

Viša stomatološka škola, Split
 direktor Škole doc. dr. Š. Kordić

Diskoloracija i hipoplazija zubi kao posljedica liječenja tetraciklinom

Š. KORDIĆ

Posljednjih su godina objavljena u stranoj literaturi brojna ispitivanja o štetnom utjecaju tetraciklinskih preparata na izgled i strukturu tvrdih zubnih tkiva ako se ta sredstva upotrebljavaju za vrijeme razvoja zubi.

Antibiotici iz grupe tetraciklina spadaju u najdjelotvornija sredstva suvremene farmakopeje i mnogo se upotrebljavaju u pedijatrijskoj praksi. Djeluju uglavnom bakteriostatski, svojim mehanizmom supresije bakterijske proteosinteze. Zbog širokog antimikrobnog spektra, brže apsorpcije iz probavnog trakta i niske toksičnosti, ona su vrlo pouzdana terapijska sredstva. Uništavaju većinu grampozitivnih i gramnegativnih bakterija, a djelotvorni su i na rikecije, mikoplazmu i bedsonie.

Iako tetraciklini sami po sebi nisu naročito toksični, ipak se mogu javiti reakcije u organizmu, kao egzantem, eksofolijativni dermatitis, angioedem i anafilaksije te heilitis, glositis i diskoloracije jezika. Opisane su pojave proktitisa, pruritusa ani ili vulve te sekundarnog bujanja bakterijske flore u gastrointestinalnom traktu. Kad postoji renalna insuficijencija i trudnoća, mogu nastati oštećenja jetre. A pri uzimanju starih preparata, opažen je u djece porast intrakranijalnog tlaka i varijante Fankonijeovog sindroma.

Poznato je, da tijekom mineralizacije zubi, različite nokse mogu prouzročiti vidljive i trajne defekte u caklini i dentinu. Od tih štetnih faktora spominjemo na prvom mjestu amelogenezis i dentinogenezis imperfektu te embriopatije infekcijsko-toksičke naravi (lues, toksoplazmoze) ili inkompatibilnost krvnih grupa (Rh faktor, eritroblastozis fetalis, produženi ikterus), zatim rahitis, traume i fluorozu. I lijekovi mogu štetno utjecati na zube, ako se upotrebljavaju za vrijeme njihovog razvoja. To su preparati iz grupe tetraciklina, što je za stomatologa osobito interesantno. Ispitivanja u tom smislu vršena su niz godina.

Tetraciklinski lijekovi su se počeli primjenjivati u stomatološkoj praksi od 1949. godine (Rindere¹). Zbog odličnog djelovanja, a još nepoznatih štetnih nuspojava, stekli su ubrzo veliku popularnost. Ali, s vremenom su se uočile

spomenute nepoželjne nuspojave tih lijekova (Welch²). Uz to su se pojavili prvi slučajevi diskoloracije zubi, a opazio ih je Schwa ch m a n³, prilikom liječenja novorođenčadi od pankreasne fibroze tetraciklinskim preparatima, 1958. godine. Promjene boje su se naročito vidjele na trajnim sjekutićima, osobito kvržicama i cervikalnoj trećini zubne krune (mineralizacija krune trajnih sjekutića počinje odmah po rođenju, a završava oko 5. godine). O w e n⁴ je utvrdio, da diskolorirani zubi pokazuju u ultraljubičastom svjetlu svoju vlastitu fluorescenciju. Ako se tetraciklinski kristali izlože sunčevoj svjetlosti, rastvaraju se u inaktivnu supstanciju, koja ne fluorescira. Sjajnožuta boja iščezava, a preostane prljavosiva.

