Američka uprava za hranu i lijekove (eng. *U.S. Food and Drug Administration - FDA*) klasificirala je lijekove prema riziku uporabe u trudnoći u pet kategorija (tablica 4) Prema toj klasifikaciji, lijekovi iz A i B kategorije smatraju se sigurnima za uporabu kod trudnica, dok se lijekovi iz kategorije C mogu upotrebljavati u trudnoći usprkos riziku. S druge strane, lijekove iz D kategorije potrebno je izbjegavati, a lijekovi iz X kategorije su apsolutno kontraindicirani u trudnoći jer je njihova potencijalna korist znatno manja od rizika koje predstavljaju za majku i plod (12).

Tablica 4. Klasifikacija lijekova prema FDA (12)

A	Ispitivanja na ženama nisu pokazala štetni učinak na plod; lijek je dozvoljeno primjenjivati u trudnoći.
B	Ispitivanja na životinjama nisu pokazala štetan učinak, ali ne postoje kontrolirana ispitivanja na ženama.  ILI Ispitivanja na životinjama su pokazala štetan učinak, ali on nije potvrđen kod žena.
C	Ispitivanja su pokazala štetan učinak na životinje, a kontrolirana ispitivanja na ženama ne postoje.  Lijekovi se primjenjuju samo ako je korist za majku veća od rizika za plod.
D	Dokazani su štetni učinci na plod, ali u nekim izvanrednim slučajevima korist za majku može biti veća od rizika za plod.  Lijekovi se primjenjuju samo u hitnim, po život opasnim stanjima.
X	Ispitivanja na životinjama i ženama dokazala su štetne učinke za plod.  Uporaba lijekova kontraindicirana je u trudnoći ili kod žena generativne dobi.

Navedena kategorizacija služila je kao vodič za primjenu lijekova kod trudnica do 2015. godine kada je uveden novi način identificiranja potencijalno štetnih lijekova u trudnoći. Od tada uz svaki lijek stoje opisne tvrdnje koje objašnjavaju potencijalni rizik korištenja lijeka u trudnoći. Nova klasifikacija lijekova donosi iscrpnije informacije o povezanosti doze i rizika za fetus, količini lijeka koji se izlučuje putem majčinog mlijeka, utjecajima na reproduktivnu sposobnost muškaraca i žena. Također, naveden je i utjecaj lijeka na učinkovitost kontracepcije i testova na trudnoću te uloga lijeka u nastanku neplodnosti (17).

Starom načinu klasifikacije lijekova zamjera se nepreciznost u interpretaciji rizika. Točnije, klasificiranje lijekova u pet kategorija odavalo je dojam da rizik za primjenu lijekova raste od A prema X kategoriji, što nije točno. Naime, određeni lijekovi koji su svrstani u C, D ili X kategoriju, vrlo su slični prema štetnosti za korištenje u trudnoći. Također, u kategoriji X su se našli neki lijekovi za koje je dokazana sigurna primjena. Osim toga, smatra se kako rezultati istraživanja na životinjama i ljudima nisu dobro opisani ni međusobno povezani (17).

#### **4.5. Terapija lijekovima u trudnoći**

Znanje o sigurnosti primjene lijekova tijekom trudnoće nužno je za svakog liječnika kliničara pa tako i stomatologa (tablica 5). Premda je mali broj lijekova čija je uporaba u trudnoći kontraindicirana zbog dokazanog teratogenog učinka, općenito postoji bojazan od uporabe lijekova u tom periodu, što nerijetko rezultira neadekvatnim liječenjem trudnica. Neprimjerene preporuke nedovoljno educiranog medicinskog osoblja mogu dovesti do prekida liječenja kroničnih bolesti ili do izostanka medikamentnog liječenja akutnih stanja kod trudnice. Takve situacije su neprihvatljive jer njihove posljedice mogu ugroziti ishod trudnoće, više nego što bi to učinila primjena lijeka (14).

