Utjecaj lijekova na ortodontski pomak zuba

Keček, Filip

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:045599

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 4.0 International/Imenovanje-Nekomercijalno 4.0 međunarodna

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Filip Keček

UTJECAJ LIJEKOVA NA ORTODONTSKI POMAK ZUBA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2020.

Rad je ostvaren u Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Zavod za ortodonciju

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Martina Šlaj

Lektor hrvatskog jezika: Antonija Jurčić, profesor hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Tin Zdravković, sudski tumač za engleski i njemački jezik

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 34 stranice
0 tablica
3 slike
CD

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

Zahvala

Najveća hvala mojim roditeljima koji su mi omogućili školovanje, obitelji Lay, kao i ostatku moje rodbine te djevojci, koji su mi bili bezuvjetna i nesebična podrška tijekom školovanja.

Također, zahvaljujem i izv. prof. dr. sc. Martini Šlaj na mentorstvu i svim savjetima tijekom izrade ovog rada.

Utjecaj lijekova na ortodontski pomak zuba

Sažetak

Ortodontska terapija temelji se na primjeni kontinuiranih sila na zub koje će dovesti do pregradnje alveolarne kosti i rezultirati pomakom zuba. Postoji nekoliko teorija pomaka, a opći princip je da sila koja djeluje na krunu zuba bude prenesena preko korijena na parodontni ligament (PDL) i alveolarnu kost gdje će na mjestu pritiska doći do resorpcije, a na mjestu vlačnih sila do odlaganja nove kosti. Međutim, pokazalo se da svi pacijenti ne odgovaraju jednako na terapiju. U nekim slučajevima dolazi do smanjenja ili odsustva pomaka dok se u nekim situacijama pomak zuba odvija brže od očekivanog. Brojnim istraživanjima utvrđeno je kako u procesu pregradnje alveolarne kosti sudjeluje i niz bioloških i kemijskih faktora na koje mogu utjecati lijekovi i farmakološki pripravci. Tako, primjerice, lijekovi iz skupine nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) mogu dovesti do smanjenja stope pomaka zuba dok lijekovi iz skupine kortikosteroida utječu na bržu resorpciju kosti i dovode do bržeg pomaka. S obzirom da se ortodontska terapija provodi u gotovo svim dobnim skupinama, bitno je imati na umu kako pacijenti mogu uzimati različite farmakološke pripravke u svrhu prevencije ili liječenja postojeće bolesti koji bi potencijalno mogli djelovati na brzinu i uspjeh ortodontskog pomaka zuba. Zbog toga je važno neprestano proširivati svoje znanje i uzeti u obzir kako svaki lijek ili farmakološki pripravak može potencijalno utjecati na ishod terapije.

Ključne riječi: ortodontska terapija, pomak zuba, teorija pomaka, remodelacija kosti, biološki faktori, lijekovi

Influence of drugs on orthodontic tooth movement

Summary

Orthodontic therapy is based on the continuous application of forces to the tooth which lead to the remodelling of the alveolar bone and result in the displacement of the tooth. There are several theories of displacement and the general principle is that the force acting on the tooth crown is transmitted via the root to the periodontal ligament (PDL) and alveolar bone, where resorption at the pressure site and deposition of new bone at the site of the application of the force will occur. However, not all patients have been shown to respond equally to therapy. In some cases, there is a reduction or absence of displacement, while in some situations the movement of the tooth takes place faster than expected. Numerous studies have shown that a range of biological and chemical factors, that can be affected by drugs and pharmacological preparations, also influence the process of alveolar bone remodelling. Thus, for example, drugs from the nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) group can lead to a decrease in the rate of tooth movement, while drugs from the corticosteroid group affect faster bone resorption and lead to faster movement. Since orthodontic therapy is performed in almost all age groups, it is important to keep in mind that patients could be taking a variety of pharmacological preparations to prevent or treat an existing disease which can potentially affect the speed and success of the orthodontic tooth movement. Therefore, it is important to constantly expand the knowledge and consider how each drug or pharmacological preparation can potentially affect the outcome of therapy.

