

# Utjecaj lijekova na ortodontsku terapiju

---

Dujmović, Marina

Professional thesis / Završni specijalistički

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:127:776949>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-06-16**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Marina Dujmović

# **UTJECAJ LIJEKOVA NA ORTODONTSKU TERAPIJU**

POSLIJEDIPLOMSKI SPECIJALISTIČKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren u: Zavod za ortodonciju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Naziv poslijediplomskog specijalističkog studija: Dentalna medicina

Mentor rada: prof. dr. sc. Sandra Anić-Milošević

Lektor hrvatskog jezika: Vanja Nekich, prof. hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Michael Nekich, stalni sudski tumač za engleski jezik

Sustav Povjerenstva za ocjenu poslijediplomskog specijalističkog rada:

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

Sustav Povjerenstva za obranu poslijediplomskog specijalističkog rada:

1. \_\_\_\_\_
2. \_\_\_\_\_
3. \_\_\_\_\_
4. \_\_\_\_\_
5. \_\_\_\_\_

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

Rad sadrži: 72 stranice

19 tablica

0 slika

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 (slike, tablice i dr.) u radu su izvorni doprinos autora poslijediplomskog specijalističkog 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.

Sažetak

## UTJECAJ LIJEKOVA NA ORTODONTSKU TERAPIJU

U današnje vrijeme postoji porast potrošnje lijekova izdanih na recept i bez njega. Budući da je potreba za ortodontskom terapijom u odrasloj dobi također u porastu, važno je da specijalisti ortodontije, ali i drugi doktori dentalne medicine budu upoznati s mehanizmom djelovanja tih lijekova.

U ovom radu opisat će se farmakodinamika i farmakokinetika lijekova, ATK klasifikacija, kao i utjecaj sljedećih lijekova na ortodontsku terapiju: nesteroidni protuupalni lijekovi, anksiolitici, antiepileptici, zlouporaba alkohola, antineoplastici (citostatici), inzulin i oralni hipoglikemici, tiroidni hormoni, vitamin D, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima te bisfosfonati.

Iako je opisani utjecaj na ortodontski pomak zuba u skladu s najnovijom literaturom, neki mehanizmi djelovanja još uvijek nisu dovoljno istraženi. U svakom poglavlju dat će se smjernice za postupanje i očekivani slijed ortodontske terapije primjeren za navedene lijekove.

Ključne riječi: ortodontska terapija, lijekovi, ortodontski pomak zuba

## Summary

### THE INFLUENCE OF DRUGS ON ORTHODONTIC TREATMENT

Nowadays, there is an increase in consumption of prescription and nonprescription drugs. Since the need for orthodontic treatment in adults is increasing. It is important that orthodontists and doctors of dental medicine are introduced to the mechanism of action of these drugs. This paper will describe pharmacodynamics, pharmacokinetics and ATK classification, as well as the effect on orthodontic therapy by the following drugs: nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anxiolytics, antiepileptics, alcohol abuse, antineoplastics (cytostatics), insulin and oral hypoglycemics, thyroid hormones, vitamin D and angiotensin-converting-enzyme inhibitors

Although, the described impact of the drugs on orthodontic tooth movement conforms to that described in most recent literature, some mechanisms of action remain unexplored. The guidelines and expected sequence of orthodontic treatment for each drug will be given in each chapter.

Keywords: orthodontic treatment, drugs, orthodontic tooth movement

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. FARMAKOKINETIKA.....	2
2.1. Apsorpcija.....	2
2.2. Bioraspoloživost lijekova .....	3
2.3. Poluvrijeme eliminacije lijekova .....	4
2.3.1. Kinetika prvog reda.....	4
2.3.2. Kinetika nultog reda.....	4
2.3.3. Nelinearna kinetika.....	5
2.4. Farmakokinetički modeli .....	5
2.5. Klirens .....	5
3. FARMAKODINAMIKA.....	6
3.1. Odnos lijeka i ciljne molekule – vezivanje .....	6
3.2. Agonisti i antagonisti .....	7
3.3. Molekularna načela djelovanja lijekova .....	8
4. ATK KLASIFIKACIJA LIJEKOVA.....	11
5. NESTERODINI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSAID).....	13
5.1. Acetilsalicilna kiselina.....	17
5.1.1. Utjecaj acetilsalicilne kiseline na ortodontsku terapiju .....	18
5.2. Utjecaj paracetamola na ortodontsku terapiju .....	18
5.3. Utjecaj ibuprofena na ortodontsku terapiju .....	19
6. ANKSIOLITICI.....	20
6.1. Utjecaj benzodiazepina na ortodontsku terapiju .....	24
7. ANTIEPILEPTICI.....	25
7.1. Utjecaj antiepileptika na ortodontsku terapiju .....	28
8. ALKOHOL .....	30
8.1. Utjecaj zloupotrebe alkohola na ortodontsku terapiju .....	32
9. ANTINEOPLASTICI (CITOSTATICI).....	34
9.1. Ortodontska terapija kod pacijenata s malignim bolestima .....	36
10. INZULIN I ORALNI HIPOGLIKEMICI.....	39
10.1. Utjecaj šećerne bolesti na ortodontsku terapiju.....	42

11. TIROIDNI HORMONI.....	46
11.1. Utjecaj tiroidnih hormona na ortodontsku terapiju.....	48
11.2. Kalcij u prehrani i njegov utjecaj na ortodontsku terapiju.....	49
12. VITAMIN D .....	50
12.1. Utjecaj vitamina D na ortodontsku terapiju.....	52
13. INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA (ACEI).....	53
13.1. Utjecaj ACE inhibitora na ortodontsku terapiju.....	54
14. BISFOSFONATI.....	56
14.1. Utjecaj bisfosfonata na ortodontsku terapiju .....	58
15. RASPRAVA .....	59
16. ZAKLJUČAK .....	63
17. LITERATURA .....	64
18. ŽIVOTOPIS .....	72

## **1. UVOD**

U današnje vrijeme u porastu je potreba odraslih i starijih osoba za ortodontskom terapijom, bilo iz estetskih razloga ili u sklopu preprotetske pripreme pacijenta. Budući da većina takvih pacijenata boluje od neke kronične bolesti te iz tog razloga uzima određenu medikamentoznu terapiju, važno je upoznati se s načinom djelovanja tih lijekova i utjecajem kojeg oni imaju na ortodontski pomak zuba. Poznavajući mehanizme djelovanja lijekova lakše će se procijeniti mogući utjecaj na ortodontski pomak zuba pa je tako moguće i upozoriti pacijenta na eventualne prepreke koje može očekivati tijekom ortodontske terapije.

Iz tog je razloga nastao ovaj rad namijenjen specijalistima i specijalizantima ortodoncije, ali i doktorima dentalne medicine čije je područje interesa ortodoncija.

U stručnoj literaturi moguće je naći velik broj članaka koji pojedinačno opisuju djelovanje lijekova ili samo na molekularnoj i staničnoj razini ili njihov klinički utjecaj ne uzimajući u obzir oboje istovremeno. U ovom radu bit će objedinjena najnovija literatura na jednom mjestu, a na kraju svakog poglavlja bit će navedene kliničke smjernice.

Svrha rada je pojasniti način djelovanja lijekova većinom na staničnoj razini, opisati sustav klasifikacije lijekova koji ih dijeli prema načinu djelovanja, indikacijama ili strukturi te prikazati utjecaj pojedinih lijekova na ortodontski pomak zuba. Isto tako, za svaki pojedini lijek bit će napomenuto kako utječe na ortodontsku terapiju te na što treba obratiti pažnju.

Lijekovi koji će biti opisani često se susreću u svakodnevnoj praksi, a to su: nesteroidni protuupalni lijekovi, anksiolitici, antiepileptici, citostatici, inzulin i oralni hipoglikemici, tiroidni hormoni, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima te bisfosfonati. Osim toga bit će opisan i utjecaj zlouporabe alkohola, kao i utjecaj vitamina D na ortodontski pomak zuba. Cilj je približiti kliničarima osobitosti djelovanja navedenih skupina lijekova što će im pomoći prilikom planiranja terapije.



## **2. FARMAKOKINETIKA**

Farmakokinetika je dio farmakologije koji se bavi kvantitativnim prikazom sudbine lijeka u organizmu (1).

Definirana je kao znanost koja proučava sudbinu lijeka u tijelu u smislu njegove apsorpcije, raspodjele, metabolizma i izlučivanja, za razliku od farmakodinamike koja proučava mehanizme djelovanja lijekova (2).

U ovom će se poglavlju ukratko opisati osnovna farmakokinetička načela. Međutim, treba imati na umu da i brojni drugi, dodatni čimbenici, mogu utjecati na farmakokinetiku pojedinih lijekova.

Da bi lijek u tijelu imao učinak, mora dospjeti do mjesta djelovanja u dostatnoj koncentraciji i u aktivnom obliku. Isto tako, mora se na mjestu djelovanja zadržati određeno vrijeme. Kako bi se to postiglo, molekule lijeka podliježu tzv. farmakokinetičkim procesima: apsorpciji (dospijeće lijeka s mjesta primjene u sustavnu cirkulaciju), raspodjeli ili distribuciji (dospijeće lijeka iz sustavne cirkulacije u tkiva) i eliminaciji (odstranjivanje lijeka s mjesta djelovanja, odnosno iz organizma) (3).

### **2.1. Apsorpcija**

Apsorpcija je proces ulaska lijeka s mjesta unosa u sustavnu cirkulaciju. Budući da stupanj apsorpcije izravno ovisi o putu unosa lijeka, liječnik će, ovisno o željenom učinku, odabrati najprikladniji put (2).

Dva su glavna puta unosa lijeka: sustavni i lokalni.

Svrha sustavne primjene je da lijek s mjesta primjene dospije u sustavnu cirkulaciju, a cirkulacijom u razne dijelove organizma gdje prelazi u tkiva i organe. Ukoliko se želi postići sustavni učinak lijeka, može se primijeniti peroralno ili parenteralno. Peroralna primjena podrazumijeva da se lijek proguta te se apsorbira iz crijeva u portalnu venu, prolazi kroz jetru i zatim dospijeva u sustavnu cirkulaciju. Parenteralna primjena podrazumijeva da se lijek primjenjuje na neki način gdje apsorpcija nije iz crijeva i lijek prvo dospijeva u sustavnu cirkulaciju, a tek zatim u jetru. Putovi parenteralne primjene lijeka su: intravenski ili intraarterijski, transdermalno, putem oralne sluznice, putem pluća, putem sluznice nosa i paranazalnih šupljina te putem sluznice završnog crijeva (rektuma).

Svrha lokalne primjene je da se lijek dostavi izravno na mjesto djelovanja, bez dospjeća u sustavnu cirkulaciju. Najčešći put lokalne primjene je na kožu ili sluznicu (3).

## **2.2. Bioraspoloživost lijekova**

Bioraspoloživost (biodostupnost) je farmakokinetički parametar koji označava frakciju ekstravaskularno primijenjene doze lijeka koja dospjeva u sustavnu cirkulaciju i koja je dostupna za farmakološko djelovanje te brzinu kojom lijek dospjeva u sustavnu cirkulaciju. U praksi se pod ovim pojmom najčešće podrazumijeva utjecaj farmaceutskog oblika na brzinu i opseg u kojem aktivna ljekovita supstancija nakon ekstravaskularne primjene dospjeva u sustavnu cirkulaciju (1).

Prema navedenoj definiciji, ukoliko se lijek primjeni intravenski, njegova je bioraspoloživost stopostotna. Nakon peroralne primjene lijeka, bioraspoloživost je manja u odnosu na intravensku primjenu. Upravo radi toga, intravenska primjena lijeka zlatni je standard u izračunavanju farmakokinetičkih parametara (2, 3).

Zbog razlika u sastavu pojedinih preparata, kao i zbog razlika u tehnološkom postupku pri izradbi preparata, razlike u brzini i opsegu oslobađanja aktivne tvari čak i iz istog farmaceutskog oblika, različitih proizvođača, mogu biti veoma značajne.

Bioraspoloživost lijeka ima najveću važnost kod lijekova sa strmim nagibom krivulje doza-efekt, ili s malim terapijskim indeksom. Pri kroničnoj primjeni takvih lijekova (npr. glikozidi digitalisa) treba strogo voditi računa o tome da pacijent stalno uzima jedan te isti preparat, budući da je pri eventualnom prelasku na drugi preparat moguća, zbog razlika u bioraspoloživosti, pojava toksičnih efekata ili izostanak terapijskog efekta (1).

### **2.3. Poluvrijeme eliminacije lijekova**

Poluvrijeme eliminacije lijeka ( $t_{1/2}$ ) je farmakokinetički parametar koji predstavlja vrijeme koje je potrebno da se koncentracija lijeka u plazmi (ili količina lijeka u tijelu) smanji na polovicu početne vrijednosti (1).

Za većinu lijekova vrijedi da je iznos poluvijeka eliminacije upravo vrijeme nakon kojega treba ponoviti primjenu lijeka kako bi se održale terapijske (a izbjegle preniske i nedjelotvorne ili previsoke i potencijalno štetne) koncentracije (3).

Uzima se da je izlučivanje nekog lijeka završeno nakon razdoblja od pet poluvremena eliminacije toga lijeka (2).

Za (bio)kemijske procese kod kojih je brzina eliminacije promjenjiva i proporcionalno ovisi o koncentraciji lijeka, kažemo da se odvijaju kinetikom prvog reda (3).

Za (bio)kemijske procese koji se odvijaju uvijek istom brzinom (bez obzira na koncentraciju početnog reaktanta), kažemo da se odvijaju kinetikom nultog reda (3).

#### **2.3.1. Kinetika prvog reda**

Pri eliminaciji kinetikom nultog reda poluvrijeme eliminacije proporcionalno je s koncentracijom lijeka – što je koncentracija veća, to je poluvrijeme eliminacije duže.

Kod procesa prvog reda poluvrijeme eliminacije je konstantna veličina, neovisna o početnoj koncentraciji. Ako je npr. početna koncentracija  $c_0 = 100$  jedinica, nakon jednog  $t_{1/2}$  koncentracija se smanji 50%, na 50 jedinica, nakon dva  $t_{1/2}$  koncentracija pada daljnjih 50%, na 25 jedinica, nakon trećeg  $t_{1/2}$  na 12,5 jedinica itd. (1).

#### **2.3.2. Kinetika nultog reda**

(Bio)kemijski procesi kod kojih je brzina neovisna o koncentraciji nazivaju se procesima nultog reda. To znači da se u istim vremenskim razmacima izluči ista količina lijeka, bez obzira na početnu koncentraciju (1).

Primjer kinetike nultog reda je etilni alkohol. On se eliminira enzimskom razgradnjom koja ima tako mali kapacitet da ga već i male količine alkohola unesene u organizam zasićuju te se zbog

toga brzina eliminacije ne može prilagođavati koncentraciji (u svakom odsječku vremena eliminira se uvijek isti broj molekula) (3).

### **2.3.3. Nelinearna kinetika**

Kombinacija kinetike nultog reda kod visokih koncentracija i kinetike prvog reda kod niskih koncentracija zove se nelinearna kinetika.

Za primjer se može uzeti acetilsalicilna kiselina koja se u dozama većim od 250 mg eliminira nelinearnom kinetikom. Od pet različitih metaboličkih procesa pri biotransformaciji salicilne kiseline dva su saturabilna. Zato se poluvrijeme eliminacije aspirina produljuje povećanjem doze: s dozom od 250 mg poluvrijeme eliminacije iznosi oko 3 sata, a s antiinflamatornom dozom ( $\geq 4\text{g/d}$ ) 15 do 30 sati (1).

### **2.4. Farmakokinetički modeli**

Za jednostavnije razumijevanje farmakokinetičkih procesa, kao i matematičkih modela koji iz njih proizlaze, važno je objasniti pojmove jednodimenzionalnog, dvodimenzionalnog i višedimenzionalnog modela. Navedeni modeli prikazuju tijek kretanja lijeka u organizmu.

Farmakokinetički gledano razlikuju se tri glavna režima doziranja lijekova: kontinuirana infuzija, bolus injekcija (iv./im.) te opetovano doziranje (parenteralno/peroralno) (2).

Radi jednostavnijeg razumijevanja i prikazivanja, pretpostavit ćemo da se lijek daje izravno u krvni optjecaj intravenskom injekcijom.

### **2.5. Klirens**

Klirens je mjera za efikasnost organa za eliminaciju kojima se lijek odstranjuje iz organizma. Ovaj se parametar definira kao volumen krvi ili plazme koji se „očisti“ od lijeka u jedinici vremena.

Potrebno je razlikovati klirens od eliminacije lijeka, što se u praksi često poistovjećuje. Eliminacija je širi pojam od klirensa i označuje potpuno uklanjanje lijeka i njegovih metabolita iz organizma, dok je klirens samo uklanjanje osnovnog lijeka iz plazme.

Klirens je konstantan za lijekove koji se eliminiraju kinetikom prvog reda, dok je za lijekove koji se eliminiraju kinetikom nultog reda promjenjiv.

### **3. FARMAKODINAMIKA**

Farmakodinamika je dio farmakologije koji proučava biokemijske i fiziološke učinke lijekova, kao i njezine mehanizme djelovanja. Poznavanje farmakodinamike izuzetno je bitno za racionalnu terapijsku primjenu postojećih lijekova, kao i za otkrivanje novih (3, 4).

Općenito, lijekovi većinom funkcioniraju na način da potiču (stimuliraju) ili blokiraju (inhibiraju) već postojeće i normalne procese u tijelu. Čak i antimikrobni lijekovi, koji zaustavljaju rast ili ubijaju mikroorganizme zapravo „pomažu“ prirodnom sustavu (imunosti sustav) u organizmu da ograniči i suzbije infekciju. Vrlo su rijetki slučajevi u kojima lijekovi u organizmu uspostavljaju funkciju koju sam organizam nema (npr. cistična fibroza) (3).

#### **3.1. Odnos lijeka i ciljne molekule – vezivanje**

Prvi korak u interakciji između lijeka i ciljne molekule je uspostava kontakta tj. vezanje lijeka na vezno mjesto na ciljanoj molekuli.

Vezno mjesto (ili receptorsko mjesto) je mjesto na ciljnoj molekuli koje dolazi u kontakt s lijekom (3).

Ligand u farmakologiji označava svaku egzogenu tvar koja se veže na određeno mjesto prepoznavanja, ali isto tako i endogene tvari u našem organizmu koje se vežu za pojedine receptore, npr. hormoni, neurotransmitori, citokini (4).