Racionalno propisivanje medikamentne terapije uključuje (14):

1. pravilno postavljanje indikacije
2. odabir najsigurnijeg lijeka
3. praćenje primjene lijeka
4. davanje detaljnih uputa o primjeni lijeka
5. traženje savjeta kliničkog farmakologa, ako je potrebno

#### 4.5.1. Analgetici

Bol je jedno od stanja koje može dovesti do neželjenih ishoda trudnoće ako se pravovremeno ne liječi. Generalno, primjena analgetika u trudnoći je sigurna, te se u uobičajenim terapijskim dozama ne povezuje s povećanim rizicima za nastanak kongenitalnih malformacija (14). Također, uporaba analgetika obično se provodi u kratkom vremenskom periodu (2 do 3 dana) što dodatno pridonosi sigurnosti uporabe (2).

Isto vrijedi i za liječenje orodentalne boli kod trudnica; smatra se neprihvatljivim da trudnica trpi bol orodentalnog podrijetla. Iako je farmakološko liječenje indicirano, nužna je i stomatološka intervencija s ciljem uklanjanja uzroka boli. Dakle, dijagnosticiranje patološkog stanja koje uzrokuje bol i uklanjanje istog je primarni zadatak stomatologa, dok je terapija analgeticima samo potporna terapija (13).

Najčešće korišteni analgetik tijekom trudnoće je paracetamol, koji je prema FDA kategorizaciji uvršten u A/B kategoriju. Iz priloženog vidimo manjkavost takvog starog načina klasifikacije lijekova koji ne definira precizno kategoriju lijeka i sukladno tome, sigurnost za uporabu. Takav način klasifikacije lijekova često je uzrokovao nesigurnost i zbunjenost pri odluci koji lijek propisati trudnici.

Paracetamol je označen kao najsigurniji analgetik za primjenu u trudnoći te se ne povezuje s nastankom kongenitalnih malformacija u ploda. Ipak, i kod primjene ovog lijeka potreban je oprez zbog potencijalne toksičnosti za stanice jetre. Također, pacijenticama je važno objasniti kako primjenjivati lijek te da ne smiju prekoračiti maksimalnu dnevnu dozu od 4 grama, što se može dogoditi zbog velikog broja pripravaka paracetamola na tržištu s različitim sastavom i udjelom lijeka (2).

Nedavne studije pokazuju kako korištenje paracetamola tijekom trudnoće povećava rizik za nastanak poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje (eng. *attention deficit hyperactivity disorder* - ADHD) kod djeteta (18). Premda nisu doneseni definitivni zaključci vezani uz ovu problematiku i smatra se kako su mnogi drugi čimbenici mogli utjecati na rezultate istraživanja, određeni rizik postoji (13).

Drugu skupinu često upotrebljivanih analgetika čine nesteroidni antireumatici (eng. *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* - NSAID), od kojih prvenstveno derivati propionske kiseline, ibuprofen i naproksen. To su lijekovi s protuupalnim i analgetskim djelovanjem, za razliku od paracetamola koji nema protuupalni učinak, ali ostvaruje snažno antipiretičko djelovanje (12).

Općenito, korištenje ovih lijekova u stomatologiji smatra se sigurnim i korisnim. Ipak, u trudnoći se smatraju manje pogodnima te prvi izbor za liječenje boli ostaje paracetamol.

Naime, ibuprofen se svrstava u B kategoriju prema FDA klasifikaciji lijekova u prvom i drugom trimestru, dok u trećem prelazi u D kategoriju, te se u tom periodu ne bi trebao propisivati. Lijek se smatra opasnijim pred kraj trudnoće jer može prolongirati duljinu trudnoće uzrokujući neučinkovite trudove tijekom poroda, pojačano krvarenje za vrijeme porođaja te može uzrokovati prenatalno zatvaranje *ductusa arteriosusa* (13). Oprez je potreban i za vrijeme prvog tromjesečja jer, iako se ibuprofen ne svrstava u poznate lijekove uzročnike kongenitalnih malformacija, njegova se uporaba povezuje s povećanom incidencijom spontanih pobačaja (19).