Key words: orthodontic therapy, tooth movement, movement theory, bone remodelling, biological factors, drugs

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. ANATOMIJA PARODONTA 3

2.1. Parodontni ligament 5

2.2. Alveolarna kost 6

2.3. Gingiva 6

2.4. Cement 7

3. TEORIJE I FAZE POMAKA ZUBA 8

3.1. Teorije pomaka zuba 9

3.1.1. Teorija bioelektriciteta 9

3.1.2. Teorija pritiska i rastezanja 10

3.2. Faze pomaka zuba 10

3.2.1. Inicijalna faza 11

3.2.2. Lag faza 11

3.2.3. Post lag faza 11

4. UTJECAJ KEMIJSKIH MEDIJATORA NA ORTODONTSKI POMAK ZUBA 12

4.1. Kemokini 13

4.2. Citokini 13

4.3. Prostaglandini 14

5. UTJECAJ LIJEKOVA NA ORTODONTSKI POMAK ZUBA 15

5.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID) 16

5.1.1. Acetilsalicilna kiselina 16

5.1.2. Diklofenak 17

5.1.3. Ibuprofen 17
5.1.4. Koksibi 18
5.2. Paracetamol 18
5.3. Opioidni analgetici 19
5.4. Vitamin D 19
5.5. Fluoridi 19
5.6. Kalcij 20
5.7. Hormoni 20
5.7.1. Spolni hormoni 21
5.7.2. Hormoni štitnjače 21
5.7.3. Paratireoidni hormon (PTH) 22
5.8. Antiepileptici 22
5.9. Bisfosfonati 22
5.10. Kortikosteroidi 23
6. RASPRAVA 24
7. ZAKLJUČAK 27
8. LITERATURA 29
9. ŽIVOTOPIS 33

Popis skraćenica

COX – ciklooksigenaza

ECM – ekstracelularni matriks

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

MCP-1 (eng. *Monocyte chemo attractant protein-1*) – čimbenik privlačenja monocita-1

NSAID (eng. *Nonsteroidal anti-inflammatory drug*) – nesteroidni protuupalni lijekovi

PDL – parodontni ligament

PG – prostaglandin

PTH – paratireoidni hormon

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TGF-β (engl. *Transforming growth factor beta*) – transformirajući faktor rasta beta

TNF-α (engl. *Tumor necrosis factor alpha*) – faktor nekroze tumora alfa

1. UVOD

Ortodontska terapija omogućava ispravljanje nepravilnog i neestetskog položaja zuba te postizanje individualnog sklada okluzije i psihosocijalne kvalitete života (1). Kako bi to bilo izvedivo, koristi se niz različitih ortodontskih naprava mobilnog ili fiksnog tipa, a u današnje vrijeme kao potpora mehaničkoj terapiji spominje se i modifikacija bioloških faktora koji utječu na procese tijekom ortodontske terapije. Ciljano mjesto djelovanja sila ortodontskih naprava je korijen zuba s pripadajućim parodontnim ligamentom i alveolarnom kosti (1, 2). S obzirom da u fiziološkom procesu dolazi do pregradnje alveolarne kosti zbog neprestanog djelovanja sila na potporni sustav, primjenom većih i kontinuiranih sila moguće je uzrokovati pomak zuba. Pomak zuba je iznimno složen proces i podrazumijeva interakciju između ortodontske naprave, zuba i potpornog sustava za koji postoji nekoliko teorija pomaka. Nakon aktivacije izvora vanjskih sila dolazi do resorpcije alveolarne kosti na mjestu kompresije dok se na mjestu tenzije parodontnog ligamenta odlaže nova kost (3). Zbog toga dolazi do promjena vaskularizacije potpornog sustava, izlučivanja glasnika i aktivacije stanica što, u konačnici, dovodi do upalne reakcije kontrolirane medijatorima upale, citokinima, neurotransmiterima i faktorima rasta. Za vrijeme procesa resorpcije i odlaganja novog koštanog tkiva najznačajniju ulogu imaju osteociti, osteoklasti te osteoblasti. Osteociti su stanice koje se nalaze unutar koštanog matriksa, a registriraju promjene u koštanom tkivu, na temelju kojih se regulira aktivnost osteoklasta i osteoblasta tijekom remodeliranja. Za resorpciju koštanog tkiva odgovorni su osteoklasti čija je resorptivna aktivnost ovisna i regulirana aktivnošću stanica koje proizvode, odlažu i mineraliziraju koštani matriks, osteoblasta (4). Da bi sama terapija uopće bila izvediva, a u konačnici i uspješna, bitno je uzeti u obzir uzima li pacijent bilokakav oblik terapije koji bi mogao ubrzati, odnosno, usporiti proces pomaka zuba (2).