Vezanje lijeka za receptor u kompleks lijek – receptor ostvaruje se pomoću nekoliko poznatih tipova kemijskih veza, a to su: ionske veze, vodikove veze, hidrofobne veze, van der Waalove sile i kovalentne veze.

Ako je veza između receptora i lijeka slaba (vodikove veze, van der Waalove sile, elektrostatičke veze), to znači da postoji reverzibilnost vezanja lijeka i mjesta prepoznavanja. S druge strane, kovalentne veze vrlo su čvrste te se u tom slučaju lijek veže ireverzibilno.

Temeljni uvjet da dođe do vezanja nekog liganda na vezno mjesto je da između njih postoji prostorna strukturna podudarnost – poput ključa u ključanicu. Što je stupanj podudarnosti veći, ligand će se „radije“ vezati za vezno mjesto i kaže se da ima veći afinitet za određeno vezno mjesto (3).

Afinitet lijeka brojčano se najbolje može iskazati konstantom disocijacije ( $K_d$ ) koja označava onu koncentraciju lijeka pri kojoj je 50% mjesta prepoznavanja zauzeto lijekom, a obično se izražava u nanomolovima ili mikromolovima lijeka. Lijek koji ima veći afinitet u manjoj će koncentraciji zaposjesti sve receptore u usporedbi s lijekom manjeg afiniteta – vrijednost  $K_d$  će biti manja (4).

Osim afiniteta, lijekovi imaju još dvije značajke: potentnost i veličinu učinka.

Potentnost je pojam koji označava učinkovitost lijeka u smislu koncentracije ili doze potrebne za postizanje definiranog učinka. U praktičnom smislu potentnost lijeka nema nikakvog značenja – posve je svejedno kolika je doza lijeka potrebna za ostvarenje učinka. Bitno je razlikuju li se lijekovi po veličini učinka koji mogu najviše ostvariti, tj. po djelotvornosti (3, 4).

Djelotvornost lijeka je njegova sposobnost da „popravi“ neko narušeno stanje organizma: ublaži simptome bolesnog stanja ili ga izliječi. Ipak, klinička vrijednost nekog lijeka nije određena samo njegovom djelotvornošću – nju uvijek valja razmatrati u odnosu na moguće štetne posljedice učinka lijeka (3).

U farmakodinamici bitno je spomenuti i sljedeće pojmove: efektivna doza  $ED_{50}$  i terapijska širina.

U farmakologiji, efektivna doza (ED) ili efektivna koncentracija (EC) je doza ili koncentracija lijeka koja proizvodi biološki odgovor. Termin efektivna doza koristi se kada su mjerenja rađena *in vivo*, a efektivna koncentracija kada su mjerenja *in vitro*.

Srednja efektivna doza ( $ED_{50}$ ) je doza koja potiče terapijski učinak u 50 % ispitanika koji ju uzmu (5).

### **3.2. Agonisti i antagonisti**

Lijekovi koji se vežu za fiziološke receptore i oponašaju regulacijske učinke endogenih signalnih tvari nazivaju se agonistima. Ako se lijek veže na isto mjesto prepoznavanja kao i endogeni agonist, tj. ligand, kaže se da je primarni agonist. Klinička važnost lijekova primarnih agonista se temelji na činjenici da imaju veću otpornost prema razgradnji od prirodnih endogenih liganda čije učinke imitiraju.

Postoje i lijekovi koji se na receptoru vežu na proteinsko alosterično mjesto koje je različito od mjesta prepoznavanja te ne ometa vezanje primarnog agonista. Takvi se lijekovi nazivaju

alosterični agonisti i mogu poticati (alosterični aktivatori) ili inhibirati (alosterični inhibitori) receptorsku aktivnost.

Lijekovi koji vezanjem na fiziološke receptore blokiraju ili smanjuju djelovanje agonista nazivaju se antagonistima. Oni lijekovi koji ne pokazuju nikakav aktivacijski učinak na receptoru nazivaju se pravim antagonistima. Lijekovi koji blokiraju vezanje agonista, a u isto vrijeme uzrokuju aktivaciju receptora slabog intenziteta nazivaju se parcijalnim agonistima.

Ima receptora koji bez prisutnosti endogenog liganda pokazuju aktivnost koja se naziva konstitutivnom. Konstitutivna aktivnost može se blokirati lijekovima koji takve receptore stabiliziraju u inaktivnoj konformaciji, a nazivaju se inverznim agonistima (4).

### **3.3. Molekularna načela djelovanja lijekova**

Kako bi se moglo odgovoriti na neka temeljna pitanja kao što su: zašto neki lijek izaziva učinak koji traje minutama, satima ili danima, a da sam lijek nije već dulje prisutan na mjestu djelovanja, potrebno je razumijevati mehanizme prijenosa signala kroz staničnu membranu.

U farmakološkom smislu receptor je proteinsko mjesto za vezanje endogenih liganda (i lijekova). Na temelju molekularne strukture i funkcionalnih svojstava tih veza (sustavi prijenosa transmembranskih signala kroz barijeru koju čini lipidni dvosloj stanične membrane) razlikuju se četiri tipa receptorskih proteina:

- a) tip 1: receptor-ovisni ionski kanali (ionotropni receptori)
- b) tip 2: receptori spregnuti s G-proteinima (membranotropni ili membranski receptori)
- c) tip 3: kinazni i srodni receptori (odnosi se prvenstveno na citokinske receptore)
- d) tip 4: unutarstanični receptor
- e) ionski kanali (5).

#### **a) Receptor-ovisni ionski kanali**

Ionski kanali su tvorbe od 5 proteinskih jedinica koji se protežu kroz lipidnu staničnu membranu te omeđuju vodeni kanal i reguliraju stanje njegove otvorenosti ili zatvorenosti. Kada su kanali otvoreni, propuštaju ione u ili iz stanice. Ovisno o tome koje ione propuštaju mogu biti: natrijski ili kationski kanali, kloridni kanali itd. (3).

#### b) Receptori spregnuti s G-proteinima

Velika skupina receptora za prijenos signala do svojih izvršnih molekula koristi se proteinima koji su povezani s gvaninskim nukleotidima: GDP – gvanozin-difosfat i GTP – gvanozin-trifosfat. Ti su receptori poznati i kao G-proteini, a smješteni su na citoplazmatskoj strani stanične membrane.

Receptori spregnuti s G-proteinima sastoje se od jednog polipeptidnog lanca koji sedam puta u obliku uzvojnice prolazi kroz staničnu membranu (4).

Kada se neki ligand veže na receptor koji ga specifično prepoznaje, kompleks ligand – receptor se prostorno promjeni, unutarstanični dio aktivira G-proteine koji se povežu s daljnjim unutarstaničnim enzimima i odvijaju se složeni biokemijski procesi koji rezultiraju odgovorom stanice.

Većina neurotransmitora, osim peptida, istodobno djeluje i na receptore spregnute s G-proteinima i na receptor-ovisne ionske kanale što omogućuje da jedna te ista molekula uzrokuje razne učinke (3, 4).

#### c) Kinazni i srodni receptori

Kinazni i srodni receptori heterogena su skupina transmembranskih proteina koji funkcioniraju kao receptori za čimbenike rasta, hormone i druge signalne molekule. Ovi se receptori sastoje od izvanstaničnog dijela, za koji se veže hormon te unutarstaničnog (citoplazmatskog) dijela, koji sam po sebi ima enzimsku aktivnost. Struktura receptora za pojedine ligande nije ista, a ovdje će se opisati struktura inzulinskog receptora. Inzulinski receptor sastavljen je od izvanstaničnog peptidnog dijela koji čine dvije  $\alpha$ -podjedinice (svaka ima jedno vezno mjesto za inzulin) i unutarstaničnog dijela, koji čine dvije  $\beta$ -podjedinice s tirozin-kinaznom aktivnošću. Izvanstanični i unutarstanični dio međusobno su povezani disulfidnom vezom (4).

#### d) Unutarstanični receptori

Unutarstanične receptore čini superobitelj receptor koji stalno „kruže“ između jezgre i citoplazme. Kada se govori o ovoj skupini receptora, ponajprije se misli na receptore za koje se vežu kortikosteroidi, mineralokortikoidi, spolni hormoni, vitamin D i tireoidni hormon. Svi oni stimuliraju ili inhibiraju u jezgri transkripciju gena vezanjem za specifične DNA-sekvencije prepoznavanja (4).



e) Ionski kanali kao mjesta djelovanja lijekova

Osim ionskih kanala ovisnih o receptorima i mnogi drugi kanali mogu biti mjesta djelovanja lijekova. Budući da na njih ne djeluju brzi neurotransmitori, ne klasificiraju se kao „receptori“. Važni su za prolazak iona koji ne mogu proći kroz lipidni dvosloj stanične membrane, nego se koriste transmembranskim proteinima u obliku kanala ili transportera. Značajke ionskih kanala su: selektivnost za određene ione (katione ili anione), svojstva otvaranja i zatvaranja te molekularna građa.

Kanali koji se otvaraju zbog promjena polarnosti u svojoj okolini zovu se voltažni kanali (kanali ovisni o naponu). Najvažniji kanali su ovoj skupini su kanali za natrij, kalij i kalcij (4).

#### **4 ATK KLASIFIKACIJA LIJEKOVA**

Lijekovi se mogu podijeliti na nekoliko načina: prema načinu djelovanja, indikacijama ili kemijskoj strukturi.

Uspoređivanje lijekova između različitih zemalja može zahtijevati različite metode klasifikacije lijekova nego one potrebne za lokalnu usporedbu (npr. odjeljenja u bolnici). Tijekom vremena predloženo je nekoliko klasifikacija, ali samo su dvije zadržale dominantnu poziciju te se i danas koriste. To su: anatomsko terapijska klasifikacija (AT) koju su razvili European Pharmaceutical Market Research Association (EPHMRA) te Pharmaceutical Business Intelligence and Research Group (PBIRG), te anatomsko terapijsko kemijska klasifikacija (ATK) koju su razvili istraživači iz Norveške. Obje klasifikacije temelje se na istom načelu. Razlika je u tome što AT klasifikacija nudi tri do četiri razine, dok je ATK klasifikacija nadopunjena i nudi ih pet (6, 9).

Kako bi se mogla mjeriti uporaba lijekova, važno je imati sustav klasifikacije i mjerne jedinice. Kako bi se eliminirali problemi vezani uz tradicionalne jedinice mjerenja, razvila se tehnička mjerna jedinica nazvana definirana dnevna doza (DDD). Važno je napomenuti da je ATC/DDD sustav statistički pokazatelj, a ne oznaka efikasnosti lijeka. Nekoliko desetljeća iskustva u korištenju ATC/DDD metodologije pokazalo je svoju prikladnost u praćenju količine uporabe i istraživanju lijekova (9).

Definirana dnevna doza definira se kao prosječna dnevna doza održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba. Definirana dnevna doza je jedinica mjere i često ne predstavlja preporučenu ili propisanu dnevnu dozu te zbog toga predstavlja samo grubu procjenu potrošnje lijekova, a ne stvarnu sliku (9, 11).

AT klasifikaciju koristi američka kompanija koja pruža informacije, usluge i tehnologiju potrebnu medicinskoj industriji – IMS Health. Kompanija dobiva 70% podataka o receptima izdanim u ljekarnama te im AT klasifikacija služi za izradu statističkih podataka (7).

Svjetska zdravstvena organizacija predložila je ATK klasifikaciju kao internacionalno sredstvo za uspoređivanje lijekova (6).

Treba naglasiti da podatke dobivene analizom ove dvije klasifikacije nije moguće uspoređivati radi tehničkih raznolikosti.

ATK klasifikacija dijeli lijekove u 5 razina ovisno o organu ili sustavu na koji djeluju i prema njihovim terapijskim, farmakološkim i kemijskim svojstvima. Lijekovi su podijeljeni u 14 glavnih grupa (prva razina) sa dvije terapeutske/farmakološke podgrupe (druga i treća razina). Četvrta razina predstavlja terapeutsku/farmakološku/ kemijsku podgrupu, a petu razinu čini kemijska supstanca.

Četrnaest glavnih grupa su:

- A – lijekovi s djelovanjem na probavni sustav i mijenu tvari
- B – lijekovi s djelovanjem na krv i krvotvorne organe
- C – lijekovi s djelovanjem na srce i krvožilje
- D – lijekovi s djelovanjem na kožu
- G – lijekovi s djelovanjem na mokraćni sustav i spolni hormoni
- H – lijekovi s djelovanjem na sustav žlijezda s unutarnjim lučenjem (izuzev spolnih hormona)
- J – lijekovi za liječenje sustavnih infekcija (izuzev infekcija uzrokovanih parazitima)
- L – lijekovi za liječenje zloćudnih bolesti i imunomodulatori
- M – lijekovi s djelovanjem na koštano–mišićni sustav
- N – lijekovi s djelovanjem na živčani sustav
- P – lijekovi za liječenje infekcija uzrokovanih parazitima
- R – lijekovi s djelovanjem na sustav dišnih organa
- S – lijekovi s djelovanjem na osjetila
- V – različito (8).

Kao oznaka lijeka preferira se International Nonproprietary Names (INN) koji identificira farmaceutske tvari ili aktivne farmaceutske sastojke. Svaki INN je globalno prepoznat jedinstveni naziv koji je javno vlasništvo. Poznat je i kao generičko ime. INN sustavom upravlja Svjetska zdravstvena organizacija (10).

Tradicionalni biljni medicinski proizvodi i homeopatski lijekovi nisu uključeni u ATK klasifikaciju (9).

## **5. NESTEROIDNI PROTUUPALNI LIJEKOVI (NSAID)**

Odmah nakon primjene ortodontske sile na zub koji treba biti pomaknut započinje resorpcija alveolarne kosti i promjena u parodontnom ligamentu na području pritiska (tlaka), dok je na području vlaka prisutno odlaganje kosti i rastezanje vlakana parodontnog ligamenta.

Teorija koja opisuje reakciju kosti u trenutku vlaka uključuje i efekt kapilarnog pritiska na stanice koje se nalaze u kosti.

Pretpostavlja se da na površini gdje se smanjuje plazmatski protok, nastaje apoptoza osteocita s posljedičnim stvaranjem osteoklasta. U sljedećem koraku dolazi do promjene u stanicama susjednih tkiva što se postiže izravnim mehanizmom – njihovo zatezanje kao posljedica zatezanja parodontnog ligamenata i neizravnim mehanizmom – povećanjem protoka kapilarne krvi.

Stanice parodontnog ligamenta moraju pokazati veću osjetljivost na mehaničke podražaje kako bi postigli prethodno spomenuti fenomen. Ovu činjenicu dokazuje niz in vitro studija, u kojima fibroblasti iz parodontnog ligamenata reagiraju na mehaničku deformaciju proizvodnjom citokina i matričnih metaloproteinaza koji imaju ulogu u degradaciji kolagena.

Međutim, osim fibroblasta i osteoblasti pokazuju veću osjetljivost na mehaničke podražaje nakon čega otpuštaju niz signalnih molekula, kao što su prostaglandini.

Pritisak na alveolarnu kost koji se događa za vrijeme primjene ortodontske sile, uzrokuje izlazak plazme iz kanalića unutar kosti. Na taj događaj osteociti reagiraju otpuštanjem medijatora kao što su dušikov oksid i prostaglandini. Remodelacija kosti zadnji je korak nakon primjene ortodontske sile.

Ritam ovih pomaka se smanjuje ili čak može biti potpuno blokiran ukoliko je prisutan neki čimbenik koji ometa različite korake ovog mehanizma, odgađajući njegovo normalno razvijanje.

Prethodne studije pokazale su statistički značajno povećanje protuupalnih razina interleukina u gingivnoj tekućini unutar 24 sata od primjene ortodontske sile što označava pokretanje lokalnog upalnog procesa koji je bitan za ortodontski pomak zuba. Kako je svaki upalni proces praćen osjećajem boli, tako i ortodontski pacijenti nisu izuzetak (12).

Najčešće korišteni lijekovi za ublažavanje boli su nesteroidni protuupalni lijekovi.

Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) su među široko korištenim lijekovima koji se izdaju sa i bez recepta. Koriste se za ublažavanje simptoma različitih upalnih stanja, osobito osteoartritisa, reumatoidnog artritisa, ankilozantnog spondilitisa i gihta. U takvim uvjetima ovi se lijekovi koriste kronično, a pacijenti često imaju komorbiditet kao što su hipertenzija, dijabetes i pretilost, kao i često uzimanje glukokortikoida ili anti-koagulanata.

Za razliku od analgetika čije je djelovanje povezano koncentracijom, protuupalni efekt više ovisi o vremenu (dugotrajnost) izlaganja lijeku (14).

Mehanizam djelovanja nesteroidnih protuupalnih lijekova je kroz inhibiciju ciklooksigenaze (COX), enzima kod kojeg postoje dvije izoforme: COX-1 i COX-2. COX-1 se nalazi u trombocitima te želučanim i bubrežnim epitelnim stanicama. Enzim ciklooksigenaza odgovoran je za pretvorbu arahidonske kiseline u prostagladine, prostaciklin i tromboksane. Inhibicijom proizvodnje prostaglandina (PG), osobito PGE1 i PGE2, nesteroidni protuupalni lijekovi umanjuju dva ključna elementa upale: vazodilataciju i bol. Smanjivanjem protoka krvi na upaljenom i oštećenom mjestu pridonose smanjenju otekline.

Budući da su prostaglandini važni medijatori u obrani i obnavljanju sluznice probavnog trakta, inhibicija COX-1 može biti povezana s nuspojavama, npr. želučane perforacije (ulkus i krvarenje) ili akutne ozljede bubrega. COX-inhibicija dovodi do prekomjernog pomaka prema proizvodnji leukotriena u stadiju sinteze arahidonske kiseline kod određenih genetski predisponiranih pojedinaca. Ti pojedinci razvijaju leukotrienski posredovani porast kapilarne propusnosti, hipersekrecije sluzi, bronhokonstrikcije ili povećanja kemotaksije eozinofila.

Većina nesteroidnih protuupalnih lijekova inhibira COX aktivnost kao kompetitivni ligandi, dok je aspirin ireverzibilan inhibitor enzima. Sposobnost aspirina da ireverzibilno inhibira sintezu tromboksana putem trombocita i nedostatak kapaciteta trombocita da sintetiziraju više COX-a, temelj su upotrebe kronične, niske doze aspirina kao antitrombotskog lijeka, čime se smanjuje incidencija nekoliko neželjenih kardiovaskularnih bolesti (npr. moždani udar, infarkt miokarda).

Nesteroidni protuupalni lijekovi se mogu klasificirati prema kemijskim svojstvima ili relativnoj snazi u inhibiranju COX-1 ili COX-2.