U težim slučajevima, kada pacijentica osjeća umjerenu do snažnu bol, koja ne prolazi primjenom samog paracetamola ili NSAID-a, mogu se propisivati i opioidni analgetici. Kodein i oksikodon se najčešće koriste u tim slučajevima, i to uglavnom u kombinaciji s paracetamolom ili acetilsalicilnom kiselinom. Oksikodon se smatra sigurnim za uporabu i svrstan je u B kategoriju FDA klasifikacije lijekova prema riziku za plod. Kodein se nalazi u skupini C s obzirom na to da njegova uporaba dokazano povećava rizik za nastanak kongenitalnih malformacija, i to najčešće rascjep usne i/ili nepca te određene kardiološke malformacije. Ipak, propisivanje kodeina za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja, uz pravilnu indikaciju, smatra se prihvatljivim (20).

Također, važno je spomenuti kako dugotrajna uporaba opioidnih analgetika uzrokuje ovisnost, kako kod majke tako i kod djeteta. Osim toga, povezuje se i s preranim porođajima te neonatalnom respiratornom depresijom (13).

#### 4.5.2. Antibiotici

Općenito, antibiotici koji se najčešće koriste u stomatologiji smatraju se sigurnima i za uporabu tijekom trudnoće. Najvažniji izuzetak su tetraciklini koji se ne smiju primjenjivati u trudnoći, kao i u djece do 8. godine života, kada završava kalcifikacija kruna trajnih zuba. Tetraciklini su označeni kao lijekovi D kategorije prema FDA klasifikaciji lijekova.

Naime, tetraciklini se tijekom terapije odlažu u kosti i zube; pod ultraljubičastim svjetlom zubi fluoresciraju zbog stvaranja kompleksa tetraciklin-kalcij-ortofosfat.

Primjeni li se terapija tetraciklinima u trudnoći, točnije od 5. mjeseca trudnoće ili u vrijeme kalcifikacije kruna trajnih zuba u djece, niknut će zubi tamnožute do smeđe boje uz hipoplaziju cakline. Pritom će stupanj obojenja biti razmjern primijenjenoj dozi. Doksiciklin je jedini lijek iz skupine tetraciklina za koji je dokazano da ne boji zube (12).

Kada govorimo o primjeni antibiotika u trudnoći, možda je najvažnije spomenuti kako njihova uporaba nije opravdana ako se koristi kao zamjena za liječenje uzroka boli. Dakle, pacijentica s infekcijom odontogenog porijekla mora biti obrađena na način da se ukloni zub uzročnik vađenjem ili se provede endodontska terapija. Također, ako se radi o opsežnoj upali sa stvaranjem apscesa, incizija i drenaža su imperativi.

Prvi izbor antibiotika u odontogenoj infekciji je amoksicilin koji se nalazi u B kategoriji FDA klasifikacije i siguran je za uporabu tijekom trudnoće, baš kao i klindamicin koji se upotrebljava u slučaju alergije na penicilin (13).

Uz penicilin, najčešće korišteni antibiotik u stomatologiji je metronidazol. Njegova uporaba u trudnoći je kontroverzna, iako ga je FDA svrstala u B kategoriju, isto kao i penicilin. Neki autori smatraju metronidazol teratogenim lijekom i navode kako povećava rizik za nastanak kongenitalnih malformacija i uzrokuje prerane porođaje. Drugi pak tvrde kako ne postoji poveznica između korištenja metronidazola u prvom tromjesečju i nastanka malformacija. Zbog svega navedenog, metronidazol treba koristiti s velikim oprezom i samo kada je neophodan (13).

Korisno je spomenuti kako je klorheksidin glukonat, vodica za ispiranje usta, sigurna za uporabu u trudnoći i svrstana je u B kategoriju.



Nistatin se smatra najsigurnijim antifungalnim lijekom s B kategorizacijom, dok su ketokonazol i flukonazol manje poželjni za korištenje u trudnoći s obzirom da se nalaze u C skupini lijekova prema FDA. Njihova uporaba opravdana je samo u posebnim slučajevima (13).

#### **4.5.3. Lokalni anestetici**

Lokalni anestetici najčešće su korišteni farmakološki pripravci u kliničkoj stomatologiji. Procjenjuje se da stomatolog u prosjeku aplicira 1700 ampula lokalnog anestetika godišnje (21). Oni su sigurni i za korištenje tijekom trudnoće, naravno, uz pravilnu aplikaciju koja uključuje obaveznu aspiraciju kako bi se izbjeglo intravaskularno deponiranje anestetika.