Svojstvo je tetraciklinskih lijekova, da kroz placentu prolaze u krvotok fetusa i da se tijekom mineralizacije zubi deponiraju u tvrdim zubnim tkivima (od 4. fetalnoj mjeseca do 7. godine života) i uzrokuju njihovu diskoloraciju (Bevelander⁵, Horcouth⁶, Cohlan⁷). Gibbons i Reichelderfer⁸ kažu, da razina tetraciklina kod fetusa može biti 2/3 od one, koja postoji u serumu majke. Autori Douglas⁹ i Swallow¹⁰ su ispitivanjima dokazali, da su djeca majki, koje su u trudnoći primale tetraciklinske pripravke, pokazivala izmijenjenu boju zubi, a neka i hipoplazije, a nisu bila hranjena na prsima majke niti su nakon rođenja i jednom dobila lijek. To govori, da je taloženje lijeka nastalo u tvrdim zubnim tkivima u vrijeme intrauterinog života. Wallman i Hilton¹¹, te Weyman i Porteous¹² su davali tetracikline novorođenoj i maloj djeci (od rođenja do 7. godine života) pa su u njih utvrdili diskolorirane zube i hipoplazije. Isto tako su ustanovili, da su promjene bile izrazitije u prematurusa, nego u donošene djece te da se tetraciklin jače deponira u dentinu nego u caklini.

Stupanj diskoloracije zubi ovisi o jačini ukupne doze lijeka, bez obzira da li je doza dana odjednom ili u više puta (Bevelander i Nakahara¹³). Dnevna je doza za dijete oko 20 mg na 1 kg tjelesne težine. Witkop i Wolf¹⁴ iznose, da su doze od 21—26 mg na 1 kg tjelesne težine u stanju izazvati diskoloraciju i hipoplaciju cakline. Cohlan¹⁵ tvrdi, da i relativno male doze tetraciklina (12,5 mg na 1 kg tjelesne težine), mogu izazvati smetnje u ovapnjenju zubi, budući da štetnim utjecajem na ameloblaste i odontoblaste, priječe normalnu izgradnju cakline i dentina.

Značajno je da diskoloracije zubi izazvane štetnim utjecajem tetraciklinskih lijekova ostaju u caklini i dentinu cijeli život, za razliku od promjena u kostima, gdje postoji proces izmjene tvari pa te nepravilnosti mogu djelomično ili potpuno nestati.

Spomenut ćemo da su neki autori vršili eksperimentalna ispitivanja na životinjama (Rall¹⁶, Torsten¹⁷, Milch¹⁸, Antalovska¹⁹) i ustanovili prisutnost tetraciklina u tvrdim zubnim tkivima, ukoliko su im davani tetraciklinski preparati u vrijeme razvitka zubi. Iz toga izvode zaključak, da se u doba izgradnje zubi, ne bi smjeli propisivati tetraciklinski lijekovi, tj. trudnicama, novorođenoj i maloj djeci.

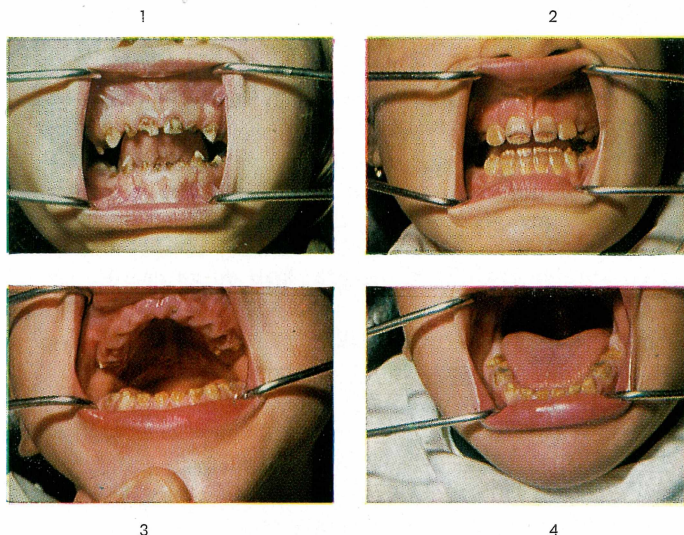
U našoj stručnoj literaturi ukazala je Arotić²⁰ na izmijenjenu boju zubi kao štetnu posljedicu tetraciklinskog liječenja. Fišer i Mratinković²¹ su ispitivali djecu, staru 5—15 godina, koja su primala tetraciklinske preparate pa su histološkim pretragama i fluorescentnim mikroskopom ustanovili po-

stojanje žute tetraciklinske boje u njihovim zubima. F a l i š e v a ^{c22} iznosi štetne popratne pojave antibiotskih sredstava (tetraciklina) uvjetovane njihovim taloženjem u kostima i zubima fetusa i malog djeteta.