Klasifikacija nesteroidnih protuupalnih lijekova prema kemijskim svojstvima prikazana je u tablici 1, a prema relativnoj inhibiciji COX u tablici 2 (14,15).

Tablica 1. Klasifikacija nesteroidnih protuupalnih lijekova po kemijskim svojstvima

<b>Kemijska grupa</b>	<b>Primjer</b>
Salicilna kiselina i derivati	Acetilsalicilna kiselina (Aspirin®)
Para-aminofenol	Acetaminofen (Paracetamol)
Derivati propionske kiseline	Iboprufen
Derivati octene kiseline	Diklofenak (Voltaren)
Derivati enolske kiseline	Oksikam – piroksikam, tenoksikam, meloksikam (Meliam) Pirazolonc (Analgin)
Derivati fenaminske kiseline	Mefenaminska kiselina
Selektivni COX-2 inhibitori	Celekoksib (Celixib)

Tablica 2. Klasifikacija nesteroidnih protuupalnih lijekova prema relativnoj inhibiciji COX

<b>Relativna inhibicija</b>	<b>COX-1 inhibicija</b>	<b>COX-2 inhibicija</b>	<b>Primjer</b>
Jaka	+++	Visoka doza	Svi NSAID
Slaba	Djelomično (visoka doza)	Preferencijalno (niska doza)	Paracetamol
Preferencijalna	Djelomično (visoka doza)	+	Meloksikam
Selektivna	-	+++	Celekoksib

Već je nekoliko desetljeća sposobnost nesteroidnih protuupalnih lijekova da uzrokuju značajnu štetu tankom crijevu bila uglavnom neodređena, jer je bila previše zasjenjena pažnjom koja se odnosi na oštećenja u želucu i proksimalnom duodenumu. Prevalencija i klinički značaj NSAID-enteropatije i dalje su nedovoljno prepoznatljivi. NSAID-inducirana enteropatija i krvarenje javljaju se češće od gastropatije uzrokovanih NSAID-om. Značajna oštećenja tankog crijeva i

krvarenje mogu se opaziti u oko 70% kroničnih NSAID korisnika, ali u većini slučajeva ozljede sluznice pokazuju subkliničku sliku te se teško dijagnosticiraju.

Za razliku od NSAID-gastropatije nema dokazano učinkovitih preventivnih mjera za NSAID-enteropatiju, a patogeneza je slabo razjašnjena. Anemija s manjkom željeza uobičajena je prva prezentacija NSAID enteropatije, a ozbiljne komplikacije mogu uključivati masivno krvarenje i perforacije što može dovesti do smrtnog ishoda (14).

Malo je kliničkih studija provedeno na temu sprječavanja ili preveniranja ozljeda izazvanih uzimanjem nesteroidnih protuupalnih lijekova. Montalto i sur. dokazali su djelovanje probiotika na oštećenja sluznice uzrokovane NSAID. Proveli su randomizirano, dvostruko slijepo, placebo-kontrolirano istraživanje gdje su koristili probiotike koji su se sastojali od osam različitih vrsta živih bakterija. Pokazalo se da uzimanje probiotika kao premedikacija može smanjiti štetan utjecaj lijekova, iako mehanizam djelovanja nije dovoljno razjašnjen (16).

Uobičajeno upotrebljavani lijekovi za zaštitu gornjeg gastrointestinalnog trakta (tj. inhibitori protonske pumpe) mogu znatno pogoršati štetu uzrokovanu nesteroidnim protuupalnim lijekovima u tankom crijevu (16).

Budući da se protuupalni lijekovi i analgetici često primjenjuju i kod osoba starije životne dobi, bitno je uzeti u obzir učinak starenja na njihov metabolizam. Pa tako je kod starijih osoba jetreni metabolizam ibuprofena, peptidina, morfina i naproksena smanjen (4).

## **5.1. Acetilsalicilna kiselina**

Najčešće korišteni i najpoznatiji lijek koji sadrži acetilsalicilnu kiselinu je Aspirin® koji je prvi uveo Bayer 1899. godine. U klasifikaciji spada pod nesteroidne protuupalne lijekove (NSAID). Ovi lijekovi ublažuju znakove i simptome upale te pokazuju široki raspon farmakološkog djelovanja što uključuje analgetsko, antipiretsko i antiagregacijsko djelovanje. Njihovom upotrebom ne mijenja se tijek bolesti već se samo ublažuju postojeći simptomi.

Acetilsalicilna kiselina se, zajedno s lidokainom, estrogenima, enalaprilom, propranololom i drugima, ekstenzivno metabolizira u jetri, tj. ima izražen učinak prvog prolaska kroz jetru.

Acetilsalicilna kiselina u dozi od 100 mg (i manje) ireverzibilno blokira trombocitnu ciklooksigenazu te tako blokira sintezu tromboksana A<sub>2</sub> iz arahidonske kiseline što sprječava agregaciju trombocita. Primjenjuje se u liječenju nestabilne angine pektoris, pri tranzitornim ishemijskim napadajima te u sekundarnoj prevenciji infarkta miokarda. Navedene su indikacije jasno dokazane.

Kao analgetik, Aspirin® se najčešće koristi za ublažavanje male do umjerene boli.

Kontraindikacije za uzimanje acetilsalicilne kiseline su: preosjetljivost na nesteroidne protuupalne lijekove, astma, rinitis, nosna polipoza te uporaba kod djece (povećan rizik Reyeova sindroma) (4, 17).

Treba uzeti u obzir i farmakodinamičke interakcije koje mogu nastati. Acetilsalicilna kiselina u interakciji s varfarinom, zbog svog utjecaja na funkciju trombocita, zgrušavanje i cjelovitost sluznice, može uzrokovati krvarenje iz probavnog sustava. U kombinaciji s antihipertenzivima (diuretici, β-adrenergični blokatori, α-adrenergični blokatori, ACE-inhibitori) visoke doze acetilsalicilne kiseline smanjuju antihipertenzivni učinak (4).



### 5.1.1. Utjecaj acetilsalicilne kiseline na ortodontsku terapiju

Djelovanje acetilsalicilne kiseline i srodnih spojeva je rezultat inhibicije ciklooksigenaze. Kliničko iskustvo pokazuje da je ortodontski pomak zuba vrlo spor u pacijenata koji su podvrgnuti dugotrajnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom. Ova terapija smanjuje resorpciju kosti inhibiranjem sinteze prostaglandina i može utjecati na diferencijaciju osteoklasta od njihovih prekursora. Stoga se preporučuje pacijentima koji će se podvrgnuti ortodontskom liječenju da ne uzimaju aspirin i srodne spojeve tijekom dužeg razdoblja za vrijeme trajanja ortodontskog liječenja (18).

Brudvik i sur. (1991) su prvi autori koji su istraživali povezanost lokalne primjene PGE<sub>2</sub> i resorpciju korijena. Dobiveni rezultati naišli su na trend povećavanje resorpcije na zubima gdje je PGE<sub>2</sub> primijenjen. Dobiveni zaključak podudara se s rezultatima drugih studija (Leiker et al., 1995; Boekenoogen et al., 1996; Seifi et al., 2003) (21).

### 5.2. Utjecaj paracetamola na ortodontsku terapiju

Acetaminofen (paracetamol) je nesteroidni protuupalni lijek koji pripada obitelji paraaminofenola koji ne inhibiraju prostaglandine (ili ih malo inhibiraju) te stoga ne utječu na ortodontski pomak zuba. Njegova antipiretska i analgetska aktivnost jednaka je aspirinu. Međutim, njegov mehanizam djelovanja nije određen i pretpostavlja se da je njegov analgetski učinak na razini središnjeg živčanog sustava, ali ne djeluje preko staničnih membrana kao što je u literaturi prethodno opisano.

Ovaj lijek pokazuje vrlo slabu inhibiciju prostaglandina zbog čega ne pokazuje značajne protuupalne učinke. U istraživanjima provedenim na kunićima nije imao utjecaj na ortodontski pomak zuba.

U tablici 3 prikazan je utjecaj nekih od nesteroidnih protuupalnih lijekova na ortodontsku terapiju (13).

Tablica 3. Utjecaj NSAID na ortodontski pomak zuba

NSAID	Utjecaj na metabolizam kosti	Utjecaj na ortodontski pomak zuba
Aspirin (N02BA01)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Diklofenak (M01AB05)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba

Indometacin (M01AB01)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Ibuprofen (M02AA13)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Flurbiprofen (S01BC04)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Naproksen (M01AE00)	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Celekoksib (M01AH00)	Ne utječe na metabolizam kosti	Nema utjecaja na ortodontski pomak zuba
Paracetamol (N02BE01)	Ne utječe na metabolizam kosti	Nema utjecaja na ortodontski pomak zuba

Iz tablice možemo zaključiti da su lijekovi izbora za smanjenje boli tijekom ortodontske terapije acetaminofen (paracetamol) i celekoksib.

### 5.3. Utjecaj ibuprofena na ortodontsku terapiju

Nesteroidni protuupalni lijek ibuprofen prvi put je odobren 1968. godine u Velikoj Britaniji, a njegova učinkovitost i sigurnost ostala je opravdana sve do današnjih dana. Nakon oralne primjene jedne doze analgezija se postiže brzo te se održava do 8 sati. Njegova dokazana učinkovitost i sigurnost kod uporabe, naročito za kratkotrajno liječenje, čine ga jednim od najpopularnijih analgetika.

Kod jednokratnih doza većih od 400 mg, ibuprofen ima izražene protuupalne učinke koji se koriste za dugotrajno liječenje kroničnih upalnih bolesti (npr. reumatizam). Međutim, kliničke studije pokazale su da se analgetička učinkovitost za liječenje akutne boli ne povećava primjenom većih doza od 400 mg (19).

Studija koju su proveli Oscar R. A. i sur pokazala je da je pomak zuba unutar prvih deset dana od početka primjene sile manji kod ispitanika tretiranih aspirinom i ibuprofenom u odnosu na kontrolnu skupinu koja nije primala nikakve lijekove te grupu koja je primala acetaminofen (paracetamol) (20).

## 6. ANKSIOLITICI (BENZODIAZEPINI)

Do danas je sintetizirano i testirano više od 3000 benzodiazepina i oko 4000 sekundarnih produkata, tako da je na raspolaganju velik broj lijekova iz ove skupine. Na hrvatskom tržištu prisutno je nekoliko različitih benzodiazepinskih lijekova, a neki od njih prikazani su, zajedno sa zaštićenim imenima, u tablici 4.

Tablica 4. Benzodiazepini na hrvatskom tržištu

<b>Benzodiazepin</b>	<b>Zaštićeno ime</b>	<b>Proizvođač</b>
Alprazolam	Helex	Krka (Slovenija)
	Xanax	Pharmaca & Upjohn
Bromazepam	Lekotam	Lek (Slovenija)
Diazepam	Apaurin	Krka (Slovenija)
	Diazepam	JGL (Hrvatska)
	Normabel	Belupo (Hrvatska)
Flurazepam	Fluzepam	Krka (Slovenija)
Klonazepam	Rivotril	Roche (Švicarska)
Lorazepam	Lorsilan	Belupo (Hrvatska)
Midazolam	Dormicum	Roche
Nitrazepam	Cerson	Belupo (Hrvatska)
Oksazepam	Oksazepam	Belupo (Hrvatska)
	Praxiten	Pliva (Hrvatska)

Na molekularnoj razini benzodiazepini djeluju preko specifičnih benzodiazepinskih veznih mjesta (receptora). Postoje dvije osnovne skupine takvih veznih mjesta: središnji benzodiazepinski receptor, tj. vezno mjesto benzodiazepina na receptoru za središnji neurotransmitor gama-aminomaslačnu kiselinu ili skraćeno GABA-u i tzv. periferno vezno mjesto.

Središnji benzodiazepinski receptor (mjesto prepoznavanja) nalazi se u sklopu GABA-A receptora. To je receptor preko kojega GABA izlučena iz sinaptičke okončine djeluje na postsinaptički neuron.

GABA-A receptori su najvažniji inhibicijski receptori u središnjem živčanom sustavu koji posjeduju brzu sinaptičku transmisiju. U sinapsi GABAergicnog neurona ti su receptori smješteni postsinaptički. Prema svojoj građi GABA-A receptor je transmembranski protein koji se sastoji od pet podjedinica složenih tako da se između njih nalazi pora ili kanal koji može biti otvoren ili zatvoren, a odabirno je propustan za anione, tj. ione klora. Izlučeni neurotransmitor GABA mijenja konformaciju ovog proteina pa on postaje otvoren, propustan za ione klora i posljedično dolazi do njihova utoka. Time se povećava negativni naboj s unutrašnje strane stanične membrane te dolazi do hiperpolarizacije stanične membrane. Zbog tih svojstava svog postsinaptičkog receptora GABA je neurotransmitor koji posjeduje brzu sinaptičku inhibiciju.

Zbog hiperpolarizacije stanične membrane živčane stanice postaju slabije podražljive i čitav je učinak benzodiazepina inhibicijske prirode.

Postoji više podjela benzodiazepina pri čemu se svaka osniva na nekom važnom svojstvu tih lijekova:

#### 1. Visokopotentni i niskopotentni benzodiazepini

Prema dozi razlikujemo visokopotentne benzodiazepine koji djeluju u vrlo niskim dozama, do nekoliko miligrama dnevno i niskopotentne benzodiazepine koji se primjenjuju u dozama od nekoliko desetina miligrama dnevno.

#### 2. Anksiolitički i hipnotički benzodiazepini

S obzirom na različitu distribuciju benzodiazepinskih receptora u mozgu moguće je da se anksiolitički i hipnotski učinci ne preklapaju te da neki benzodiazepini imaju bolji hipnotski, a drugi bolji anksiolitički učinak, premda svi imaju i jedno i drugo djelovanje. U načelu učinak ovisi o dozi tako da benzodiazepini u malim dozama imaju anksiolitički, a u većim hipnotski učinak.

#### 3. Metabolička podjela benzodiazepina

Razlikujemo nordiazepamski i oksazepamski tip, te nitrobenzodiazepine i triazolobenzodiazepine.

Ono po čemu se pojedini benzodiazepini međusobno razlikuju jesu njihove farmakokinetске osobine: brzina resorpcije, metabolizam, brzina eliminacije.

Što je lijek lipofilniji, to će se brže resorbirati, odnosno, početi djelovati (tablica 5).

Tablica 5. Prikaz brzine nastupa djelovanja nekih benzodiazepina

Brzi početak djelovanja	Diazepam (0,5 do 1 sat)
	Triazolam (1,3 sata)
	Temazepam (0,8 do 1,5 sat)
Sporiji početak djelovanja	Alprazolam (2 sata)
	Lorazepam (2 sata)
Spori početak djelovanja	Oksazepam (2 do 3 sata)
	Flurazepam (3,6 sati)

Kod lipofilnih lijekova, kao što je diazepam, zapaža se ponekad brzo smanjenje učinka unatoč njegovu velikom poluvremenu eliminacije. Radi se o tzv. paradoksalnom učinku. Naime, nakon brze raspodjele diazepam u mozak slijedi polaganija raspodjela u masno tkivo. Budući da liposolubilni diazepam ima veliki afinitet prema masnom tkivu, tamo se nakuplja dok mu koncentracija u mozgu i plazmi opada. To je posebice izraženo u pretilih osoba. Iz masnog tkiva se vrlo polako i izlučuje pa je poluvrijeme eliminacije u pretilih osoba dva puta duže nego u osoba s normalnom tjelesnom masom. Manje lipofilni lijekovi poput oksazepama i lorazepama imaju više i stabilnije koncentracije u plazmi i mozgu te im je dužina učinka predvidiva.

Hrana u manjoj mjeri usporava resorpciju benzodiazepina. S druge strane, alkohol u velikoj mjeri ubrzava resorpciju, posebice diazepam, čija je koncentracija u plazmi nakon istovremenog uzimanja s alkoholom dva puta veća.

Pri akutnoj primjeni benzodiazepini su razmjerno malo toksični, a najvažnija neželjena nuspojava je razvitak ovisnosti i tolerancije.

Sindrom ustezanja benzodiazepina praćen je smanjenjem broja GABA veznih mjesta, gubitkom ekspresije mRNA za pojedine podjedinice GABA-A receptora te smanjenim elektrofiziološkim učincima GABA-e. Taj gubitak GABA veznih mjesta (vjerojatno i funkcionalnih GABA receptora) nije isti u svim dijelovima mozga, a mogao bi biti različit i pri uporabi različitih benzodiazepina.

Radi vrlo široke primjene benzodiazepina moguće je da će oni u većini bolesnika biti primijenjeni zajedno s drugim lijekovima.

Farmakokinetičke interakcije prikazane s u tablici 6 (22).

Tablica 6. Farmakokinetička svojstva benzodiazepina

<b>Pojačavaju učinak benzodiazepina:</b>	
Ubrzavaju resorpciju:	Alkohol Hrana (povećanje enterohepatične cirkulacije)
Povisuju koncentraciju:	Inhibitori mikrosomalnih enzima jetre <ul style="list-style-type: none"><li>- Disulfiram</li><li>- Eritromicin</li><li>- Oralni kontraceptivi</li></ul>
<b>Smanjuju učinak benzodiazepina:</b>	
Usporavaju resorpciju	Antacidi
Snižavaju koncentraciju	Stimulatori mikrosomalnih enzima jetre <ul style="list-style-type: none"><li>- Karbamazepin</li><li>- Heparin</li><li>- Inhibitori monoaminooksidaze (možda)</li><li>- Nikotin (možda)</li></ul>

## **6.1. Utjecaj benzodiazepina na ortodontsku terapiju**

U nekim situacijama kirurški postupci su nužni tijekom ortodontske terapije.

U slučajevima pacijentove izrazite anksioznosti, kirurški zahvat može se obaviti u općoj anesteziji ili svjesnoj sedaciji.

Intravenozna svjesna sedacija s midazolamom rutinski se koristi kod odraslih pacijenata, a mali broj studija pokazuje sigurnu i efektivnu primjenu kod djece i adolescenata. Midazolam uzrokuje anterogradnu amneziju te se zbog tvog svojstva koristi kao uvod u sedaciju. Iako često korišteno, nema podataka o tome utječe li i kako na ortodontski pomak zuba (23).

Istraživanja koja su tražila poveznicu između midazolama i utjecaja na kost pokazala su da on ima negativan utjecaj na stanice (njihovo preživljavanje) i osteogenu diferencijaciju. Međutim, treba uzeti u obzir da se radi o jednokratnoj dozi što kod ortodontskih pacijenata može biti zanemareno (24).