Lidokain i prilokain lokalni su anestetici s najnižim indeksom rizika; oba su svrstana u B kategoriju prema FDA. Između ta dva lijeka, lidokain ima određenu prednost s obzirom na manju koncentraciju lijeka koji se koristi (2%), u usporedbi s prilokainom (4%). Posljedično, manja količina lijeka je deponirana, čime se i ukupni rizici za majku i plod smanjuju.

Mepivakain, artikain i bupivakain svrstani su u C kategoriju lijekova s obzirom na rizik za nastanak malformacija ploda te se, kao takvi, ne preporučuju za uporabu u trudnoći (13).

Kada govorimo o topikalnim anestheticima, lidokain se smatra sigurnijim u usporedbi s benzokainom koji se nalazi u C kategoriji (13).

Adrenalin koji se koristi s lokalnim anestheticima u stomatologiji niske je koncentracije te, kao takav, teško može utjecati na protok krvi kroz posteljicu i smatra se sigurnim (13). Dapače, njegova uporaba je nužna zbog poznatih pozitivnih učinaka adrenalina: smanjuje sistemski učinak lokalnih anestetika i potencijalne toksične reakcije, produžuje djelovanje lokalnog anestetika te zbog vazokonstrikcije smanjuje krvarenje na mjestu primjene (12).

Zaključno, amidni lokalni anestetici smatraju se sigurnima za korištenje u trudnoći, a preporuka je uporaba 2%-tnog lidokaina s 1:100 000 adrenalina. Naravno, tijekom aplikacije lijeka nužno je koristiti aspiracijsku tehniku te uvijek primjenjivati najmanju potrebnu dozu lokalnog anestetika (2).

#### 4.5.4. Fluoridi

Ranije smo spomenuli kako velik dio trudnica iskusi mučnine i povraćanje, osobito tijekom prvog tromjesečja, koje može potencirati oštećenja zubne cakline i nastanak erozija zuba. Stoga je često potrebno provesti topikalnu fluoridaciju kod takvih pacijentica kako bi se smanjila preosjetljivost izloženog dentina i potaknula remineralizacija oštećene cakline.

Fluoride ubrajamo u C kategoriju FDA klasifikacije, no navedeno se odnosi na fluoride za sistemsku uporabu, koja se gotovo uopće ne prakticira, osobito na području Europe. Fluoridi za lokalnu uporabu sigurni su i smiju se primjenjivati u trudnoći. Ipak, potreban je oprez kako bi doista bilo osigurano samo lokalno djelovanje; nužna je uporaba sisaljke tijekom aplikacije, s nakon aplikacije pacijentica treba ispljunuti višak fluoridnog laka. Također, primijećeno je kako fluoridni gelovi mogu dodatno potencirati mučnine kod trudnica pa se preporuča uporaba fluoridnih lakova (2).

#### 4.5.5. Sedativi i anksiolitici

U općoj populaciji postoji nemali broj ljudi koji se boje stomatologa pa ništa drugačije nije ni kada promatramo trudničku skupinu. Ako su strah i anksioznost izrazito veliki, indicirana je uporaba sedativa. Najčešće korišteni pripravci u ovu svrhu su dušikov oksidul ( $N_2O$ ) i benzodiazepini.

Prema FDA klasifikaciji lijekova, dušikov oksidul nije svrstan u nijednu kategoriju, ali se njegova uporaba smatra sigurnom za korištenje u stomatologiji. Ipak, postoje određene kontroverze vezane uz njegovu uporabu s obzirom na to da je u studijama na životinjama dokazano kako inhibira sintezu metionina, što može utjecati na sintezu DNK (22). S druge strane, isti učinak nije dokazan na studijama provedenim na ljudima (20). Također, navodi se kako su eventualne neželjene posljedice korištenja  $N_2O$  povezane s velikim dozama (koncentracija veća od 50%) i dugotrajnim izlaganjem. S obzirom da se u stomatologiji prakticira uporaba  $N_2O$  u kratkim vremenskim intervalima, nisu utvrđene neželjene posljedice po majku i plod i smatra se sigurnim. Ipak,  $N_2O$ , kao i svaki drugi lijek treba primjenjivati samo kad postoji čvrsta indikacija, a u trudnoći je preporučljivo izbjegavanje tijekom prvog tromjesečja (13).