NAŠI SLUČAJEVI

Autor je nekoliko godina promatrao djecu s diskoloriranim zubima i nastojao utvrditi uzrok tih pojava. Od 58 ispitanih slučajeva (36 djevojčica i 22 dječaka, starosti 5—14 godina), iznosi najzanimljivije.

S l u č a j 1. Učenica R. D, stara 9 godina, došla je u ustanovu zbog akutnog pulpitisa donjeg lijevog 1. trajnog kutnjaka. Zubi su joj sivomrke boje i želi da joj se to ispravi. Iz obiteljske i osobne anamneze smo saznali, da je majka u 3. mjesecu trudnoće bila operirana od ehinokokusa jetre (tom se prilikom, navodno, ustanovio graviditet) i u produženom postoperativnom tretmanu primala je tetraciklin (prema podacima iz povijesti bolesti 250 mg x 4 dnevno, 4 tjedna). Trudnoća i porođaj su protekli u redu. Dijete je do 6. mjeseca života dobro napredovalo. Tada je naglo oboljelo od upale pluća i liječilo se u dječjem odjelu bolnice oko 9 mjeseci. Iz povijesti bolesti smo doznali, da je u to vrijeme primalo antibiotike, bemicin i aureomicin (dnevno 30 mg na 1 kg tjelesne



Sl. 1. Diskolorirani zubi s hipoplazijama u devetgodišnje djevojčice, kao posljedica liječenja tetraciklinom. — Sl. 2. Diskolorirani zubi s hipoplazijama i velikim karioznim defektima u petgodišnje djevojčice, kao posljedica tetraciklinske terapije. — Sl. 3. i 4. Diskolorirani zubi u šestgodišnjeg dječaka, zbog štetnog utjecaja tetraciklinskih pripravaka

težine) i to svaki po 2 tjedna. Majka izjavljuje, da su djetetu nicali mliječni zubi na vrijeme i da su bili sjajnožute boje. U 7. godini života, dijete se podvrglo tonzilektomiji, i, kako se iz dokumenatacije bolničkog odjela vidi, primalo 5 dana geomcin (dnevno 40 mg na 1 kg tjelesne težine).

Pregledom usne šupljine, ustanovili smo da u pacijentice postoje slijedeći zubi: od trajnih gornji i donji sjekutići, prvi pretkutnjaci i prvi molari, a od mliječnih perzistiraju gornji i donji 2. kutnjaci. Na rendgenogramima se vide zamci trajnih očnjaka i drugih premolara, dok drugi mliječni molari u obim čeljustima imaju velike karijorne procese. Svi su mliječni i trajni zubi sivopepeljaste boje (sl. 1).

Slučaj 2. Djevojčicu I. V, staru 5 godina, doveo je otac, zbog velikog broj karijornih zubi. Izjavljuje, da je dijete rođeno na vrijeme, ali je već u prvom mjesecu života oboljelo od teških proljeva s grčevima i liječilo se u bolničkom dječjem odjelu. Iz povijesti bolesti smo saznali, da je primalo aureomicin (ukupna primljena doza antibiotika 600 mg na 1 kg tjelesne težine). Po drugi puta je dijete bolovalo krajem druge godine života od velikog kašlja pa je tada primalo geomycin (ukupno primljena doza 580 mg na 1 kg tjelesne težine). Zubi su počeli nicati sredinom druge godine.

Kliničkim smo pregledom utvrdili da su svi mliječni zubi nikli, a veći broj ih ima karijesom destruirane krune. Na nekoliko preostalih zubnih kruna (gore lijevi srednji i mali sjekutić te oba očnjaka, a dolje očnjaci) postoje sivomrke pigmentacije i hipoplazijske promjene (sl. 2).