U dentalnoj medicini, benzodiazepini se najčešće koriste kao premedikacija, a budući da se radi o jednokratnoj, maloj dozi (uglavnom 2 mg diazepama) on neće imati utjecaj na ortodontski pomak zuba. Daljnja istraživanja su potrebna kako bi se pokazalo djelovanje ovih lijekova na ortodontski pomak zuba.

## 7. ANTIEPILEPTICI

Epilepsiju karakterizira pojava napadaja koji nastaju zbog epizoda visokofrekventnih izbijanja impulsa iz grupe neurona u mozgu. Abnormalno izbijanje počinje lokalno, ali se može širiti na okolna područja. O lokaciji primarnog izbijanja i opsegu širenja ovisit će i simptomi napadaja koji mogu biti u rasponu od kratkotrajnog poremećaja pažnje do potpuno razvijenog konvulzivnog napada koji traje nekoliko minuta. Pojedini simptomi ovise o tome koja je regija mozga zahvaćena. Tako zahvaćenost motoričkoga korteksa izaziva konvulzije, zahvaćenost hipotalamusa izaziva simptome od strane perifernog živčanog sustava, a zahvaćenost retikularne formacije u rostralnom dijelu moždanog debla dovodi do gubitka svijesti.

Klinička klasifikacija epilepsije razlikuje dvije osnovne kategorije napadaja, parcijalne i generalizirane (tonično – klonični napadaji i apsans), iako postoje preklapanja i brojni podtipovi. Obje kategorije napadaja mogu biti jednostavne (bez gubitka svijesti) ili kompleksne (s gubitkom svijesti). Od epilepsije boluje oko 0,5% svjetske populacije, a kompleksni parcijalni napadaji ubrajaju se među njene najčešće oblike (25).

Antiepileptici su lijekovi koji smanjuju učestalost ili težinu napadaja kod pacijenata s epilepsijom. Cilj liječenja je kontrolirati i ublažiti napadaje, a istovremeno i smanjiti nuspojave ovih lijekova, čime se poboljšava kvaliteta života pacijenata. Ukoliko su napadaji odsutni više od dvije godine, prema današnjim smjernicama, ne postoji više potreba za uporabom antiepileptika.

Prvi poznati učinkoviti antiepileptik bio je natrijev bromid, otkriven sredinom devetnaestog stoljeća. Fenitoin, danas jedan od najpoznatijih antiepileptika, otkrili su 1930. godine Meritt i Putman proučavajući epileptični napad kod životinja (26).

Nekoliko antiepileptika dostupnih na hrvatskom tržištu prikazano je u tablici 7.

Tablica 7. Antiepileptici dostupni na hrvatskom tržištu

Djelatna tvar	Zaštićeno ime
Karbamazepin	Tegratol
Valproat	Depakine Chrono
Fenobarbiton	Phenobarbiton
Fenitoin	Difetoin



Napadaj je klinička manifestacija hiperpodražljive neuronske mreže, u kojoj je električna ravnoteža patološki izmijenjena – pobuđivanje prevladava nad inhibicijom. Efektivna terapija, stoga pojačava inhibicijske procese ili umanjuje ekscitacijske. Kako je električni potencijal stanične membrane neurona intracelularno negativan, inhibicijski procesi potiču hiperpolarizaciju membrane (dodavajući negativan naboj), a ekscitacijski procesi čine intracelularni potencijal manje negativnim i time potiču depolarizaciju stanične membrane. Na ionskomj razini, inhibicija se očituje propuštanjem kloridnih iona u stanicu, ili natrijevih iz stanice, dok ekscitaciju karakterizira propuštanje natrijevih i kalcijevih iona u stanicu (26).

Antiepileptici ostvaruju učinak na tri načina: pojačavanjem učinka GABA-e, reduciranjem provodljivosti natrijevih kanala ili reduciranjem provodljivosti kalcijevih kanala. Osim toga, neki antiepileptici inhibiraju otpuštanje glutamata (najvažnijeg ekscitacijskog neurotransmitora) ili blokiraju glutamatne receptore (25).

U tablici 8 prikazani su mehanizmi djelovanja nekih antiepileptika.

Tablica 8. Mehanizam djelovanja nekih antiepileptika

Lijek	Blokiranje natrijevih kanala	Pojačavanje učinka GABA-e	Blokiranje kalcijevih kanala	Blokiranje glutamatnih receptora
Karbamazepin	++	-	-	-/?
Valproat	++	+/?	-/?	-/?
Fenobarbiton	+	+	-	-/?
Fenitoin	++	-	-	-/?
Gabapentin	+/?	+/?	-	-/?

Većina antiepileptika potpuno se, ili gotovo u potpunosti, apsorbira. Uzimanje hrane usporava apsorpciju ovih lijekova, kao i antacidi koji sadrže kalcij.

Većina ovih lijekova metabolizira se u jetri (uz pomoć citokroma P450) procesom hidroksilacije ili konjugacije, nakon čega se metaboliti izlučuju putem bubrega. Neki metaboliti su aktivni: karbamazepin, oksakarbazepin, pirimidon. Gabapentin, s druge strane, ne podliježe metabolizmu u jetri i izlučuje se nepromijenjen (27).

Najvažnija farmakokinetička svojstva prikazana su u tablici 9.

Tablica 9. Farmakokinetička svojstva nekih antiepileptika

Djelatna tvar	Biodostupnost	Vežanje proteina	Poluživot	Metabolizam	eliminacija
Karbamazepin	75 - 85%	≤ 20%	~ 9 h	Hidroliza CYP2C19	≥ 95% bubregom
Valproat	90%	80 - 90%	9 - 16 h	CYPs 2C9, 2C19, 2A6, UGT- glukuronidacija	70 - 80% bubregom
Fenobarbiton	~ 95 - 100%	50%	46 - 136 h	CYP450 i UGT posredovano	25-50% bubregom
Fenitoin	20 - 90%	90 - 95%	7 - 42 h	CYP2C9, 2C19, 3A4	< 5% bubregom kao nepromijenjena tvar

## **7.1. Utjecaj antiepileptika na ortodontsku terapiju**

U djece s epilepsijom često se viđa dugotrajna primjena antiepileptičkih lijekova.

Fenitoin je bio lijek izbora u liječenju epilepsije kod mlađih pacijenata, ali zbog svojih nuspojava polako izlazi iz uporabe. Nuspojave uključuju mučninu, smanjenje intelektualne funkcije, akne, hirzutizam zbog pojačane sekrecije androgena, hepatitis i erythemu multiforme (rijetko) te gingivalnu hiperplaziju. Epoksidni metabolit fenitoina dovodi se u vezu s povećanom incidencijom fetalnih malformacija osobito rascjepa nepca, u djece majki koje boluju od epilepsije. Unatoč tome, nije rijetkost vidjeti pacijenta koji kao terapiju uzima fenitoin.

Hiperplazija gingive, kao nuspojava, vrlo je česta osobito kod djece i adolescenata. Kod otprilike polovice pacijenata ova nuspojava se javlja unutar tri mjeseca od početka uzimanja terapije. Lošija oralna higijena pogoduje razvoju hiperplazije gingive, međutim postoji i genetska predispozicija.

Stanje se spontano poboljšava od jednog do šest mjeseci nakon prestanka terapije (28).

Budući da je održavanje higijene tijekom fiksne ortodontske terapije otežano, pacijente s epilepsijom preporučuje se viđati na češćim kontrolama radi kontrole plaka.

Iako su neki istraživači tvrdili da osteoporozna i frakture kosti mogu biti rezultat antiepileptika, budući da utječu na metabolizam kostiju, drugi smatraju da nedostatak gustoće kosti nije dovoljan da objasni uočeni povećani rizik od loma kostiju u pacijenata s epilepsijom. Valproat i karbamazepin se često koriste u liječenju djece s napadajima. Čini se da ubrzavaju metabolizam kostiju te da povećavaju rizik od prijeloma kostiju (29).

Temeljni mehanizam djelovanja karbamazepina u smanjenju gustoće kosti može se opravdati mijenjanjem pretvorbe vitamina D u jetri. Osim toga, ubrzanje metabolizma kosti i smanjenje proliferacije stanica pri koncentracijama ekvivalentnim terapijskim dozama može biti odgovorno za ovaj patološki učinak na kost.

Studija koju su proveli Mohammad Sadegh Ahmad Akhoundi i sur. pokazala je da primjena valproične kiseline i karbamazepina smanjuje gustoću kostiju i time ubrzava ortodontski pomak zuba (29).

Smanjena gustoća kostiju ne nastaje kao posljedica u broju osteoklasta, već je posljedica inhibicije proliferacije osteoblasta.

Nema statistički značajne razlike između grupa koje su primale valproičnu kiselinu i grupe koja je primala karbamazepin. Isto tako, nema razlike između gornje i donje čeljusti (29).

Radi promjena u metabolizmu kostiju i posljedičnom ubrzanju ortodontskog pomaka zuba, kao i povećanog rizika od hiperplazije gingive, pacijente s epilepsijom preporučuje se češće kontrolirati.

## **8. ALKOHOL**

Iako je više studija provedeno na temu uporabe alkohola i oralnog zdravlja, malo je dokaza za izravan utjecaj konzumacije alkohola na oralna tkiva, osim tumora. Razlog tome je što postoji više komponenata povezanih sa zluporabom alkohola, kao što su manjak vitamina i minerala, zluporaba drugih droga, loša oralna higijena, ovisnost o nikotinu i dr. Navedeni elementi narušavaju određivanje konkretnih čimbenika koji su izravno i isključivo povezani s alkoholom u oralnim bolestima (30).

Kada se govori o zluporabi alkohola, misli se većinom na etilni alkohol (etanol) te će tako biti i navedeno u daljnjem tekstu.

Ravnoteža alkohola unutar tkiva ovisi o sadržaju vode, brzini protoka krvi i masi tkiva. Etanol je praktički netopljiv u mastima i uljima, ali poput vode, može proći kroz biološke membrane. Etanol se distribuira iz krvi u sva tkiva i tekućine u razmjeru s njihovim relativnim sadržajem vode. Koncentracija etanola u tkivu ovisi o relativnom sadržaju vode tkiva i brzo postiže ravnotežu s koncentracijom etanola u plazmi.

Ista doza alkohola po jedinici tjelesne mase može proizvesti vrlo različite koncentracije alkohola u krvi kod različitih pojedinaca radi velikih razlika u udjelu masnoće i vode u njihovim tijelima. Žene općenito imaju manji volumen raspodjele alkohola nego muškarci zbog većeg postotka tjelesne masti. Isto tako, žene će imati višu razinu alkohola u krvi nego muškarci kada dobiju istu dozu alkohola u gramima po kilogramu tjelesne težine, ali se ne javljaju razlike kada se daju iste doze po litri vode u tijelu.

Na apsorpciju alkohola utječe više elemenata i oni će biti opisani u daljnjem tekstu.

Apsorpcija alkohola iz duodenuma i jejunuma je brža nego apsorpcija u želucu. Iz toga zaključujemo da je brzina pražnjenja želuca bitan faktor u apsorpciji oralno unesenog alkohola. Hrana bogata mastima, ugljikohidratima ili proteinima jednako je učinkovita u usporavanju pražnjenja želuca.

Alkohol prolazi biološke membrane na temelju pasivne difuzije niz koncentracijski gradijent. Stoga, što je veća koncentracija alkohola, brže će proći biološke membrane i apsorbirati se. S druge strane, eliminacija alkohola prati kinetiku nultog reda – neovisna je o koncentraciji.

U visokim dozama alkohol ima svojstva iritansa te uzrokuje površinske erozije, krvarenja i paralizuje glatke mišićne želuca što će smanjiti apsorpciju alkohola.

Metabolizam alkohola odvija se u jetri uz pomoć enzimskih sustava: alkoholne dehidrogenaze (ADH) i citokrom P450 ovisnog etanol oksidirajućeg sustava. Svako oštećenje jetre smanjit će brzinu oksidacije alkohola i time njegovo uklanjanje iz tijela (31).

Poznato je da je iz obitelji enzima citokroma P450, CYP2E1 izoforma uključena u oksidaciju etanola. Osim toga CYP2E1 ima veći afinitet prema etanolu nego alkoholna dehidrogenaza, zbog čega se smatra da CYP2E1 igra važniju ulogu u oksidaciji alkohola.

Oba enzima, osim u jetri, mogu se naći i u drugim tkivima – probavnom sustavu, gingivalnim fibroblastima, pulpi, jeziku i osteoblastima. To govori u prilog činjenici da etanol može biti metaboliziran i izvan jetre. Trideset minuta nakon konzumacije alkohola postiže se ravnotežno stanje etanola u plazmi i slini. U isto to vrijeme razina acetaldehida u slini je viša nego u krvi. Acetaldehid i etanol iz sline lako mogu preći u lokalna tkiva. Iz toga se zaključuje da etanol može izravno utjecati na strukturu oralnih tkiva (30).

Alkohol je nutrijent te ima kaloričnu vrijednost od 7 kcal/g. Za usporedbu, kalorijska vrijednost ugljikohidrata je 4 kcal/g, a masti 9 kcal/g. Međutim, za razliku od ugljikohidrata (glikogen u jetri i mišićima) i masti (trigliceridi u jetri i masnom tkivu) koji mogu biti skladišteni i korišteni kada se za to ukaže potreba, alkohol se ne skladišti. Dok je metabolizam glavnih hranjivih tvari pod hormonskom kontrolom, npr. inzulin / glukagon, leptin, hormoni štitnjače, općenito postoji malo hormonskog reguliranja u korekciji stope eliminacije alkohola. S obzirom na to, veliko je opterećenje na jetru da oksidira alkohol kako bi se uklonio iz tijela.

90% alkohola eliminira se oksidacijom u jetri, dok samo 10% bude izlučeno disanjem, znojem ili urinom (31).

### **8.1. Utjecaj zloupotrebe alkohola na ortodontsku terapiju**

U ortodontskoj praksi, prema podacima Američke udruge ortodonata, učestalost pušača u ortodontskom liječenju predstavlja prosječno 26% odraslih i 12% adolescenata, a mnogi od njih konzumiraju etanol u nekom trenutku tijekom ortodontskog liječenja. Budući da je prekomjerna konzumacija alkoholnih pića u velikoj mjeri povezana s pušenjem, iznimno je važno poznavati učinke tih dviju tvari na pomak zuba uzrokovan ortodontskom terapijom.

Cilj studije koju su proveli De Araujo i suradnici bio je procijeniti učinak nikotina i etanola na ortodontski pomak zuba kod štakora, s obzirom na sljedeće aspekte: neoformaciju kostiju, resorpciju kostiju i brzinu kretanja zuba (32).

Otpribliže 90 - 95% organske matrice parodontnog ligamenta sastoji se od kolagena tipa I. Pomak zuba uzrokuje resorpciju kostiju i posljedično uništavanje ove matrice koja se naknadno popravljiva taloženjem nezrelih kolagenskih vlakana tipa III. Ta nezrela vlakna maturacijom se pretvaraju u kolegan tipa I. U ovoj studiji, NEM skupina (skupina gdje je primijenjen etanol i nikotin) je pokazala značajno smanjenje kolagena tipa I u alveolarnoj kosti, u usporedbi sa SM skupinom (kontrolna skupina) ( $p < 0,05$ ). Nalaze su potvrdili Soares i suradnici koji su primijetili da primjena 10%-tne otopine etanola i 1,25 mg / kg nikotina tijekom 4 tjedna negativno utječe na osteogenezu oko implantata ispitivanih životinja. Međutim, etanol povezan s nikotinom pojačava učinke - odgađa sazrijevanje kolagena i / ili povećava degradaciju kolagena tipa I.

Budući da je sazrijevanje kolagenih vlakana odgođeno, razmak između ortodontskih kontrola trebao bi biti duži (32).

Druga studija koju su proveli de Araujo i sur. nekoliko godina ranije istraživala je utjecaj velike količine alkohola u kratkom vremenskom razdoblju. Budući da većina studija povezana s istraživanjem povećanog unosa alkohola uzima u obzir kroničnu zloupotrebu, ovom studijom htjelo se ispitati kakav utjecaj kratkotrajni unos velike količine alkohola ima na ortodontski pomak zuba (33).

Kao mjera kratkotrajnog visokog unosa alkohola uzima se pet ili više alkoholnih pića za muškarce ili četiri za žene uzete tijekom jedne prigode. Prema Callaci i suradnici, eksperimentalna potrošnja etanola u prethodno navedenom obliku može se oponašati davanjem injekcija etanola četiri dana u

tjednu, nakon čega slijedi tri dana tijekom kojih se ne primjenjuje alkohol, što je u ovoj studiji i napravljeno (33).

Pokazalo se da primjena 20%-tnog etanola na način opisan prije utječe na metabolizam kosti smanjenjem broja osteoklasta kada se primjenjuje ortodontska sila. To znači da je proces remodelacije kosti usporen što može produžiti vremensko razdoblje potrebno za završetak ortodontske terapije (33).



## **9. ANTINEOPLASTICI (CITOSTATICI)**

Doktori dentalne medicine i specijalisti ortodontije sve se češće susreću s pacijentima koji imaju ili su imali dijagnosticiranu neku od malignih oboljenja radi čega je važno poznavati osnovna načela liječenja i njihov utjecaj na terapiju.

Lijekovi za liječenje malignih bolesti, uključujući i one za oralnu primjenu, mogu se široko karakterizirati kao kemoterapeutici ( u prošlosti su se često nazivali i citostaticima).

Prije početka terapije kemoterapeuticima treba u uzeti u obzir sljedeće: karakteristike tumora (histološki tip tumora, opseg tumorski markeri i dr.), karakteristike pacijenta (dob, opće zdravstveno stanje, komorbiditet, psihološki status), cilj terapije (potpuno izlječenje, ublažavanje simptoma, smanjenje boli).

Tumorske stanice imaju isto načelo dijeljenja i rasta te studije dokazuju da se tumorske stanice ne dijele brže od ostalih. Razlog nekontroliranom rastu je izostanak staničnih procesa programirane stanične smrti – apoptoze.

Kemoterapijska sredstva imaju nekoliko mehanizama djelovanja i utječu na stanice raka na nekoliko različitih načina. Općenito, tumorske stanice koje se aktivno kreću kroz različite faze staničnog ciklusa visoko su kemijski osjetljive, dok su stanice u mirovanju (G0) relativno neosjetljive. Tumori koji se sastoje od stanica koje brzo proliferiraju su više osjetljivi na kemoterapiju dok pacijenti s polaganom i progresivnom bolesti mogu živjeti mnogo godina, ali općenito su njihovi tumori manje osjetljivi na kemoterapiju, jer je većina tumorskih stanica u svakom ciklusu liječenja u mirovanju (39).