Svrha ovog rada je prikaz farmakoloških pripravaka i mehanizama na koje oni djeluju, a mogu imati utjecaj na uspješnost ortodontske terapije.

2. ANATOMIJA PARODONTA

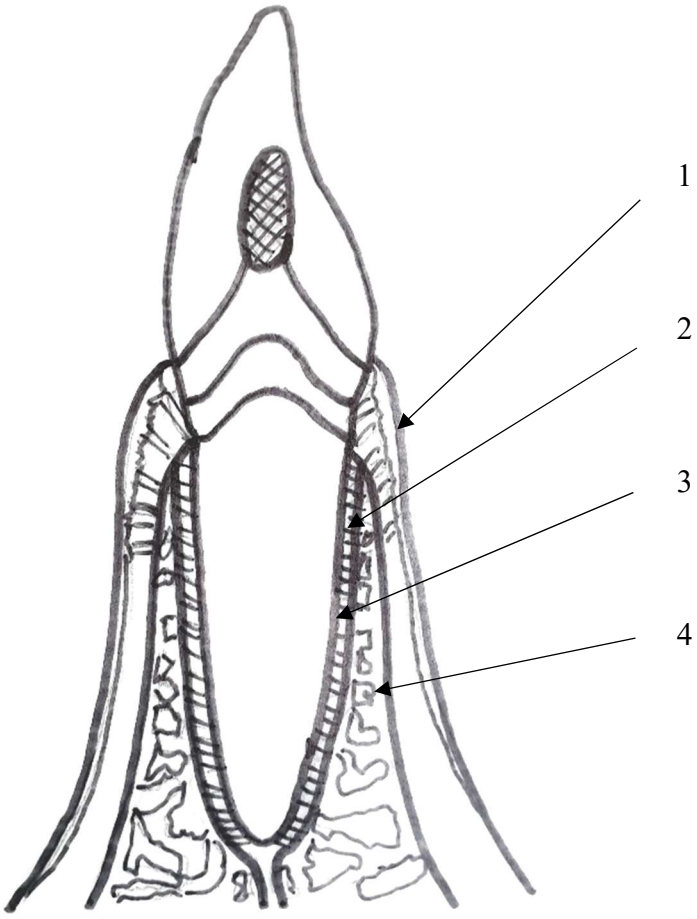
Pojam parodont nastao je iz grčke riječi *peri* (oko) i *odus* (zub), a predstavlja tkiva koja obuhvaćaju i podupiru zub. Glavna funkcija parodonta je učvršćivanje zuba za alveolarnu kost te se zbog toga naziva i pričvrsni aparat (5). Obuhvaća tvrda i meka tkiva, a čine ga (Slika 1.):

1. Gingiva (Slika 1. Broj 1)

2. Parodontni ligament (Slika 1. Broj 2)

3. Cement (Slika 1. Broj 3)

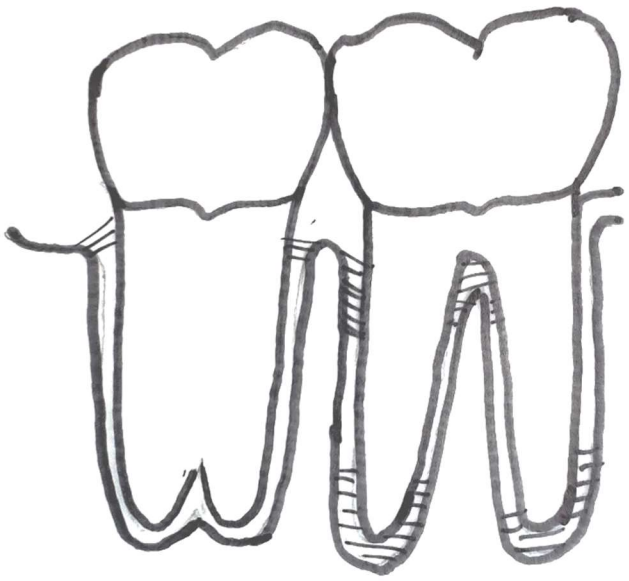
4. Alveolarna kost (Slika 1. Broj 4)