Slučaj 3. Dječak K. L, star 6 godina. Iz obiteljske smo anamneze saznali, da je majka u posljednjem mjesecu trudnoće bolovala od upale mokraćnog mjehura i da je zbog toga primala tetraciklin (250 mg, 4 x dnevno) 2 tjedna. Trudnoća je protekla u redu, ali se dijete rodilo prematurno (2 225 g). Napominjemo, da dijete nije nijednom primilo bilo koji antibiotik.

Pregledom usne šupljine smo utvrdili, da pacijentu nedostaju u gornjoj čeljusti krune svih mliječnih zubi, a ostaci korjenova vire iz alveolarnih šupljina. U donjoj se čeljusti nalaze svi sjekutići, očnjaci i prvi molari, dok su 2. kutnjaci bili izvađeni zbog dubokih karijornih procesa. Zubi su sjajnožute boje. U donjoj se čeljusti naziru kvržice trajnih 1. molara, koji su za razliku od mliječnih, naravne boje (sl. 3).

Nalaze smo potkrijepili laboratorijskim pretragama. U tu smo svrhu izvadili jako karijorne slijedeće mliječne zube: u prvog pacijenta donji 2. kutnjak, u drugog gornji desni srednji sjekutić, a u trećeg donji lijevi 2. molar. Ispitivanja smo vršili trima metodama.

a) Metodom svjetlosnog učinka. Zub smo prerezali po dužini pa smo jednu polovicu ostavili u tami, a drugu izložili svjetlosti. Prva je polovica zadržala sjajnožutu boju, a druga je postala blijedosiva.

b) Promatranjem zubne površine u ultraljubičastom svjetlu. Na valnoj dužini od 280 milimikrona pojavila se zlatnožuta boja tetraciklina.

c) Histološkim pretragama, koje su pokazale u dentinskoj strukturi žučkaste pravilne crte, koje odgovaraju taloženoj tetraciklinskoj supstanciji.

U ostalih smo ispitanika, na temelju anamneze, uvida u bolesničke kartone i toka morbiditeta s terapijom te kliničkog pregleda usne šupljine ustanovili, da se radilo o štetnim posljedicama tetraciklinskog liječenja, u vrijeme razvoja zubi, u vidu diskoloracije, hipoplazijskih defekata i karijornih lezija. Diferencijalno dijagnostički isključili smo druge uzroke.

ZAKLJUČAK

Na temelju iznietog, moglo bi se zaključiti, da je potrebna stroga racionalizacija kad tetraciklinske lijekove uzimaju trudnice od 4. mjeseca graviditeta do porođaja te novorođena i mala djeca do 7. godine života. Na taj će se način smanjiti broj djece s diskoloriranim zubima i hipoplazijskim promjenama. Izmijenjena boja zubi, uslijed uzimanja tetraciklinskih pripravaka, kvari estetski izgled osobe, a budući da je trajne naravi i to je jedan od razloga da se ti lijekovi ne propisuju u doba razvitka zubi.

U slučaju opravdane indikacije za liječenje trudnica, novorođene i male djece tetraciklinima, postoji veći izbor antibiotika sličnog djelovanja, koji ih mogu zamijeniti bez štetnih posljedica na zubima.

S a ž e t a k

Autor je opazio, da se posljednjih godina vidi u našim ustanovama veći broj djece s diskoloriranim zubima i hipoplazijskim promjenama. Ispitujući zube s izmijenjenom bojom u 58 djevojčica i dječaka starosti 5—14 godina, ustanovio je, da se radilo o štetnim posljedicama tetraciklinskog liječenja.

Pokazala se potrebnom tijesna suradnja s pedijatrima i drugim specijalnostima, da bi se zajednički proučila izložena zubna patologija. Događa se da stomatolozi zanemaruju opisane štetne pojave na zubima, iako su one trajne naravi i predstavljaju za pacijenta teški estetski defekt.

Zbog toga treba izbjegavati upotrebu tetraciklinskih pripravaka u trudnoći i u novorođene i male djece, tj. u doba razvoja zubi (od 4. fetalnog mjeseca do 7. godine života), pogotovo zato, što postoji veći broj antibiotika sličnog djelovanja, koji ih mogu uspješno zamijeniti.