Kemoterapijska sredstva ometaju umnožavanje stanica ili njihovo normalno funkcioniranje tako što utječu na sintezu DNA ili kromosomsku migraciju i blokiraju ili mijenjaju metabolizam RNA i proteina. U tom smislu, ovisno o njihovom djelovanju, kemoterapijske tvari mogu se klasificirati na sljedeći način: alkilirajuće tvari, antimetaboliti, biljni alkaloidi, citotoksični antibiotici, monoklonska protutijela, inhibitori protein – kinaze i drugi.

U tablici 10 prikazana su neka kemoterapijska sredstva dostupna na hrvatskom tržištu.

Tablica 10. Kemoterapijska sredstva dostupna na hrvatskom tržištu

Djelatna tvar	Zaštićeno ime
Ciklofosfamid	Ciklofosfamid Sandoz
Metotreksat	Metotreksat Sandoz 2,5 mg
	Namaxir 10 mg /12,5 mg/ 17,5 mg / 20 mg
Trastuzumab	Herzuma 150 mg
	Trazimera 150 mg
Rituksimab	MabThera 100 mg
	Rixathon 100 mg
	Truxima 100mg
Imatinib	Imatinib Accord 100 mg /400 mg
	Imatinib Actavis 100 mg /400 mg

Budući da u ortodontsku terapiju ulaze djeca, treba napomenuti maligne bolesti koje su kod njih najčešće.

Pedijatrijski pacijenti smatraju se oni od rođenja do navršene četrnaeste godine. Neoplazme se razvijaju u otprilike 12 na 100 000 djece. Najčešći tipovi neoplazmi kod djece su: akutna limfoblastična leukemija (26% - najčešća zloćudna bolest dječje dobi), tumori središnjeg živčanog sustava (21%), neuroblastom (7%). Uz protokole liječenja koji uključuju kemoterapiju, radioterapiju, citostatike i kirurško liječenje petogodišnje preživljenje u prosjeku je 93,5% (36).

Jedan od često upotrebljavanih lijekova za maligne bolesti je ciklofosfamid. Vežanjem na DNA inhibira proliferaciju tumorskih stanica. Međutim, uzrokuje ozbiljne nuspojave: zabilježena je ranija menopauza kod žena i povećan rizik od osteoporoze (37).

## **9.1. Ortodonska terapija kod pacijenata s malignim bolestima**

Smatra se da je pedijatrijski pacijent u potpunoj remisiji kada su znakovi i simptomi bolesti odsutni više od pet godina, a farmakološko liječenje je prekinuto preko dvije godine. S porastom stope preživljavanja pedijatrijskih pacijenata kojima je dijagnosticiran tumor, povećava se potreba za ortodontskom terapijom.

Najintenzivniji rast orofacijalnog skeleta odvija se do pete godine života, a učinak radioterapije i kemoterapije na skelet najviše je izražen tijekom puberteta.

Postojeća istraživanja dokazala su osobito štetan utjecaj kemoterapije na odontogenezu kod djece mlađe od pet godina budući da se u to vrijeme događa proliferacija matičnih stanica pulpe i tvrdih zubnih tkiva (35).

Nekoliko je oralnih komplikacija kod terapija tumora. Kemoterapija, radioterapija i citostatici imaju velik utjecaj na oralnu sluznicu i orofacijalni skelet te djeca koja primaju takvu vrstu terapije imaju 2,93 puta veći rizik od razvoja dentalnih komplikacija. Najčešće promjene u usnoj šupljini uzrokovane terapijom tumora su: malformacija korjenova – oblik, prerano zatvaranje apeksa, mikrodoncija, aplazija i smanjenje dimenzija zuba. Osim toga, kemoterapija uzrokuje i hipoplaziju cakline.

Iako postoji povećani rizik od malformacije korjenova, kao i eksterne resorpcije korijena, Levander E. i sur. u svom su istraživanju dokazali da ne postoji povećani rizik eksterne resorpcije korjenova nakon završenog aktivnog dijela ortodontske terapije kod pacijenata koji uzimaju citostatike (34).

Međutim, druga istraživanja pokazuju povećani rizik od eksterne resorpcije korjenova i zato je preporuka da nakon šest mjeseci aktivne ortodontske terapije slijede dva do tri mjeseca pauze tijekom koje ortodontski aparat pasivno stoji.

Budući da citostatici uzrokuju sporije cijeljenje oralne sluznice, poseban oprez potreban je kod postave ortodontskog aparata čiji dijelovi mogu oštetiti oralnu sluznicu. Glositis, metalni okus u ustima, gingivitis, promjene na usnama i gingivalna hiperplazija usko su povezane s fiksnim ortodontskim aparatom i njegovim otpuštanjem iona i korozivnih produkata koji uzrokuju ove promjene.

Najčešći materijal korišten u izradi bravica je kirurški čelik koji može biti citotoksičan kao posljedica otpuštanja slobodnih radikala. Ti slobodni radikali ulaze u stanicu i smanjuju brojne stanične funkcije. Pacijenti koji su preboljeli rak su već imunokompromitirani, a zbog terapije koju uzimaju još su više podložni infekcijama. Upravo radi toga, treba obratiti pažnju na materijal od kojeg su bravice izrađene, a materijal izbora su bravice bez nikla (ili s postotkom nikla manjim od 5%) i keramičke bravice.

Iako je caklina pacijenata oboljelih od malignih bolesti kvalitativno promijenjena, za lijepljenje bravica preporučuje se koristiti kompozitna ljepljiva (Transbond XT) ili smolom modificirane staklo-ionomerne cemente (Fuji Ortho LC) koji imaju dovoljnu adhezivnu čvrstoću kako bi bravica podnijela primijenjenu silu, ali se isto tako može lako ukloniti bez uzrokovanja mikropukotina u caklini (39).

U slučaju da je potrebna ekstrakcija zuba u ortodontske svrhe, treba imati na umu da je incidencija osteoradionekroze 8,2% nakon provedene radioterapije.

Sila primijenjena na zub trebala bi biti 20 g i 150 g, a trajanje terapije minimalno. Za retenciju postignutog stanja preporučuje se mobilni retainer kojim će održavanje higijene biti olakšano, a iritacija oralne sluznice minimalna.

Ortodontsku terapiju preporučuje se započeti nakon dvije godine od potpune remisije, što uključuje i pojavu sekundarnih neoplazmi.

Ukoliko dođe po pojave neoplazme tijekom ortodontske terapije, terapiju se preporučuje prekinuti, a nastaviti ju prema smjernicama navedenim ranije (34).

Često upotrebljavan alkalirajući agens u terapiji malignih bolesti je ciklofosfamid koji toksično utječe na normalnu dentogenezu tako što se veže na DNA u S-fazi mitoze što na kraju rezultira ranijom apoptozom. Navedeni učinak osobito je izražen na mezenhimalnim stanicama i preodontoblastima u pulpi. Krajnji rezultat na denticiju ovisi o dobi u kojoj je lijek bio primijenjen – što je ranija dob to je efekt izraženiji i abnormalnosti veće.

Osim toga, dokazno je da kortikosteroidi ubrzavaju, a ciklofosfamid usporava normalnu erupciju zubi (35, 36).

Istraživanja provedena do sada pokazala su da je osteoporoza u pacijenata s malignim bolestima i liječenima ciklofosfamidom uzrokovana barem djelomično hipogonadizmom. Ciklofosfamid uzrokuje oštećenje jajnika kod žena te snižava razinu androgena kod muškaraca. Nepravilan i smanjeni rad jajnika uzrokuje smanjenje estradiola slično onome koje se vidi u postmenopauznoj osteoporozi. Osim toga, ciklofosfamid pokazuje inhibicijski učinak na formaciju kosti tako što zaustavlja diferencijaciju preosteoblasta i povisuje koncentraciju folikul-stimulirajućeg hormona i luteinizirajućeg hormona koji inhibiraju stvaranje kosti.

Budući da ciklofosfamid ima utjecaja na metabolizam kosti, moguć je utjecaj na ortodontsku terapiju, međutim potrebna su daljnja istraživanja (37).

## 10. INZULIN I ORALNI HIPOGLIKEMICI

Langerhansovi otočići u gušterači sadrže četiri glavna tipa stanica: B-stanice koje luče inzulin, A-stanice koje luče glukagon, D-stanice koje luče stomatostatin i PP-stanice koje luče pankreatični polipeptid. B-stanice osim inzulina izlučuju i peptid, poznatiji kao amiloidni polipeptid otočića ili amilin koji produžuje pražnjenje želuca i stimuliranjem razgradnje glikogena u poprečno-prugastim mišićima djeluje suprotno inzulinu.

Lučenje inzulina u bazalnim uvjetima, kao i odgovor na promjenu razine glukoze u krvi, ustaljeni su. Odgovor na porast glukoze u krvi ima dvije faze – početnu brzu fazu koja odražava otpuštanje pohranjenog hormona, te kasniju, sporiju fazu koja odražava oboje, kontinuirano oslobađanje pohranjenog hormona i njegovu novu sintezu. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa II (neovisnom o inzulinu) nedostaje prva faza, a u bolesnika sa šećernom bolešću tipa I (ovisnom o inzulinu) nedostaju obje faze.

Inzulin je glavni hormon koji kontrolira intermedijarni metabolizam, s učincima na jetru, mišiće i masno tkivo (prikazano u tablici 11).

Tablica 11. Učinak inzulina na metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina u jetri, mišićima i masnom tkivu

Metabolizam	Jetrene stanice	Masne stanice	Mišić
ugljikohidrati	↓↑ glukoneogeneza ↓ glikogenoliza ↑ glikoliza ↑ glikogeneza	↑ unos glukoze ↑ sinteza glizerola	↑ unos glukoze ↑ glikoliza ↑ glikogeneza
masti	↑ lipogeneza ↓ lipoliza	↑ sinteza triglicerida ↑ sinteza masnih kiselina ↓ lipoliza	-
proteini	↓ razgradnja	-	↑ unos aminokiselina ↑ sinteza proteina

Inzulin se razgrađuje u probavnom traktu te se mora primijeniti parenteralno – obično supkutano, a u hitnim slučajevima intravenski ili po potrebi intramuskularno. Jednom apsorbiran, inzulin ima poluvijek eliminacije od približno 10 minuta. Inaktivira se enzimatski u jetri i bubrezima, a 10% se izlučuje mokraćom. Oštećenja bubrega smanjuju potrebu za inzulinom. Jedan od glavnih problema pri uporabi inzulina je izbjegavanje širokih fluktuacija koncentracije u plazmi, a time i glukoze u krvi. U tu svrhu razvijeni su različiti pripravci koji se razlikuju po vremenu postizanja maksimalnog učinka i trajanju djelovanja. Preparati dugog djelovanja proizvode se precipitiranjem inzulina s protaminom ili cinkom, čime nastaju amorfnih tvrdi ili relativno netopljivo kristali, koji se injiciraju u obliku suspenzije iz koje se inzulin sporo apsorbira.

U tablici 12 prikazani su neki od pripravaka inzulina prisutnih na hrvatskom tržištu.

Tablica 12. Pripravci inzulina dostupni na hrvatskom tržištu

<b>Djelatna tvar</b>	<b>Zaštićeno ime</b>
Inzulin lispro	Humalog 100 jd/ml otopina za injekciju u bočici Liprolog Insulin lispro Sanofi 100 jd/ml otopina za injekciju u bočici
Inzulin glargin	Toujeo 300 jd/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici Lantus 100 jd/ml otopina za injekciju u bočicu LUSDUNA 100 jd/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici Suliqua 100 jd/ml + 33 mcg/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

Ukupni učinak mu je da čuva energiju olakšavajući unos i pohranu glukoze, aminokiselina i masti nakon obroka. Akutni učinak je sniženje razine šećera u krvi te će zbog toga pad inzulina u plazmi povisiti šećer u krvi.

Osim prehranom i fizičkom aktivnosti šećerna bolest tipa II nekad se liječi i oralnim hipoglikemijskim lijekovima. Šest skupina tih lijekova dostupno je danas na hrvatskom tržištu, a to su: derivati sulfonilureje, derivati benzojeve kiseline (meglitinidi), bigvanidi, inhibitori alfa-glukozidaze, tiazolidinedioni ili glitazoni te mimetici inkretina (41).

U tablici 13 prikazani su neki od oralnih hipoglikemijskih lijekova dostupnih na hrvatskom tržištu.

Tablica 13. Oralni hipoglikemijski lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu

Djelatna tvar	Zaštićeno ime
Derivati sulfonilureje      glibenklamid	AMGLIDIA 0,6 mg/ml oralna suspenzija
	Glucovance 500 mg/2,5mg filmom obložene tablete
gliklazid	Gliclada 30 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
	Gliklazid SANDOZ 30 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
	Diaprel MR 60 mg tablete s prilagođenim oslobađanjem
Bisgvanidi      metformin	Aglurab 1000 mg filmom obložene tablete
	Belformin 1000 mg filmom obložene tablete
Repaglinid	NovoNorm 0,5 mg tablete
	Prandin 0,5mg tablete

Čimbenici rizika za razvoj šećerne bolesti kao što su pretilost, etnička pripadnost, pušenje, dob te nedostatak fizičke aktivnosti slični su onima za nedostatak vitamina D. Više studija pokazalo je da je serumska razina 25-hidroksivitamina D značajno niža kod dijabetičara u usporedbi sa zdravom populacijom. Vitamin D utječe na stvaranje i lučenje inzulina kao i na inzulinsku osjetljivost. Osim toga, vitamin D smanjuje rizik nastanka kao i kontrolu šećerne bolesti tipa II.

Postoje dokazi da nedostatak vitamina D kod dijabetičara uzrokuje metabolički sindrom, a nadomjestak vitamina D može smanjiti inzulinsku rezistenciju (43).



### **10.1. Utjecaj šećerne bolesti na ortodontsku terapiju**

Šećerna bolest (diabetes mellitus) najčešći je endokrinološki poremećaj karakteriziran disfunkcijom metabolizma glukoze kao posljedica destrukcije beta stanica gušterače, inzulinske rezistencije, neadekvatnog lučenja inzulina, neadekvatnog lučenja glukagona ili kombinacije više navedenih mehanizama (40).

Visoka koncentracija glukoze u krvi (hiperglikemija) nastaje zbog nekontrolirane proizvodnje glukoze u jetri i smanjenog unosa u poprečno-prugaste mišiće, uz smanjenu sintezu glikogena. Kod bolesnika koji boluju od šećerne bolesti iznos glukoze natašte je veći od 7,0 mmol/l (126 mg/dL), a razina glukoze dva sata nakon obroka je veća od 11,1 mmol/l (200 mg/dL).

Razlikuju se dva tipa šećerne bolesti: tip I i tip II.

Šećerna bolest tipa I, nazvana još i šećerna bolest ovisna o inzulinu, karakterizirana je apsolutnim nedostatkom inzulina koji je posljedica autoimunog razaranja B-stanica. Bez liječenja inzulinom ti bolesnici umiru u dijabetičkoj acidozi.

Šećerna bolest tipa II praćena je inzulinskom rezistencijom (koja prethodi pojavi bolesti) i poremećenim lučenjem inzulina, važnima za patogenezu bolesti. Na početku, bolest se liječi dijetom, premda oralne hipoglikemijske tvari obično postaju obvezni dio terapije, a jedna trećina bolesnika mora primiti inzulin.

Izuzev navedena dva tipa, kod žena u trudnoći javlja se posebni tip šećerne bolesti nazvan gestacijski dijabetes. Definiran je iznosom glukoze natašte većim od 7 mmol/l (126 mg/dL) ili iznosom od 7,8 mmol/l (140 mg/dL) dva sata od obroka.

Bolja mjera kontrole šećerne bolesti je mjerenje glikoliziranog hemoglobina u krvi – HbA1c. Taj pokazatelj nije ovisan o hrani pojedenoj unazad nekoliko dana od mjerenja, već pokazuje koncentraciju glukoze unazad 3 mjeseca. Urednim nalazom smatraju se vrijednosti niže od 6,5%, ali su prihvatljive one do 7% (4,0 – 6,2 mmol/L). Međutim, u nekim skupinama kao što su mlađi pacijenti s dužim očekivanim životnim vijekom, kraćeg trajanja bolesti, bez prisutnih kardiovaskularnih bolesti, opravdano je težiti strožim vrijednostima 6,0 - 6,5% (40, 41).

Kao posljedica šećerne bolesti, često se javljaju oralne komplikacije kao što su: parodontitis i gingivitis, disfunkcija žlijezda slinovnica koja dovodi do suhoće usta i kserostomije, poremećaj

okusa, bakterijske i gljivične infekcije, stomatitis, geografski jezik, traumatski ulkusi, lihen planus, angularni cheilitis i drugo. Procjenjuje se da polovica pacijenata s dijabetesom barem jednom u životu razvije neku od prije navedenih oralnih komplikacija (42).

Nekoliko je teorija pokušalo objasniti patofiziologiju oralnih komplikacija dijabetesa. Međutim, široko prihvaćenom ostaje teorija o mikroangiopatiji malih i srednjih krvnih žila gdje dolazi do značajno smanjenog protoka krvi u organe i tkiva koje one hrane. Kompromitirana vaskularna opskrba u zubu i okolnim strukturama dovodi do zubobolje, osjetljivosti zubnog mesa, erozije kosti te na kraju i gubitka zuba (40).

Patofiziološki mehanizmi uključeni u nastajanje oralnih komplikacija kod dijabetičara sažeti su u tablici 14.

Tablica 14. Patofiziološki mehanizmi u nastajanju oralnih komplikacija

<b>Predloženi mehanizam</b>	<b>Utjecaj</b>
Dijabetička mikroangiopatija	Angiopatija malih i srednjih krvnih žila Smanjeni protok krvi do dentalnih struktura Zubobolja, osjetljivost gingive, erozija kosti
Polimorfna disfunkcija	Rekurentne oralne ulceracije
Poremećaj metabolizma proteina	Razaranje kolagena i otežano cijeljenje

Budući da loša potpora zuba i erozije kosti pomiču zube u neželjenu poziciju, sve više pacijenata sa šećernom bolesti traži ortodontsku terapiju.

Istraživanja pokazuju da dijabetes ne samo da inducira smanjenje broja osteoklasta, nego i smanjuje diferencijaciju osteoblasta što dovodi do smanjenog remodeliranja kosti. Promjene upalnih markera kao što su kolagen tipa I (col-I), metaloproteinaza 1 (MMP-1) i tkivni inhibitor metaloproteinaze 1 (TIMP1) upućuju na to da dijabetes može povećati upalne procese u parodontu što dovodi do veće resorpcije kostiju (45).