Slika 1. Građa parodonta

2.1. Parodontni ligament

Parodontni ligament predstavlja jedinstvenu strukturu koju čine snopovi vlakana između površine korijena zuba i alveolarne kosti. Jedna strana snopova veže se na alveolarnu kost, a druga na cement korijena. Snopovi vlakana građeni su od kolagenih fibrila debljine 40-70 nm, a prosječan broj snopova vezan na površinu korijena od 1mm^2 iznosi 28 000. Veći dio vlakana koja povezuju alveolarnu kost i cement zuba čine kosa vlakna koja omogućavaju pravilan prijenos okluzalne sile na alveolarnu kost, dok se apikalna i transradikularna vlakna odupiru djelovanju naginjujućih i rotirajućih sila (Slika 2.) (5).



Slika 2. Parodontna vlakna

Glavna uloga parodontnog ligamenta je zadržavanje zuba u alveoli, neutralizacija štetnih sila koje nastaju prilikom žvakanja te prenošenje ostatka okluzalnih sila na alveolarnu kost. Uz to, važno je napomenuti da je prostor PDL-a ispunjen izvanstaničnom tekućinom koja ima ulogu amortizera, a ujedno dopušta i fiziološki pomak zuba koji iznosi 0,06-0,15 mm. Unutar parodontnog ligamenta nalaze se fibroblasti, osteoblasti koji leže na kosti i cementoblasti

na površini korijena zuba dok je pronalazak osteoklasta unutar parodontnog ligamenta povezan s aktivnom fazom resorpcije kosti (5).

2.2. Alveolarna kost

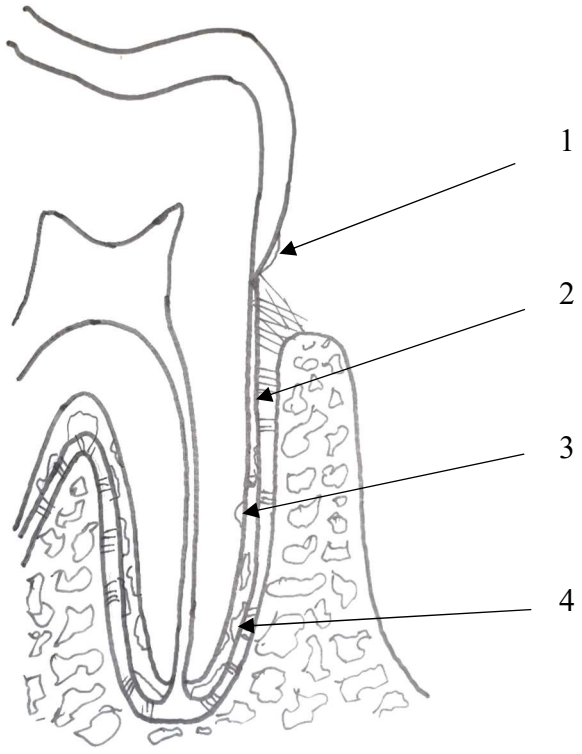
Alveolarna kost gornje i donje čeljusti predstavlja o zubu ovisan koštani potporni aparat, a koji se sastoji od alveolarne, spongiozne i kompaktne kosti. Alveolarna kost tvori unutarnji zid alveole debljine 0,1-0,4 mm okrenut prema korijenu zuba i predstavlja koštano sidrište PDL-a. Šupljikave je površine kroz koju ulaze i izlaze krvne žile i živci, a radiološki se definira kao lamina dura. Na ulazu u alveolu, alveolarni se rub nastavlja na vanjsku kompaktnu kost prekrivenu periostom, a građena je od cirkumferencijalnih koštanih lamela koje joj daju veću čvrstoću u odnosu na spongiozu. Između vanjske kompaktne i alveolarne kosti nalazi se spongiozna kost sastavljena od koštanih trabekula ispunjenih koštanom srži i stanicama koje sudjeluju u remodelaciji kosti (5). Zbog tih je karakteristika ortodontski pomak zuba unutar spongioze brži u odnosu na alveolarnu kost (6).