Važno je napomenuti kako se učestalom uporabom N<sub>2</sub>O razvijaju određeni rizici za medicinsko osoblje koje boravi u ordinaciji. Kronično izlaganje N<sub>2</sub>O povezuje se s neplodnošću i povećanom učestalošću spontanih pobačaja. Stoga je adekvatna zaštita osoblja i kvalitetno čišćenje prostorija u kojima se koristi N<sub>2</sub>O, nužnost (23).

Benzodiazepini mogu se, s oprezom, koristiti u stomatologiji kada za to postoji indikacija. Ipak, sedacija anksiozne pacijentice trebala bi se obavljati drugačijim načinom, ako je ikako moguće. Naime, smatra se kako ovi lijekovi mogu uzrokovati malformacije ploda, spontani pobačaj ili kraniofacijalne defekte poput rascjepa usne i nepca, ako se primjenjuju u trudnoći. Stoga bi ih svakako trebalo izbjegavati u prvom tromjesečju, razdoblju aktivne organogeneze. Također, kronična uporaba ovih lijekova u trećem trimestru pogoduje nastanku ovisnosti kod djeteta, što se izbjegava jednokratnom uporabom u stomatologiji (13).

Tablica 5. Primjena lijekova kod trudnica u stomatologiji

Vrsta lijeka	Generički naziv lijeka	FDA kategorija	Uporaba tijekom trudnoće
Lokalni anestetici (injekcijski)	lidokain	B	Da
	prilokain	B	Da
	artikain	C	Da
	bupivakain	C	Da
	mepivakain	C	Da
Lokalni anestetici (topikalni)	lidokain	B	Da
	benzokain	C	Koristiti s oprezom
	tetrakain	C	Koristiti s oprezom
Analgetici	paracetamol	B	Da
	aspirin	C/D	Ne koristiti u 3. tromjesečju
	ibuprofen	B/D	Ne koristiti u 3. tromjesečju
	naproksen	B/D	Ne koristiti u 3. tromjesečju

Analgetici	kodein	C	Koristiti s oprezom (niske doze)
	oksikodon	B	Da (niske doze, kratki period)
Antimikrobni lijekovi	amoksicilin	B	Da
	amoksicilin + klavulanska kiselina	B	Da
	eritromicin	B	Da (ne koristiti estolat)
	klindamicin	B	Da
	azitromicin	B	Da
	tetraciklin	D	Ne
	metronidazol	B	Koristiti s oprezom
	nistatin	B	Da
	ketokonazol	C	Koristiti s oprezom
	klorheksidin glukonat	B	Da
Sedativi	dušikov oksidul	Nije klasificiran	Koristiti s oprezom
	diazepam	D	Koristiti s oprezom
	lorazepam	D	Koristiti s oprezom
	midazolam	D	Koristiti s oprezom
	triazolam	X	Ne

## **5. RASPRAVA**

Razdoblje trudnoće vrijeme je velikih promjena u tijelu trudnice, ali i vrijeme pripreme za dolazak djeteta. Svjedoci smo kako upravo u ovom periodu trudnice ponukane brojnim razlozima ne odlaze na redovne stomatološke preglede. To se može promijeniti stalnom edukacijom trudnica i pozivanjem na preventivne preglede, kako prije tako i za vrijeme trudnoće. Ranije smo spomenuli patološke promjene koje se pojavljuju u usnoj šupljini, poput karijesa i parodontnih bolesti, a inducirane su trudnoćom. Spomenute alteracije narušavaju kvalitetu života trudnice, ali usprkos tome žene često odlažu odlazak stomatologu i liječenje za vrijeme nakon poroda. Važno je da, osim trudnica, i stomatolozi budu svjesni činjenice kako trudnoća nije kontraindikacija za sve dentalne intervencije. Premda je određene postupke i opsežnije zahvate preporučljivo odgoditi za vrijeme nakon porođaja, orodentalne infekcije i druga hitna stanja potrebno je liječiti odmah.