Šećerna bolest nije kontraindikacija za ortodontsku terapiju. Međutim, prije početka terapije potrebno je održavati bolest pod kontrolom te isto tako održavati dobru oralnu higijenu. Znanstvenici su dokazali da dijabetičari koji ulaze u ortodontsku terapiju, a nemaju bolest pod kontrolom, imaju visok rizik za razvoj bolesti parodonta.

Parodontitis je čest među dijabetičarima te ga je veoma važno isključiti prije ulaska u terapiju budući da će upala povećati rizik od nepredvidivog i potencijalno neželjenog ortodontskog pomaka zuba.

Treba uzeti u obzir i to da je opskrba krvlju u i oko zuba loša te primijeniti lagane, fiziološke sile kako se ne bi previše opteretio već kompromitirani zub.

Budući da je dijabetičarima često imunološki sustav kompromitiran, tijekom nekih zahvata u ortodontiji kao što su postava separatora i prstena te postava minivijka, preporučuje se upotrijebiti antibiotsku profilaksu. Kod rutinske kontrole, zamjena žice i ostalih elemenata fiksnog ili mobilnog ortodontskog aparata, to nije nužno (40).

Podaci u literaturi govore da povišena razine glukoze u krvi (kronična hiperglikemija kao posljedica nedostatka inzulina) dovodi do većeg gubitka te smanjene formacije kosti. Dugotrajno povišenje koncentracije glukoze u krvi mijenja odgovor paratiroidnog hormona koji regulira metabolizam kalcija i fosfata te potiskuje diferencijaciju osteoblasta.

Hiperglikemija dovodi do stvaranja i nakupljanja krajnjih produkata glikozilacije. Te molekule uzrokuju mikrovaskularne komplikacije i smanjuju broj osteoblasta i razinu osteokalcina pa radi toga ima utjecaj na koštani matriks i usporava formaciju kosti. Osim toga, hiperglikemija ima negativan utjecaj na taloženje minerala i gustoću kosti te odgađa cijeljenje kosti. Radi toga, kod dijabetičara je čest neuspjeh kod postave minivijaka. Međutim, istraživanje koje su proveli Nam-Hae O et al. na životinjskom modelu zečeva pokazalo je da nema razlike između zdrave i dijabetičke skupine u postavi i uklanjanju minivijaka (44).

Posebности ortodontske terapije kod dijabetičara kratko su prikazane u tablici 15.

Tablica 15. Ortodontska terapija kod dijabetičara

Prije početka ortodontske terapije	Dobra kontrola plaka i oralnog zdravlja Dobra kontrola dijabetesa Isključiti parodontnu bolest Pratiti razinu glukoze u krvi prije ulaska u aktivnu fazu terapije
Tijekom ortodontske terapije	Primjena laganih fizioloških sila Antibiotska profilaksa prije postave separatora, prstena, minivijka
Što razmotriti kako ne bi došlo do hitnog slučaja (hipoglikemije)	Naručiti pacijenta nakon jutarnjeg ili popodnevnog obroka Ukoliko se pojave simptomi hipoglikemije: 50g glukoze oralno / i.v. dekstroza /i.m. glukagon 1mg

## **11. TIROIDNI HORMONI**

Štitna žlijezda proizvodi tri glavna hormona: tiroksin (T4), trijodtironin (T3) i kalcitonin. Tiroksin i trijodtironin sintetizirani su kao posljedica stimulacije tireotropina (TSH).

Funkcionalna jedinica u štitnjači je folikul ili acinus. Svaki folikul sastoji se od jednog sloja epitelnih stanica oko lumena folikula koji je ispunjen koloidalnim sadržajem i sadrži prekursorski protein tiroglobulin.

U zdravih osoba, štitnjača većinom proizvodi T4 koji se otpušta u cirkulaciju i uz pomoć nekoliko veznih proteina transportira do ciljnih tkiva. Endogeni, kao i sintetski T4 (koji se upotrebljava u terapiji), u perifernim tkivima se uz pomoć proteolitičkih enzima pretvaraju u T3 koji je ujedno i najaktivnija forma tiroidnih hormona. Samo 20% T3 proizvodi sama štitna žlijezda. Razlikuju se tri tipa enzima koji pretvaraju T4 u T3 i metaboliziraju T3 u druge forme kao što su 3,3'-dijodotironin (T2) i reverzni T3 (rT3; smatrano biološki inaktivnom formom, ali novija istraživanja pokazuju da je uključen u regulaciju polimerizacije aktina u mozgu), a to su: deionidaza tip 1 (D1) – prvenstveno prisutna u jetri, ali i bubrezima, štitnjači i hipofizi; deionidaza tip 2 (D2) – prisutna u središnjem živčanom sustavu, masnom tkivu i placenti; deionidaza tip 3 (D3) – prisutna u središnjem živčanom sustavu, placenti, koži i fetalnom tkivu (3).

Budući da su D1 i D2 prisutni u astrocitima i neuronima postoji specifična potreba za signaliziranjem hormona štitnjače u mozgu.

U terapiji hipertireoze i hipotireoze tradicionalno se koristila kombinacija T3 i T4. Međutim, zabilježeno je da kombinirana terapija dovodi do hipertireoze kao posljedica viška T3. Radi toga, aktualne smjernice Američke udruge kliničkih endokrinologa predlažu liječenje kliničkog hipotiroidizma sintetskim T4 (46, 47).

U tablici 16 nalaze se najčešće korišteni lijekovi u terapiji poremećaja štitnjače prisutni na hrvatskom tržištu.

Tablica 16. Lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu za supstituciju tiroidnih hormona

Djelatna tvar	Zaštićeno ime
Levotiroksinnatrij	Euthyrox
Levotiroksinnatrij	Letrox 50 mcg

Poremećaji rada štitne žlijezde imaju utjecaj na kardiovaskularni sustav, endokrini sustav i živčani sustav. Nekoliko je pituitarnih hormona koji su pod utjecajem tiroidnih a treba istaknuti prolaktin, luteinizirajući hormon (LH) i folikulostimulirajući hormon (FSH) te imaju utjecaj na libido, erektilnu disfunkciju i plodnost.

Osim što utječu na osteoblaste i osteoklaste, hormoni štitne žlijezde imaju utjecaj i na faktore rasta koji su usko povezani sa metabolizmom kosti kao što su inzulinu sličan čimbenik rasta 1 (IGF-I) i interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) (50).

Kalcij je dvovalentni kation u tijelu koji je većinom (99%) koncentriran u kostima, a tek 1 % je slobodan i cirkulira u krvi. Male količine kalcija koje se nalaze izvan skeletnog sustava cirkuliraju u serumu djelomično vezane na proteine i djelomično ionizirani. Kalcij ima glavnu ulogu u živčanom prijenosu što uključuje normalan srčani ritam te ima vitalnu ulogu u ostvarivanju srčanog akcijskog potencijala te je isto tako uključen u zgrušavanje krvi i sekreciju hormona.

Intracelularni kalcij ključan je sekundarni glasnik te igra ključnu ulogu u kontroli različitih staničnih procesa kao što su sekrecija, diferencijacija, proliferacija te stanična smrt. Suprotno tome, ekstracelularni kalcij važan je za različite fiziološke procese kao što su zgrušavanje krvi, funkcija mišića te održavanje skeletnog integriteta.

Ravnoteža kalcija regulirana je međuodnosom gastrointestinalne apsorpcije, renalne ekskrecije, metabolizmom kostiju, razinom estrogena, vitaminom D i paratiroidnim hormonom (PTH). Regulacija se vrši pomoć enzima Ca<sup>2+</sup> - ATPaze (48).

Paratiroidni hormon održava koncentraciju kalcija u plazmi njegovim metaboliziranjem iz kosti, povećavajući njegovu reapsorpciju u bubregu, posebice stimulirajući sintezu kalcitriola, koji

nadalje povećava apsorpciju kalcija iz crijeva i ima sinergički učinak s PTH-om u mobiliziranju kalcija iz kosti. PTH povećava izlučivanje fosfata i njegov konačni učinak je povećanje koncentracije kalcija u plazmi i smanjivanje koncentracije fosfata (5).

### **11.1. Utjecaj tiroidnih hormona na ortodontsku terapiju**

Štitna žlijezda, kao što je ranije navedeno, proizvodi dva hormona: tiroksin i kalcitonin.

Budući da je T4 prohormon koji može biti pretvoren u aktivni oblik T3, ima veliki utjecaj na metabolizam stanice te tjelesni rast i razvoj. Osim toga, T4 utječe na apsorpciju kalcija u crijevima zbog čega je indirektno uključen u metabolizam kosti. Hipertireoidizam ili lijekovi koji se koriste u liječenju poremećaja štitne žlijezde (tiroksin) mogu dovesti do osteoporoze.

Efekt egzogenog tiroksina na ortodontski pomak zuba proučavan je na životinjskom modelu laboratorijskih štakora gdje je primijenjena sila od 25 cN na prvi molar u trajanju od 21 dan.

Nakon dodavanja tiroksina u pitku vodu u koncentraciji od 0,003% zabilježen je značajan ortodontski pomak. Intraperitonealna primjena tiroksina u dozi od 5,10 i 20 mg/ kg u danu te primjena sile od 60 cN rezultirala je ortodontskim pomakom ovisnim o dozi (49).

Paratiroidni hormon (PTH) u kosti može izazvati brzo otpuštanje kalcija, ali isto tako posreduje u dugotrajnim promjenama tako što ima direktan utjecaj na osteoblaste i indirektan na osteoklaste (stimulacija prostaglandina.). Kod osteoblasta PTH utječe na metabolizam stanice, transkripciju gena i izlučivanje proteaza. Kod osteoklasta proizvodi protein koji ima ključnu ulogu u formaciji i aktivnosti osteoklasta – RANKL (51).

Kalcitonin ima većinom suprotni efekt od paratiroidnih hormona na način da smanjuje apsorpciju kalcija u crijevima, smanjuje aktivnost osteoklasta u kostima i reapsorpciju kalcija u bubrezima. Iako je kalcitonin uključen u remodelaciju kosti i homeostazu kalcija, nema dostupnih podataka o njegovom izravnom utjecaju na ortodontski pomak zuba (49).

Moguće je da kalcitonin ima atiresorptivni efekt koji se smatra sigurnim i sposobnim stabilizirati ili povećati gustoću kosti. Osim toga, on je potentan inhibitor osteoklastične aktivnosti sa samo trenutnim djelovanjem budući da se brzo eliminira iz tijela te tako omogućava odvijanje normalne remodelacije. Moguće je da ima anabolička svojstva kao rezultat reakcija između receptora koštanih stanica za kalcitonin, peptida povezanog s genom kalcitonina i amilina (52).

Više studija (Poumpros i sur., Shirazi i sur.) dokazalo je kako administracija tiroidnih hormona za posljedicu ima ubrzani ortodontski pomak zuba i smanjeni stupanj resorpcije korijena (50, 51).

### **11.2. Kalcij u prehrani i njegov utjecaj na ortodontsku terapiju**

Preporučene dnevne potrebe kalcija za odrasle osobe iznose 1000 do 1300 mg. Često se preporučuje ženama u postmenopauzi radi prevencije osteoporoze.

Utjecaj kalcija na ortodontski pomak zuba proučavan je kod pasa koji su hranjeni hranom s visokim ili niskim udjelom kalcija u razdoblju od 10 tjedana prije nego je ortodontska sila od 120 cN bila primijenjena na premolar. Od osmog tjedna nadalje prehrana s niskim udjelom kalcija značajno je više utjecala na pomak zuba u usporedbi s prehranom s visokim udjelom kalcija. Rezultati više studija podržavaju ovaj zaključak (49).

Goldie i King u svom su istraživanju dokazali da će laktacija u kombinaciji s prehranom siromašnom kalcijem rezultirati smanjenom gustoćom kostiju, a posljedično i bržim ortodontskim pomakom zuba (51).



## 12. VITAMIN D

Vitamin D, u obliku vitamina D<sub>3</sub>, sintetizira se u koži iz 7-dehidrokolesterola nakon izlaganja ultraljubičastom svjetlu - UVB (raspon 270 - 300 nm). Osim toga, vitamin D se može u obliku vitamina D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> unijeti iz prehrambenih izvora.

Vitamin D, bilo unesen hranom, suplementima ili dobiven nakon izlaganja Sunčevom svjetlu, biološki je inertan te mora proći dvije hidroksilacije u tijelu kako bi postao aktivan.

Vitamini D<sub>2</sub> i D<sub>3</sub> podliježu istim procesima aktivacije što uključuje prvo hidroksilaciju u jetri, a potom drugu hidroksilaciju u bubrezima. Nakon tih procesa dobiju se biološki aktivni spojevi: 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> i 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>2</sub>. Oba aktivna spoja imaju isti način djelovanja, tako da će se u daljnjem tekstu spominjati spoj 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (53).

Nakon unosa vitamina D, tijelo ga u obliku kapljičnih tvorbi otpušta u limfni sustav odakle nastavlja put u vensku krv. U venskoj se krvi veže s vitamin D veznim proteinima i lipoproteinima te putuje u jetru gdje podilazi procesu hidroksilacije (53).

Metabolička aktivacija vitamina D<sub>3</sub> provodi se specifičnim enzimima citokroma P-450, vitamin D<sub>3</sub>-25-hidroksilazom (CYP25), citokromom P-450 u hepatocitima i 25-hidroksivitamin D-1 $\alpha$ -hidroksilazom (CYP1 $\alpha$ ) u proksimalnim tubulima bubrega.

Hidroksilacijom u jetri dobiva se spoj 25-hidroksivitamin D [25(OH)D] koji se još naziva i kalcitol, a hidroksilacijom u bubregu dobiva se spoj 1,25 dihidroksivitamin D [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] koji se još naziva i kalcitrol.

Sinteza 25-hidroksi vitamin D<sub>3</sub> (25-OH-D<sub>3</sub>) u jetri slabo je reguliran proces, dok je sinteza 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> (uz pomoć renalne 1 $\alpha$  hidroksilaze) dobro reguliran proces ovisan o razini 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> u plazmi i kalciju. Bitno je napomenuti da na djelovanje renalnog enzima utječe paratiroidni hormon (PTH).

Najbolji pokazatelj statusa vitamina D (onog dobivenog izlaganju Sunčevoj svjetlosti i onog unesenog hranom) je serumska koncentracija 25(OH)D čiji je poluživot 15 dana. Međutim, razina 25(OH)D ne ukazuje na količinu vitamina D pohranjenog u tkivima.

Za razliku od 25(OH)D, 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nije dobar pokazatelj statusa vitamina D radi kratkog poluživota od 15 sati i njegove uske povezanosti s paratiroidnim hormonom, kalcijem i fosforom. Razina 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> obično se smanjuje tek kad je koncentracija vitamina D izrazito niska (53).

Prevalencija manjka vitamina D široko je rasprostranjena u svijetu. Jedna trećina do jedna polovina inače zdravih odraslih osoba pokazuje manjak vitamina D. Iako posljedice manjka vitamina D većinom zahvaćaju muskuloskeletalni sustav, sve je više dokaza da manjak utječe i na druge sustave (npr. kardiovaskularni). Razina 25(OH)D u serumu ispod 75nmol/l (30ng/l) se smatra manjkom vitamina D kao i kod odraslih, tako i kod djece (55).

### **12.1. Utjecaj vitamina D na ortodontsku terapiju**

Remodeliranje kosti, nakon aplikacije ortodontskih sila, uključuje fazu resorpcije i apozicije. Pokazalo se da vitamin D, paratiroidni hormon i kalcitonin reguliraju razinu kalcija i fosfora u tijelu.

Nekoliko je studija pokazalo da vitamin D stimulira koštanu resorpciju tako što potiče stvaranje osteoklasta (od njihovih prekursora) te potiče aktivnost postojećih osteoklasta (54).

Aktivni metabolit vitamina D [1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>] smatra se odgovornim za indirektnu stimulaciju osteoklastogeneze povećanjem ekspresije nekih sekundarnih glasnika. Budući da se ovaj aktivni metabolit smatra odgovornim za promjene odontoklasta i osteoklasta u resorptivnim procesima, pretpostavilo se da je vitamin D uključen u patofiziologiju eksterne resorpcije korijena. Međutim, učinak vitamina D na apikalnu resorpciju korijena još uvijek nije jasan.

Studija koju su proveli Tehranchi A. i sur. 2017. godine pokazala je da pacijenti s nižom serumskom koncentracijom vitamina D nisu pokazivali veću vanjsku resorpciju korijena nakon završene fiksne ortodontske terapije (56).

Collins i Sinclair dokazali su da intraligamentarne injekcije metabolita vitamina D uzrokuju povećanje osteoklastične aktivnosti, a time i brzinu resorpcije kosti, što dovodi do povećanja brzine kretanja zuba tijekom ortodontske terapije (54).

Neki istraživači sugeriraju da osim bržeg kretanja zuba, lokalna primjena vitamina D, utječe na veću stabilnost zuba nakon završene ortodontske terapije. Na tu je temu provedeno više istraživanja, a zaključak svih je isti – kod ortodontskih pacijenata s manjkom vitamina D pomak zuba bit će sporiji (54).

### 13. INHIBITORI ANGIOTENZIN KONVERTIRAJUĆEG ENZIMA (ACEI)

Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) kompetitivno inhibiraju aktivnost angiotenzin konvertirajućeg enzima (nazvan još i kininaza II) kako bi se spriječilo formiranje aktivnog oktapeptida angiotenzina II iz inaktivnog didpeptida angiotenzina I. Ovaj se proces odvija u krvi i organima: bubregu, srcu, krvnim žilama, nadbubrežnoj žlijezdi i mozgu. Angiotenzin II potentan je vazokonstriktor koji također potiče otpuštanje aldosterona, olakšava aktivnost simpatikusa te ima i druge potencijalno štetne utjecaje na kardiovaskularni sustav. Smanjenje krvnog tlaka kao posljedica vazodilatacije nakon primjena ovih lijekova je najviše učinkovito nakon stimulacije renin-angotenzin sustava (nakon smanjenja unosa soli, primjene diuretika). Međutim, snižavanje krvnog tlaka moguće je i ako je aktivnost renin-angiotenzin sustava normalna ili smanjena. Inhibicija angiotenzin konvertirajućeg enzima također dovodi do nakupljanja kinina, što uključuje i bradikinin, te i na taj način potiče vazodilatatorsku aktivnost.

Moguća nuspojava primjene ovih lijekova je suhi, perzistirajući kašalj koji se javlja u oko 15% pacijenata (5).

U tablici 17 prikazani su neki od inhibitora angiotenzin konvertirajućeg enzima prisutnih na hrvatskom tržištu.