S u m m a r y

DISCOLORATION AND HYPOPLASIA OF THE TEETH RESULTING FROM TETRACYCLINE TREATMENT

The author noticed over the past years a growing number of children with discolored teeth and hypoplastic changes. Investigating the teeth which showed discoloration in 58 girls and boys aged between 5 and 14, he established that the harmful consequences of tetracycline treatment were to blame for these changes.

The necessity of a close cooperation between the dentist, the paediatrician and specialists in other medical branches is emphasized for the purpose of studying dental pathology jointly. It sometimes happens that dentists neglect the harmful phenomena on the teeth described, in spite of the fact that these are of permanent nature and present a serious esthetic defect for the patient.

In view of the aforesaid it is recommended to avoid prescribing tetracycline preparations during pregnancy, in the treatment of newborns and in small children, i. e. during the development phase of the teeth (from the 4th foetal month to the age of 7 years) as there exists a number of antibiotics with a similar effect which can successfully replace the tetracycline drugs.

Z u s a m m e n f a s s u n g

VERFÄRBUNG UND HYPOPLASIE VON ZÄHNEN ALS FOLGE EINER TETRACYKLINBEHANDLUNG

Es wurde beobachtet, dass in den letzten Jahren eine grössere Anzahl von Kindern Verfärbung von Zähnen und hypoplastische Veränderungen aufweisen. Bei 58 Mädchen und Knaben im Alter von 5 bis 14 Jahren konnte festgestellt werden, dass es sich dabei um schädliche Folgen von Tetracyclinbehandlung handelt.

Einige enge Zusammenarbeit mit Kinderärzten scheint angezeigt. Die beschriebenen Erscheinungen werden oft von Zahnärzten vernachlässigt, trotz ihrer ästhetisch negativen Bedeutung für den Patienten. Tetracyclinpräparate sollen während der Schwangerschaft, bei Neugeborenen, und Kleinkindern (dh. von 4. Schwangerschaftsmonat bis zum 7. Lebensjahr) vermieden werden, zumal sie durch verschiedene andere Antibiotika ersetzt werden können.

LITERATURA

1. RINDERER, L.: Fortdchr. Kieferorthopädie, 28:335, 1967
2. WELCH, H.: Antibiotics, 58:296, 1957
3. SCHWACHMANN, H.: Antibiot. Ann., N. Y., 692, 1958
4. OWEN, L. N.: Nature, 190:500, 1961
5. BEVELANDER, G.: Nature, 192:728, 1959
6. HARCOUT, J.: Arch. Oral Biol., 7:431, 1962
7. COHLAN, S. Q.: Antimicrob Agent Chemother., pp. 340—347, 1961
8. GIBBONS, R. J., REICHELDERFER, T. E.: Antibiot. Med. Clin. Ther., 7:618, 1960
9. DOUGLAS, A. C.: Brit. J. Dis. Chest., 57:44, 1963
10. SWALLOW, J. N.: Lancet 2:611, 1964
11. WALLMAN, I. S., HILTON, H. B.: Lancet, 1:827, 1962
12. WEYMAN, J., PORTEOUS, J.: Lancet, 1:861, 1962
13. BEVELANDER, G., NAKAHARA, H. J.: Pediat., 68:114, 1966
14. WITKOP, C., WOLF, R.: J.A.M.A., 185:1008, 1963
15. COHLAN, S. Q.: Am. J. Dis. Child., 105:453, 1963
16. RALL, D.: Nat. Canc. Inst., 19:79, 1957
17. TORSTEN, A.: Acta Radiol. Stock., suppl. 122, 1956
18. MILCH, R. A.: J. Nat. Canc. Inst., 19:87, 1957
19. ANTALOVSKÁ, Z.: Oral Surg., 22:803, 1966
20. AROTIĆ, M.: Stom. glas. Srb., Vanredan broj 1968
21. FIŠER, L., MARTINKOVIĆ, D.: Stom. glas. Srb., Vanredan broj, 1970
22. FALIŠEVAC, J.: Lij. vjes., 92:869, 1970