Za liječenje infekcija u endodonciji, preporuka je prvo primijeniti beta-laktamski antibiotik (penicilin V ili amoksisilin). Ukoliko ta terapija nije dovoljno učinkovita, predlaže se kombinacija amoksiklava (amoksisilin s dodatkom klavulanske kiseline) i metronidazola.

S druge strane, kod pacijenata koji boluju od parodontitisa i potrebna im je antibiotska terapija, odmah se propisuje kombinacija amoksiklava i metronidazola. Naime, dokazano je kako navedena kombinacija lijekova, uz čišćenje i poliranje korjenova, smanjuje potrebu za kirurškom intervencijom kod parodontoloških pacijenta (24). Ipak, kombinacija ova dva lijeka propisuje se samo u nužnim slučajevima s obzirom na kontroverze koje se vežu uz uporabu metronidazola u trudnoći, a objašnjene su ranije (13).

Nadalje, prvi izbor za liječenje boli kod trudnice je paracetamol, sukladno njegovoj sigurnosti za primjenu u trudnoći i činjenici da ga se ne povezuje s nastankom ikakvih embriopatija (2).

Za sedaciju pacijentice tijekom trudnoće preporuča se uporaba dušikovog oksidula, iako njegovu primjenu treba izbjegavati tijekom prvog tromjesečja.

Lidokain je lokalni anestetik prvog izbora za aplikaciju u trudnoći, a slijedi ga prilokain. Oba lijeka svrstana su u B kategoriju FDA klasifikacije lijekova (13).

Parodontne bolesti osobito je važno liječiti i držati pod kontrolom za vrijeme trudnoće, s obzirom da ih povezujemo s negativnim ishodom trudnoće poput preranih porođaja, niske porođajne težine djeteta i preeklampsije (25).

Također, provođenje preventivnih postupaka s ciljem kontrole plaka preporučljivo je i tijekom gestacije. Osim toga, topikalna fluoridacija jedno je od najvrjednijih oruđa stomatologa u borbi protiv karijesa. Primjena fluorida kod trudnica, uz kontrolu plaka, ključ je prevencije dentalnog karijesa.

Nadalje, žene s narušenim oralnim zdravljem te one s velikim karijes rizikom, predstavljaju rizik i za oralno zdravlje svojeg djeteta. Naime, žene s povećanom razinom kariogenih bakterija u usnoj šupljini imaju i veće šanse da će inficirati svoje dijete. Ipak, karijes je bolest koja se može prevenirati. Stoga je iznimno važna detekcija trudnica s velikim karijes rizikom, njihova pravovremena edukacija i intervencija u vidu preventivnih postupaka te restauracija postojećih, karijesom zahvaćenih, zubi.

Cilj preventivnih postupaka tijekom trudnoće, osim unaprjeđenja oralnog zdravlja majke, jest i smanjenje broja kariogenih bakterija u ustima. Poanta je smanjenje količine *Streptococcus mutansa*, bakterije koju smatramo odgovornom za nastanak karijesa. Smanjenjem količine bakterija kod majke odlaže se i kolonizacija usne šupljine djeteta te se prevenira razvoj ranog dječjeg karijesa (25).

Nadalje, zbog odlaganja odlaska stomatologu, ginekolozi, medicinske sestre i drugo medicinsko osoblje češće dolaze u kontakt s trudnicama. Njihov je zadatak ukazati trudnici na važnost vlastitog oralnog zdravlja i uputiti ih stomatologu.

Spomenuli smo kako je uskraćivanje stomatološkog liječenja trudnicama apsolutno neprihvatljivo, baš kao i neopravdano izbjegavanje propisivanja lijekova. Upravo stomatolog i drugi liječnici kliničari moraju svojom stručnošću i znanjem utjecati na žene u vrijeme trudnoće kako bi ih educirali o uporabi lijekova u tom, kritičnom, periodu. Naime, istraživanja pokazuju kako velik broj trudnica koristi lijekove za vrijeme trudnoće. Neki od tih lijekova su propisani liječničkim receptom, dok velik dio čine bezreceptni lijekovi i biljni pripravci. Najčešće korišteni lijekovi za vrijeme trudnoće su analgetici, hipnotici, antiemetici, hipoglikemici, antibiotici, antiasmatici i diuretici (26).