Tablica 17. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima dostupni na hrvatskom tržištu

Djelatna tvar	Zaštićeno ime
Ramipril	Amora 10mg/10mg tvrde kapsule
	Ampril 10 mg tablete
	Piramil 10 mg tablete
	Prilen 10 mg tablete
Enalapril	Enap mg tablete
Lizinopril	Lizinopril Farmal 10 mg tablete
	Amicor 10 mg tablete
	Irumed 10 mg tablete
Fosinopril	Monopril 10 mg tablete

### **13.1. Utjecaj ACE inhibitora na ortodontsku terapiju**

Hipertenzija je česta bolest te ujedno i jedan od vodećih razloga prerane smrti i invalidnosti diljem svijeta. Povezana je s kardiovaskularnim bolestima kao što su koronarna bolest srca, moždani i srčani udari te ostale vaskularne bolesti. Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACEI) što uključuje i kaptopril, uključeni su u endokrini renin-angiotenzin sustav te je dokazano da učinkovito kontroliraju hipertenziju i zastoj srca. Renin-angiotenzin sustav regulira krvni tlak i homeostazu elektrolita pretežno kroz angiotenzin II koji je ujedno i njegov konačni produkt. Specifični receptori za angiotenzin II su AT1 i AT2 te posreduju u raznim tjelesnim funkcijama. Izuzev već poznatog puta djelovanja pretpostavlja se da renin-angiotenzin sustav regulira i lokalne, tkivno specifične stanične procese kao što su proliferacija / apoptoza, stanični metabolizam, upala i angiogeneza u više organa – srcu, bubrezima, koštanoj srži, krvnim žilama te masnom tkivu. Navedeni sustav ima važnu ulogu u metabolizmu kosti te svaka promjena može utjecati na koštanu masu (57).

Angiotenzin II također smanjuje unos kalcija u kost, suprimira diferencijaciju stanica u osteoblaste i formiranje kosti te smanjuje aktivnost alkalne fosfataze. Više studija na životinjskim modelima je pokazalo da inhibicija puta djelovanja angiotenzina II može prevenirati osteoporozu, povećati koštanu masu te ubrzati cijeljenje i remodelaciju kosti. Meta-analiza koju su proveli Kunutsor i sur. potvrdila je ranija istraživanja da uporaba inhibitora renin-angiotenzin sustava nije povezana s većim rizikom od lomova kosti u starijih muškaraca pripadnika bijele rase (58).

Međutim, samo je jedno istraživanje provedeno koje je dokazalo utjecaj ACE inhibitora na ortodontski pomak zuba.

Provedeno istraživanje je proučavalo utjecaj kaptoprila, jednog od ACE inhibitora koji blokira vazokonstriktivnu funkciju angiotenzina II kroz renin-angiotenzin sustav, na koštanu masu i ortodontski pomak zuba. Istraživanje je provedeno u tri grupe: jedna je primala kaptopril, druga fiziološku otopinu, a treća nije primala nikakve preparate. Pomak zuba mjeren je 21 dan, nakon žrtvovanja životinja, uz pomoć pomične mjerke. Gustoća kosti procijenjena je uz pomoć lateralnog kefalograma, a resorpcija kosti i stanje periodontnog ligamenta ispitano je histološki. Statistička analiza pokazala je kako je ortodontski pomak zuba bio znatno veći u grupi koja je primala kaptopril. Kao što je bilo i očekivano, skupina koja je primala fiziološku otopinu te kontrolna skupina nisu pokazali statistički značajnu razliku u ortodontskom pomaku zuba. Mjerenja gustoće

kosti pokazala su smanjenje gustoće kosti od 4 do 21 dana, što ide u prilog bržem pomaku zuba. Suprotno pretpostavkama, nije pronađena statistički značajna razlika u broju osteoklasta u skupini koja je primala kaptopril te ostalim skupinama. Međutim, treba imati na umu da je u navedenoj studiji promatran isključivo broj osteoklasta, a ne i njihova funkcija (57).

## **14. BISFOSFONATI**

Trenutne procjena je da oko 15% populacije preko navršene pedesete godine života u Europskoj uniji ima osteoporozu. U prosjeku je bilo 23.5 milijuna žena i 6 milijuna muškaraca 2013. godine, a prateći demografske trendove bit će 27.5 milijuna žena i 7 milijuna muškaraca 2025. godine. Unatoč činjenici da potrošnja može znatno varirati u različitim regijama, što je posljedica različitih trendova u liječenju osteoporoze, te pojavi novih lijekova za liječenje osteoporoze (npr. denosumab), bisfosfonati ostaju najčešće korišteni lijekovi u liječenju osteoporoze u Europskoj uniji (59).

Bisfosfonati su sintetski spojevi karakterizirani P-C-P grupom te kao takvi predstavljaju analoge anorganskih pirofosfata. U medicini se koriste većinom kako bi inhibirali resorpciju kosti u bolestima kao što su osteoporozu, Pagetova bolest te tumori kostiju.

Bisfosfonati se u industriji koriste više od stoljeća, a tek se 1968. godine pokazalo da imaju i biološke učinke. Ti se učinci uglavnom sastoje od inhibicije resorpcije kosti, a kada se daju u velikim količinama i inhibicije ektopične i normalne kalcifikacije. Dok je posljednji učinak posljedica fizikalno-kemijske inhibicije stvaranja kristala kalcijevog fosfata, prva je posljedica staničnog učinka koji uključuje apoptozu osteoklasta i razaranje osteoklastičnog citoskeleta, čime se izaziva smanjenje osteoklastične aktivnosti. Biokemijska osnova tih učinaka za spojeve koji sadrže dušik je inhibicija mevalonatnog puta uzrokovanog inhibicijom farnezil pirofosfat sintaze što dovodi do smanjenja nastajanja izoprenoidnih lipida kao što je farnezilpirofosfat i geranilgeranil pirofosfat (60, 61).

Osteoblastima posredovana osteoklastična resorpcija je također inhibirana ovim lijekovima. Bisfosfonati su uključeni u koštani matriks te mogu imati vrijeme poluživota više od deset godina, što dovodi do zaključka da koštani metabolizam pacijenta može biti pod utjecajem još dugo nakon prestanka uzimanja terapije.

Za bisfosfonate je poznato da posjeduju antiangiogena svojstva. Dokazano je da nakupljanje visokih koncentracija ovih spojeva u koštanom tkivu inhibira endotelnu proliferaciju i smanjuje stvaranje kapilara. Prekomjerna akumulacija bisfosfonata u alveolarnoj kosti može rezultirati smanjenjem endotelnih stanica i kapilarnih neoformacija, što uspostavlja uvjete za razvoj avaskularne osteonekroze (62).

Neki od bisfosfonata dostupnih na hrvatskom tržištu prikazani su u tablici 18.

Tablica 18. Bisfosfonati dostupni na hrvatskom tržištu

<b>Djelatna tvar</b>	<b>Zaštićeno ime</b>
Risedronska kiselina	Bonna 35 mg tablete
Risedronska kiselina	Risbon 75 mg filmom obložene tablete
Klodronska kiselina	Bonefos 400 mg kapsule, tvrde
Acidum ibandronicum	Bondronat 50 mg filmom obložene tablete
Pamidronatna kiselina	Pamitor 15 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
Alendronatna kiselina	Aledox 70 mg tablete
Alendronatna kiselina	Alendor 70 mg tablete
Alendronatna kiselina	Forosa 70 mg filmom obložene tablete
Zolendronatna kiselina	Aclasta 5 mg otopina za infuziju
Zolendroatna kiselina	Zerlinda 4mg /100 ml otopina za infuziju



### **13.2. Utjecaj bisfosfonata na ortodontsku terapiju**

Pomak sidrišnih zuba tijekom ortodontske terapije nije poželjan te se opisuje kao gubitak sidrišta. Baza tom fenomenu je resorpcija alveolarne kosti koje je posljedica osteoklastične aktivnosti. Među kemijskim agensima koji inhibiraju resorpciju kosti, bisfosfonati se uspješno koriste u terapiji osteoporoze (63).

Uspoređujući tri studije provedene od strane Liu, Igarashi i Adachi koji su koristili slične modele i protokole, risedronat se pokazao kao lijek izbora ove skupine za pojačavanje sidrišta tijekom ortodontske terapije.

Brza maksilarna ekspanzija široko je rasprostranjena tehnika u kliničkoj ortodontici kojom se želi postići razdvajanje dviju polovica maksile uz pomoć ortopedskih naprava. Kada aktivno razdoblje ekspanzije završi, novonastali prostor podvrgava se remodeliranju što uključuje resorpciju, formiranje nove kosti i promjenu u kolagenim vlaknima. Iz tog je razloga pretpostavljeno da bi bisfosfonati mogli spriječiti skeletalni recidiv nakon palatinalne ekspanzije. Studija koju su proveli Lee K i sur. 2001. godine bavila se tim pitanjem. Autori su predložili kombiniranje lokalne primjene bisfosfonata te mehaničke retencije kako bi se postigli stabilniji rezultati. Također su našli statistički značajnu razliku u broju osteoklasta koji su bili znatno niži u skupini tretiranoj bisfosfonatima.

Dvije studije koje su proveli Pampu AA i sur. potvrdile su kako bi jednokratna primjena zolendroatne kiseline sistemskim putem skratila konsolidacijsko razdoblje te poticala formaciju kosti nakon mandibularne osteogenetske distrakcije (62, 63).

Potrebno je napomenuti da su sve studije rađene na životinjskom modelu te nisu ispitivane u kliničkim situacijama. Budući da bisfosfonati imaju veći broj nuspojava, savjetuje se oprez prilikom administracije ovih lijekova.

## 15. RASPRAVA

U tablici 19 sumarno će se prikazati popis lijekova opisanih u ranijim poglavljima te njihov utjecaj na ortodontsku terapiju.

Tablica 19. Sumarni prikaz lijekova i njihov utjecaj na ortodontsku terapiju

Lijek	Utjecaj na kost	Utjecaj na ortodontsku terapiju
Acetilsalicilna kiselina	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Acetaminofen (Paracetamol)	Ne utječe na metabolizam kosti	Nema utjecaja na ortodontski pomak zuba
Diklofenak	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Ibuprofen	Smanjuje resorpciju kosti	Usporava ortodontski pomak zuba
Celekoksib	Ne utječe na metabolizam kosti	Nema utjecaja na ortodontski pomak zuba
Benzodiazepini	Negativan utjecaj na osteogenu diferencijaciju	Nema utjecaja na ortodontski pomak zuba
Antiepileptici	Ubrzavaju metabolizam kosti, smanjuju gustoću kosti	Ubrzava ortodontski pomak zuba
Alkohol	Smanjuje broj osteoklasta	Usporava ortodontski pomak zuba
Antineoplastici (citostatici)	Inhibicijski učinak na formaciju kosti	Moguć, nedovoljno istražen
Inzulin i oralni hipoglikemici	Smanjeno remodeliranje kosti, veća resorpcija kosti	Brži, ali nepredvidiv ortodontski pomak zuba
Tiroidni hormoni	Smanjuju gustoću kosti, ubrzavaju remodeliranje kosti	Ubrzavaju ortodontski pomak zuba
Kalcij u prehrani	Nedostatak kalcija smanjuje gustoću kosti	Ubrzava ortodontski pomak zuba
Vitamin D	Stimulira koštanu resorpciju	Usporava ortodontski pomak zuba
Inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima	Smanjuju gustoću kosti	Ubrzavaju ortodontski pomak zuba
Bisfosonati	Inhibiraju resorpciju kosti	Lokalno, pojačavanje sidrišta

Ortodontska terapija sastoji se od kontinuirane primjene sile na zube koja ih pomiče u novi, povoljniji položaj. Tijekom ovog procesa, mehanički stimulus prenosi se u okolni parodont, što rezultira brojnim stanično-molekularnim promjenama koje u konačnici dovode do biološke prilagodbe novom stanju. Kao što je ranije prikazano, mnoge su studije dokazale utjecaj raznih lijekova na navedeni proces, a najvažniji od njih prikazani su u tablici 19.

Savjeti glede postupanja s pacijentima koji uzimaju ranije navedene lijekove su sljedeći:

- Za kontrolu boli tijekom ortodontske terapije pacijentima savjetovati uzimanje acetaminofena ili celekoksiba. Ovi lijekovi ne utječu na metabolizam kosti te iz tog razloga nemaju utjecaj na ortodontski pomak zuba. Iako je ibuprofen jedan od najčešće upotrebljivanih lijekova za postizanje analgezije, on smanjuje resorpciju kosti, a time usporava ortodontski pomak zuba.
- Benzodiazepini, budući da se najčešće koriste kao premedikacija u jednokratnoj maloj dozi u izrazito anksioznih pacijenata, neće imati utjecaj na ortodontski pomak zuba. Utjecaj na ortodontski pomak zuba kod pacijenata koji u terapiji uzimaju benzodiazepine nije dovoljno istražen. Ono što je bitno napomenuti je da alkohol i hrana pojačavaju učinak benzodiazepina na način da ubrzavaju njegovu resorpciju. Osim toga, kod lipofilnih lijekova, kao što je diazepam, zapaža se ponekad brzo smanjenje učinka zato što nakon brze raspodjele diazepam u mozak slijedi polaganija raspodjela u masno tkivo. Ovaj je učinak osobito izražen u pretilih osoba.
- Česta nuspojava terapije fenitoinom (antiepileptik) je hiperplazija gingive, a javlja se unutar tri mjeseca od početka uzimanja terapije. Lošija oralna higijena pogoduje razvoju hiperplazije gingive, međutim postoji i genetska predispozicija. Budući da je održavanje higijene tijekom fiksne ortodontske terapije otežano te da ova skupina lijekova utječe na promjene u metabolizmu kostiju i posljedično ubrzava ortodontski pomak zuba, pacijente s epilepsijom preporučuje se viđati na češćim kontrolama radi kontrole plaka.
- Pacijenti koji zloupotrebljavaju alkohol često su i pušači, što ih svrstava u visokorizičnu skupinu za oralna oboljenja. Kod prekomjerne konzumacije alkohola proces remodelacije kosti je usporen što može produžiti vremensko razdoblje potrebno za završetak ortodontske terapije.

- Kod pacijenata s malignim oboljenjima koji su na terapiji citostaticima postoji povećan rizik od eksterne resorpcije korjenova te je zato preporuka da nakon šest mjeseci aktivne ortodontske terapije slijede dva do tri mjeseca pauze tijekom koje ortodontski aparat pasivno stoji. Budući da je najčešće korišten materijal u izradi bravica kirurški čelik koji može biti citotoksičan, materijal izbora su bravice bez nikla (ili s postotkom nikla manjim od 5%) ili keramičke bravice. Za lijepljenje bravica preporučuje se koristiti kompozitna ljepila (Transbond XT) ili staklo-ionomerne cemente smolom modificirane (Fuji Ortho LC) koji imaju dovoljnu adhezivnu čvrstoću kako bi bravica podnijela primijenjenu silu, ali se isto tako može lako ukloniti bez uzrokovanja mikropukotina u caklini. Sila primijenjena na zub trebala bi biti 20 g i 150 g, a trajanje terapije minimalno. Za retenciju postignutog stanja preporučuje se mobilni retainer kojim će održavanje higijene biti olakšano, a iritacija oralne sluznice minimalna. Ortodontsku terapiju preporučuje se započeti nakon dvije godine od potpune remisije, što uključuje i pojavu sekundarnih neoplazmi.
- Pacijenti koji boluju od šećerne bolesti tipa I ili tipa II moraju imati dobru kontrolu bolesti prije ulaska u ortodontsku terapiju. Kao provjeru kontrole bolesti treba provjeriti razinu glikoliziranog hemoglobina u krvi koji bi trebao biti niži od 6,5% (prihvatljivo do 7%). Dokazano je da dijabetes inducira smanjenje broja osteoklasta i smanjuje diferencijaciju osteoblasta što dovodi do smanjenog remodeliranja kosti. Iz tog razloga treba primjenjivati lagane, fiziološke sile budući da pomak zuba može biti iznenađan i neočekivan.
- Kod pacijenata s hipertireozom ortodontski pomak zuba može biti ubrzan.
- Prevalencija manjka vitamina D široko je rasprostranjena u svijetu. Jedna trećina do jedna polovina inače zdravih osoba pokazuje manjak vitamina D. Neki istraživači sugeriraju da lokalna primjena vitamina D utječe na veću stabilnost zuba nakon završene ortodontske terapije. Zaključak svih studija provedenih na tu temu je isti – kod ortodontskih pacijenata s manjkom vitamina D pomak zuba bit će sporiji.
- Kod pacijenata koji se liječe inhibitorima angiotenzin konvertirajućeg enzima, radi primarne bolesti potreban je povećan oprez. Očekuje su ubrzani ortodontski pomak zuba.
- Bisfosfonati se u industriji koriste više od stoljeća, a tek se 1968. godine pokazalo da imaju i biološke učinke. Ti se učinci uglavnom sastoje od inhibicije resorpcije kosti, a kada se daju u velikim količinama i inhibicije ektopične i normalne kalcifikacije. Bisfosfonati su

uključeni u koštani matriks te mogu imati vrijeme poluživota dulje od deset godina, što dovodi do zaključka da koštani metabolizam pacijenta može biti pod utjecajem još dugo nakon prestanka uzimanja terapije. Brza maksilarna ekspanzija široko je rasprostranjena tehnika u kliničkoj ortodonciji kojom se želi postići razdvajanje dviju polovica maksile pomoću ortopedskih naprava. Kada aktivno razdoblje ekspanzije završi, novonastali prostor podvrgava se remodeliranju što uključuje resorpciju, formiranje nove kosti i promjenu u kolagenim vlaknima. Iz tog je razloga pretpostavljeno da bi bisfosonati mogli spriječiti skeletalni recidiv nakon palatinalne ekspanzije. Uspoređujući tri studije koje su proveli Liu, Igarashi i Adachi koji su koristili slične modele i protokole risedronat se pokazao kao lijek izbora ove skupine za pojačavanje sidrišta tijekom ortodontske terapije.

## **16. ZAKLJUČAK**

Specijalisti ortodoncije često primijete da se zubi pomiču različitom brzinom kod različitih pacijenata. Moguće je da je to opažanje posljedica promjena remodelacije kosti radi primjene lijekova. Svi opisani lijekovi i pripravci imaju terapijski učinak, ali i nuspojave koje utječu na ortodontski pomak zuba kako je ranije opisano. Upravo je radi toga važno obratiti posebnu pažnju na medicinsku anamnezu svakog pacijenta i lijekove koje povremeno ili stalno uzima. Na taj način bolje se može planirati ortodontska terapija čime će uspjeh biti zajamčen.