Istraživanje provedeno 2007. godine u rodilištima grada Zagreba pokazalo je kako su trudnice koristile u prosjeku 2,6 lijekova. Istraživanje se provodilo putem anketa, sudjelovale su 893 roditelje, a trajalo je mjesec dana. Trudnice su navele kako su najčešće koristile vitaminsko-mineralne pripravke, i to njih 69,2% (27).

Iako postoje nepobitne činjenice koje ukazuju na štetnost primjene određenih lijekova tijekom trudnoće, pomalo začuđuje njihova ekscesivna uporaba. Naravno, pravovremeno i kvalitetno liječenje akutnih i kroničnih bolesti podrazumijeva se kao standard suvremene medicine. Kontrola primjene lijekova tijekom trudnoće ne bi trebala biti koncentrirana na zaustavljanje liječničkog propisivanja lijekova i traženja manje kvalitetne alternative, koliko na bolju edukaciju liječnika o primjeni istih te kontrolu samoinicijativnog liječenja.



## **6. ZAKLJUČAK**

S obzirom na posljedice po trudnoću koje patološka stanja usne šupljine mogu uzrokovati, jasno je kako stomatolog mora imati proaktivnu ulogu u održavanju oralnog zdravlja trudnice. Promptna reakcija stomatologa na pojavu patoloških stanja u trudnice nužnost je, a ne prijedlog. Odlaganje liječenja ili uskraćivanje potrebnog lijeka može imati negativne posljedice na zdravlje majke i djeteta.

Svoj rad, doktor dentalne medicine obavljat će uzimajući u obzir sistemske promjene organizma, lokalne promjene u usnoj šupljini, kao i sigurnost trudnice pri izlaganju rendgenskim zrakama.

Također, posebno oprezno pristupit će propisivanju lijekova trudnicama. Čimbenici koje će uzeti u obzir su gestacijska dob fetusa, put primjene lijeka, činjenica prolazi li lijek placentarnu barijeru, veličina apsorpcije lijeka, postojeće bolesti majke i sl. Ipak, presudna nit vodilja tijekom primjene lijeka jest procjena dobrobiti za majku, tj. rizika za plod.

S obzirom da se klinička ispitivanja lijekova na trudnicama smatraju neetičnima i ne prakticiraju se, liječniku ostaje da se pouzda u retrospektivna istraživanja i klasifikacije lijekova. Konstantna izobrazba u vidu praćenja promjena na tržištu lijekova, kao i najnovijih istraživanja i evaluacija istih samo je jedan od zadataka liječnika dentalne medicine. Ipak, stalna edukacija možda je najvažnija komponenta svakodnevnog rada stomatologa.

## **7. LITERATURA**

1. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: The Tragedy of Birth Defects and the Effective Treatment of Disease. *Toxicol Sci.* 2011 Jul;122(1):1-6.
2. Giglio JA, Lanni SM, Laskin DM, Giglio NW. Oral Health Care for the Pregnant Patient. *J Can Dent Assoc.* 2009 Feb;75(1):43-8.
3. Guyton AC, Hall JE. *Medicinska fiziologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2012.
4. Kurien S, Kattimani VS, Sriram SS i sur. Management of Pregnant Patient in Dentistry. *J Int Oral Health.* 2013 Feb;5(1):88-97.
5. Hemaltha VT, Manigandan T, Sarumathi T, Aarthi Nisha V, Amudhan A. Dental Considerations in Pregnancy – A Critical Review on the Oral Care. *J Clin Diagn Res.* 2013 May;7(5):948-53.
6. Šutalo J i sur. *Patologija i terapija tvrdih zubnih tkiva.* Zagreb: Naklada Zadro; 1994.
7. Sachdev R, Garg K. *Review on Pregnancy and Oral Health: a Question to Care.* *Indian J Appl Res.* 2018 Dec;8(12):1-2.
8. Silk H, Douglass AB, Douglass JM, Silk L. Oral Health During Pregnancy. *Am Fam Physician.* 2008 Apr;77(8):1139-44.
9. Offenbacher S, Jared HL, O'Reily PG, i sur. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):233-50.
10. Krolo I, Zadavec D i sur. *Dentalna radiologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2016.
11. Jain D, Agrawal N, Gautam A, Jain S. Dental Health Care in Pregnancy: A Survey And Literature Review. *J Dent Med Sci.* 2016 Jul;15(6):91-95.
12. Linčir I i sur. *Farmakologija za stomatologe.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
13. Ouanounou A, Haas DA. Drug therapy during pregnancy: implications for dental practice. *Br Dent J.* 2016 Apr;220(8):413-7.
14. Erdeljić Turk V, Vitezić D. Lijekovi i trudnoća. *Medicus.* 2017 26(1):23-36.
15. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. *Temeljna i klinička farmakologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2011.
16. Guideline on Risk Assessment of Medicinal Products on Human Reproduction and Lactation: From Data to Labelling. European Medicines Agency; 2008. Dostupno na: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-risk-assessment-medicinal-products-human-reproduction-lactation-data-labelling_en.pdf)
17. Revell MA, Wilk AD. Medications during pregnancy: A prenatal perspective. *Int J Child Educ.* 2015 Apr;30(2):26-30.