## 17. LITERATURA

1. Kunec Vajić E. Farmakokinetika. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2004. 83 p.
2. Vitezić D, Bilušić M. Klinička farmakokinetika. In: Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. izd. Zagreb. Medicinska naklada; 2014. p. 9-22.
3. Ostojčić Kolonić S, Pavliša G, Mandac Rogulj I. Farmakologija. 1. izd. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2012. 283p.
4. Francetić I, Vitezić D. Klinička farmakologija. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014. 561 p.
5. Rang HP, Maureen Dale M, Flower Rj, Henderson G. Rang and Dale's pharmacology. 8. izd. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2016. 760p.
6. Essential Medicines and Health Products Information Portal [Internet]. Geneva: WHO; 2019 [cited 2018 Oct 28]. Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/p/about/>.
7. Fugh-Berman A. Prescription Tracking and Public Health. J Gen Intern Med [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Oct 28]; 23(8):[4 pages]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2517975/>.
8. HALMED [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode; 2007-2019. Baza lijekova [cited 2018 Oct 28]. Available from: <http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova/>.
9. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. 23rd ed. [Internet]. Oslo: Norwegian Institute of Public Health; 2020 [cited 2020 Jan 1]. Available form: [https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020\\_guidelines\\_web.pdf](https://www.whocc.no/filearchive/publications/2020_guidelines_web.pdf).
10. Drugs.com [Internet]. International Nonproprietary Names; c1996-2018 [Modified 2019 Feb 28, Cited 2020 Jan 23]. Available from: <https://www.drugs.com/inn.html>.
11. Draganić P, Žeželić S, Macolić Šarinić V. Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2009.-2013. [Internet]. Zagreb: Agencija za lijekove i medicinske proizvode – HALMED; 2015 [cited 2020 Jan 23]. Available from: [http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH\\_2009-2013.pdf](http://www.halmed.hr/fdsak3jnFsk1Kfa/publikacije/Potrosnja-lijekova-u-RH_2009-2013.pdf).

12. Oltenu DC, Serbanescu A, Bosca AB, Miha CM. Orthodontic tooth movement following analgesic treatment with Aspirin and Algocalmin. An experimental study. *Rom J Morphol Embryol.*2015;56(4):1339-1344.

13. Karthi M, Anbuslevan GJ, Palanisamy Senthilkumar K, Senthilkumar T, Raja A, Prabhakar K. NSAID sin orthodontics tooth movement. *J Pharm Bioallied Sci [Internet].* 2012 Aug [cited 2018 Nov 11];4(2):[about 6 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467920/>.

14. Wallace JL. Mechanisms, prevention and clinical implications of nonsteroidal anti-inflammatory drug-enteropathy. *World J Gastroenterol.*2013;19(12):1861-1876.

15. Yu-Hor Thong B. Nonsteroidal anti-inflammatory drug hypersensitivity in the Asia-Pacific. *Asia Pac Allergy [Internet].* 2018 Oct [cited 2018 Nov 9];8(4):[about 10 p.]. Available from: <https://apallergy.org/DOIx.php?id=10.5415/apallergy.2018.8.e38>.

16. Montalto M, Gallo A, Curigliano V, D'Onofrio F, Santoro L, Covino M et al. Clinical trial: the effects of a probiotic mixture on non-steroidal anti-inflammatory drug enteropathy – a randomized, double blind, cross-over, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther [Internet].* 2010 Jun [cited 2018 Nov 9];32(2):[about 10 p.]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2036.2010.04324.x>.

17. Hay-Rong Y, Yue-Yue W, Jian-Guo M, Xiao-Yong G. Beneficial effects of combined administration of Clopidogrel and Aspirin on the levels of proinflammatory cytokines, cardiac function, and prognosis in ST-segment elevation myocardial infarction : A comparative study. Yu et al. *Medicine.* 2018;97(45):about 8 p. Available from: [https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/11090/Beneficial\\_effects\\_of\\_combined\\_administration\\_of.15.aspx](https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2018/11090/Beneficial_effects_of_combined_administration_of.15.aspx).

18. Diravidamani K, Kumar Sivalingam S, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. *J Pharm Bioallied Sci [Internet].* 2012 Aug [cited 2018 Nov 10];4(2):299-303. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3467877/>.

19. Weiser T, Richter E, Hegewisch A, Muse DD, Lange R. Efficacy and safety of the fixed-dose combination of ibuprofen and caffeine in the management of moderate to severe dental pain after third molar extraction. *Eur J Pain [Internet].* Jan 2018 [cited 2018 Nov 10].22(1):28-38. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5763370/>.



20. Oscar RA, Marquez-Orozco MC. Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: Their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2016;130(3):364-370.
21. Spoerri A, Koletsi D, Eliades T. Intrinsic Hormone-Like Molecules and External Root Resorption During Orthodontic Tooth movement. A Systematic Review and Meta-Analysis in Preclinical in-Vivo Research. *Front Physiol* [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 11];303:9. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5882845/>.
22. Jakovljević M, Lacković Z, Hotujac Lj, Relja M, Šagud M. Benzodiazepini u suvremenoj medicini. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada;2001.269 p.
23. Stamp AJ, Dorman ML, Vernazza CR, Deeming G, Reid C, Wilson KE. Can intravenous conscious sedation with midazolam be effective at facilitating surgical dentistry in adolescent orthodontic patients? – A service evaluation. *Br Dent J* [Internet]. 2017 Jul [cited 2018 Nov 11];222(2):113-119. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5501314/>.
24. Zhang T, Shao H, Xu Kq, Kuang Lt, Chen Rf, Xiu Hh. Midazolam suppresses osteogenic differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 11]; 18(9):1411-1418. Available from: <https://www.europeanreview.org/article/7367>.
25. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. Farmakologija. 1 hrvatsko izd. Zagreb: Golden marketing- Tehnička knjiga; 2006. 39. poglavlje, Antiepileptici; p1 550-561.
26. Bromfield EB, Cavazos JE, Sirven JI. An introduction to epilepsy [Internet]. American Epilepsy Society; 2006 [cited 2018 Nov 25] . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2513/>.
27. Farrokh S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin JJ, Mirski MA. Antiepileptic drug use in critically ill patients. *Crit Care* [Internet]. 2018 Jun [cited 2018 Nov 25];22(153): [about 12 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5992651/>.
28. Devanna R, Asif K. Interdisciplinary management of a patient with a drug-induced gingival hyperplasia. *Contemp Clin Dent* [Internet]. 2010 Jul [cited 2018 Nov 26];1(3):171-6. Available from: <http://www.contempclindent.org/article.asp?issn=0976-237X;year=2010;volume=1;issue=3;spage=171;epage=176;aulast=Devanna>.

29. Akhoundi MSA, Sheikhzadeh S, Mirhashemi A, Ansari E, Kheirandish Y, Allaedini M et al. Decreased bone density induced by the antiepileptic drugs can cause accelerated orthodontic tooth movement in male Wistar rats. *Int Orthod*. 2018 Mar [cited 2018 Nov 24];16(1):73-8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1761722718300238?via%3Dihub#!>.
30. Barcia JM, Portoles S, Portoles L, Urdaneta AC, Ausina V, Perez-Pastor GMA et al. Does oxidative stress induced by alcohol consumption affect orthodontic treatment outcome?. *Front Physiol* [Internet]. 2017 Jan [cited 2018 Nov 6];8(22):[about 11 p.]. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphys.2017.00022/full>.
31. Cederbaum AI. Alcohol metabolism. *Clin Liver Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Nov 6];16(4):667-685. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3484320/>.
32. De Araujo CM, Rocha AC, De Araujo BM, Johann ACBR, Pereira LF, Tanaka OM et al. Effect of acute administration of nicotine and ethanol on tooth movements in rats. *Braz Oral Res* [Internet]. Jul 2018 [cited 2018 Nov 6]; vol. 32: [about 11p.] Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1806-83242018000100273&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-83242018000100273&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
33. De Araujo CM, Johann ACBR, Camargo ES, Tanaka OM. The effects of binge-pattern alcohol consumption on orthodontic tooth movement. *Dental Press J Orthod* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 6];19(6):93-98. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2176-94512014000600093&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2176-94512014000600093&lng=en&tlng=en).
34. Mishra S. Orthodontic Therapy for Pediatric Cancer Survivors: A Reviw. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2017 Mar [cited 2018 Nov 29]; 11(3):[about 4 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5427455/>.
35. Kaste SC, Goodman P, Leisenring W, Stovall M, Hayashi R, Yaezel M et al. Impact of Radiation and Chemotherapy on Risk of Dental Abnormalities: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* [Internet]. 2009 Dec [cited 2018 Nov 28]; 115(24): 5817-27. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3754878/>.
36. Anton E. Ultrastructural study of the effect of cyclophosphamide on the growth area of incisor teeth of DBA/2 and C57BL/6 mice. *Int J Exp Path* [Internet]. 1996 Apr [cited 2018 Nov 28]; 77(2): 83-88. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2691622/>.

37. Dongfeng Z, Chenglong W, Yongjian Z, Bing S, Youji J, Shufen L et al. Cyclophosphamide causes osteoporosis in C57BL/6 male mice: suppressive effects of cyclophosphamide on osteoblastogenesis and osteoclastogenesis. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov [cited 2018 Dec 1]; 5(58): 98163-98183. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5716721/>.
38. Santin GC, de Queiroz AM, Palma-Dibb RG, de Oliveira HF, Filho PN, Romano FL. Glass Ionomer Cements can be used for Bonding Orthodontic Brackets After Cancer Radiation Treatment?. *Braz Dent J* [Internet]. 2018 Mar-Apr [cited 2018 Dec 1]; 29(2) : 128-132. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-64402018000200128&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-64402018000200128&lng=en&nrm=iso&tlng=en).
39. Lundqvist EA, Fujiwara K, Seoud M. Principles of Chemotherapy. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2015 Sep [cited 2018 Nov 28]; 131(2):146-149. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.ijgo.2015.06.011>.
40. Almadih A, Al-Zayer M, Dabel S, Alkhalaf A, Mayyad AA, Bardisi W et al. Orthodontic treatment consideration in diabetic patients. *J Clin Med Res* [Internet]. Feb 2018 [cited 2019 Jan 10];10(2):77-81. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755646/>.
41. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmakologija*. 5 izd. Zagreb: Golden-marketing-Tehnička knjiga;2006.25 poglavlje, Endokrina gušterača i kontrola glukoze u krvi; 380-393.
42. Al-Maskari AY, Al-Maskari MY, Al-Sudairy S. Oral manifestations and complications of diabetes mellitus. A review. *Sultan Qaboos Univ Med J*. 2011 May [cited 2019 Jan 10]; 11(2):179-186. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3121021/>.
43. Ghavam S, Ahmadi MRH, Panah AD, Kazeminezhad B. Evaluation of HbA1C and serum levels of vitamin D in diabetic patients. *J Family Med Prim Care* [Internet]. 2018 Nov-Dec [cited 2019 Jan 11]; 7(6): 1314-1318. Available form: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6293952/>.
44. Oh NH, Kim EY, Paek J, Kook YA, Jeong DM, Cho IS, Nelson G. Evaluation of Stability of Surface – Treated Mini – Implants in Diabetic Rabbits. *Int J Dent* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jan 11];2014. 7 p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4058165/>.

45. Najeeb S, Siddiqui F, Quasim SB, Khurshid Z, Zohaib S, Zafar MS. Influence of uncontrolled diabetes mellitus on periodontal tissues during orthodontic tooth movement: a systemic review of animal studies. *Prog Orthod* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Jan 11];18(5):7p. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5292324/>.
46. Kansagra SM, McCudden CR, Willis MS. The challenges and complexities of thyroid hormone replacement. *Lab Med* [Internet]. 2010 Jun [cited 2019 Jan 6]; 41(6): 11p .Available from: <https://academic.oup.com/labmed/article/41/6/338/2657554>.
47. Abdullah JA, Abdulkalek H, Haider S, Aamer A. Study of the relationship between calcium ion and thyroid hormones, liver enzymes in some patients of hypocalcaemia and hypercalcaemia. *J Contemp med sci* [Internet]. Sep 2015 [cited 2019 Jan 6]; 1(3):4p. Available from: <http://www.jocms.org/index.php/jcms/article/view/30>.
48. Senese R, Cioffi F, de Lange P, Gioglia F, Lanni A. Thyroid: biological actions of „nonclassical“ thyroid hormones. *J Endocrinol* [Internet]. 2014 May [cited 2019 Jan 6]; 221(2):[about 11p.]. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/221/2/R1.xml>.
49. Bartzela T, Törp JC, Motschall E, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement: A systematic literature review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* [Internet]. 2009 Feb [cited 2019 Jan 6]; 135(1): 10p. Available from: [https://www.researchgate.net/publication/23719209\\_Medicament\\_effects\\_on\\_the\\_rate\\_of\\_orthodontic\\_tooth\\_movement\\_A\\_systematic\\_literature\\_review](https://www.researchgate.net/publication/23719209_Medicament_effects_on_the_rate_of_orthodontic_tooth_movement_A_systematic_literature_review).
50. Seifi M, Hamedi R, Khavandegar Z. The Effect of Thyroid Hormone, Prostaglandin E2, and Calcium Gluconate and Orthodontic Tooth Movement and Root Resorption in Rats. *J Dent* [Internet]. 2015 Mar [cited 2019 Jan 6]; 16(1):35-42. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4476115/>.
51. Poumpros E, Loberg E, Engström E. Thyroid function and root resorption. *Angle Orthod* [Internet]. 1994 [cited 2019 Jan 6]; 64(5):389-93. Available from: <http://www.angle.org/doi/pdf/10.1043/0003-3219%281994%29064%3C0389%3ATFARR%3E2.0.CO%3B2>.

52. Abbassy MA, Watari I, Bakry AS, Ono T, Hassan AH. Calcitonin and vitamin D<sub>3</sub> have high therapeutic potential for improving diabetic mandibular growth. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2016 Mar [cited 2019 Jan 6];8(1):39-44. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4822182/#bib6>.
53. Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF. Current Understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* [Internet]. Oct 1998 [cited 2018 Nov 4]; 78(4):[about 39 p.]
54. Almoammar K. Vitamin D and orthodontics: an insight review. *Clin Cosmet Investig Dent*. Jul 2018 [cited 2018 Nov 5];10:[about 5 p.] Available from: <https://www.dovepress.com/vitamin-d-and-orthodontics-an-insight-review-peer-reviewed-article-CCIDE>.
55. Fanari Z, Hammami S, Hammami MB, Hammami S, Abdellatif A. Vitamin D deficiency plays an important role in cardiac disease and affects patient outcome: Still a myth or a fact that needs exploration. *J Saudi Heart Assoc* [Internet]. Oct 2015 [cited 2018 Nov 4]; 27(4):264-271. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4614899/>.
56. Tehranchi A, Sadighnia A, Younessian F, Abdi AH, Shirvani A. Correlation of vitamin D status and orthodontic-induced external apical root resorption. *Dent Res J* [Internet]. Nov-Dec 2017 [cited Nov 5]; 14(6): 403-411. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713064/>.
57. Hossein Mirhashemi A, Sadegh Ahmad Akhoundi M, Ansari E, Sheikhzadeh S, Momeni N, Dehpour A. Effect of Long Term Captopril Administration on Bone Density and Orthodontic Tooth Movement. *J Islam Dent Assoc Iran* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 23];28(4):126-133. Available from: <http://jidai.ir/article-1-1877-en.html>.
58. Kunutsor SK, Blom AW, Whitehouse MR, Kehoe PG, Laukkanen JA. Renin-angiotensin system inhibitors and risk of fractures: a prospective cohort study and meta-analysis of published observational cohort studies. *Eur J Epidemiol* [Internet]. 2017 [cited 2019 Mar 21];32(11):947-959. Available form: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5684291/>.
59. Stavropoulos A, Bertl K, Pietschmann P, Pandis N, Schiødt M, Klinge B. The effect of atiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Implants Res* [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jul 3]; 29(18):54-91. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/clr.13282>.

60. Fleisch H. The role of bisphosphonates in breast cancer: Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2002 [cited 2019 Jul 3];4(1):30-34. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138713/>
61. Endo Y, Kumamoto H, Nakamura M, Sugawara S, Takano-Yamamoto T, Sasaki K et al. Underlying Mechanisms nad Therapeutic Strategies for Bisphosphonate – Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ). *Biol Pharm Bull* [Internet]. 2017 [cited 2019 Jul 4];40(6):739-750. Available from: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/40/6/40\\_b16-01020/\\_pdf/-char/en\\_](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/40/6/40_b16-01020/_pdf/-char/en_)
62. Iglesias-Linares A, Yanez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, Gonzales Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J. Dent.* 2010; 38(8):603-611.
63. Nakaš E, Lauc T, Tiro A, Džemidžić V, Zukanović A, Franić M et al. Dose- and time-dependent effects of clodronate on orthodontic tooth movement. *Bosn J Basic Med Sci* [Internet]. 2017 Feb [cited 2019 Jul 4];17(1):23-28. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5341775/>.

## **18. ŽIVOTOPIS**

Marina Dujmović rođena je 29.09.1991. u Rijeci. Nakon završene Osnovne škole Fran Krsto Frankopan u Puntu upisuje Opću gimnaziju Hrvatski kralj Zvonimir u Krku te maturira 2010. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci kao redoviti student prve godine Integriranog preddiplomskog i diplomskog studije Dentalne medicine. Studij završava 2016. godine nakon obranjenog diplomskog rada na temu Dentalna anksioznost roditelja i oralno zdravlje djeteta.

Stalno je zaposlena u specijalističkoj ordinaciji za ortodontiju. Govori engleski i talijanski jezik te se kontinuirano stručno usavršava na domaćim i stranim tečajevima.

# Preflight Results

---

## Document Overview

Title:  
Author: Marina  
Creator: Microsoft® Word 2016  
Producer: Microsoft® Word 2016

## Preflight Information

Profile: Convert to PDF/A-1b  
Version: Qoppa jPDFPreflight v2020R2.01  
Date: Jul 5, 2021 6:16:32 AM

Legend: (X) - Can NOT be fixed by PDF/A-1b conversion.  
(!X) - Could be fixed by PDF/A-1b conversion. User chose to be warned in PDF/A settings.

### Page 1 Results

- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Font Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Font Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Font Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font Arial-BoldMT is not embedded. Font Arial-BoldMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed
- (X) Font ArialMT is not embedded. Font ArialMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed

### Page 2 Results

- (X) Font TimesNewRomanPSMT is not embedded. Font TimesNewRomanPSMT can not be embedded because: Could not find matching font to embed















































































































