18. Liew Z, Ritz B, Rebordosa, C et al. Acetaminophen use during pregnancy, behavioral problems and hyperkinetic disorders. *JAMA Pediatr.* 2014 Apr;168(4):313-20.
19. Nielsen GL, Sorensen HT, Larsen H, Pedersen L. Risk of adverse birth outcome and miscarriage in pregnant users of non-steroidal anti-inflammatory drugs: population based observational study and case-control study. *BMJ.* 2001 Feb;322(7281):266-70.
20. Haas DA, Pynn BR, Sands TD. Drug use for the pregnant or lactating patient. *Gen Dent.* 2000 Jan-Feb;48(1):54-60.
21. Haas DA, Lennon D. Local anaesthetic use by dentists in Ontario. *J Can Dent Assoc.* 1995 Apr;61(4):297-304.
22. Koblin DD, Tomerson BW. Methionine synthase activities in mice following acute exposure to ethanol and nitrous oxide. *Biochem Pharmacol.* 1989 Apr; 38(8):1353-8.
23. Cohen EN, Brown BW, Wu M et al. Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anaesthetic gases. *J Am Dent Assoc.* 1980 Jul;101(1):21-31.
24. Šutej I, Lepur D, Božić D, Pernarić K. Medication Prescribing Practices in Croatian Dental Offices and Their Contribution to National Consumption. *Int Dent J.* 2021 Feb;S0020-6539(21)00004-6. Forthcoming 2021.
25. Dasanayake AP, Gennaro S, Hendricks-Munoz KD, Chhun N. Maternal periodontal disease, pregnancy, and neonatal outcomes. *MCN Am J Matern Child Nurs.* 2008 Jan-Feb;33(1):45-9.
26. Bonati M et al. Drug use in pregnancy: an overview of epidemiological (drug utilization) studies. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(4):325-8.
27. Čulig J i sur. Presječno istraživanje (cross-sectional study) uporabe lijekova u trudnoći. *Liječ Vjesn.* 2007;129:253-9.

## **8. ŽIVOTOPIS**

Karolina Novoselnik rođena je 22. svibnja 1994. godine u Bjelovaru. Pohađala je II. osnovnu školu Bjelovar i Medicinsku školu Bjelovar, smjer medicinska sestra/medicinski tehničar, koju završava 2013. godine. Iste godine upisuje i Stomatološki fakultet u Zagrebu.

2017. godine sudjeluje u projektu Hrvatskog farmakološkog društva pod nazivom “Europski certificirani farmakolog – EuCP Program” te na 2. Međunarodnom simpoziju studenata dentalne medicine u Zagrebu s poster-prezentacijom “Saliva as a diagnostic fluid” pod mentorstvom izv. prof. dr. sc. Ivane Šutej.

Tijekom studija radila je niz studentskih poslova, te volontirala u Domu zdravlja Bjelovar.

Služi se engleskim jezikom te osnovama talijanskog jezika.