2.3. Gingiva

Gingiva je dio oralne sluznice koji pokriva koronarne dijelove alveolarnog nastavka i proteže se do mukogingivalnog spojišta (linea girlandiformis). Završetak gingive je u području zubnog vrata gdje zajedno sa spojnim epitelom tvori epitelni pričvrstak. Na području nepca mukogingivalno spojište nedostaje jer gingiva u tom području čini dio keratinizirane nepomične nepčane sluznice. Zdravu gingivu karakterizira bljedoružičasta boja, različite je konzistencije, a njezina je površina keratinizirana i ima izgled narančine kore. Razlikujemo slobodnu i pričvrsnu gingivu te interdentalnu papilu (5).

2.4. Cement

Cement korijena mineralizirano je tkivo koje prekriva dentin korijena zuba, a nastaje kao sekrecijski produkt fibroblasta i cementoblasta. Jednim dijelom je dio zuba, a drugim dio parodonta. Zbog toga mu je glavna uloga sidrenje vlakna PDL-a. Karakterizira ga odsustvo krvnih i limfnih žila te izostanak inervacije, a za razliku od kosti ne podliježe fiziološkoj resorpciji i pregradnji. Zbog visokog reparatornog potencijala, odlaže se tijekom cijelog života. Razlikuje se acelularni, nevlaknati cement (Slika 3. Broj 1), acelularni cement s ekstrinzičnim vlaknima (Slika 3. Broj 2), celularni cement s intrinzičnim vlaknima (Slika 3. Broj 3) i celularni cement s mješovitim vlaknima (Slika 3. Broj 4) (5).



Slika 3. Cement korijena

3. TEORIJE I FAZE POMAKA ZUBA

3.1. Teorije pomaka zuba

Ortodontski pomak zuba definiran je kao biološki odgovor koji nastaje uslijed produljenog djelovanja pritiska na zub. Za vrijeme ortodontske terapije primjenjuju se sile koje preko zuba djeluju na potporni aparat i uzrokuju resorpciju kosti na mjestu pritiska PDL-a te odlaganje nove kosti u području vlačne sile. Uslijed pomaka zuba dolazi i do pomaka PDL-a što je pokazatelj utjecaja stanica PDL-a na remodelaciju kosti (2, 7).

Dvije su glavne teorije koje objašnjavaju pomak zuba, teorija bioelektriciteta i teorija pritiska i rastezanja (2).

3.1.1. Teorija bioelektriciteta

Primjena sile koja uzrokuje savijanje kosti tijekom ortodontske terapije dovodi do promjena u metabolizmu kosti koje su pod nadzorom električnih impulsa. S obzirom da koštano tkivo i kolagen posjeduju kristalnu strukturu smatra se da je stvaranje električnih impulsa izazvano piezoelektričnim efektom. Do nastanka piezoelektričnog efekta dolazi prilikom djelovanja sile koja uzrokuje elastičnu deformaciju kristalne rešetke i dovodi do premještanja elektrona s jedne strane na drugu (2). Iako je stvaranje bioelektriciteta prisutno, zbog dviju specifičnih karakteristika ukupan doprinos u ortodontskoj terapiji je diskutabilan. Prva karakteristika govori da se unatoč djelovanju sile pritiska na potporno tkivo zuba, količina električnih impulsa brzo smanjuje zbog ograničene deformacije kristala. Druga, pak, nalaže da dolazi do vraćanja kristalne rešetke u prvobitno stanje nakon prestanka djelovanja sile i pojave polarizacije obrnutog smjera. Zbog toga je stvaranje električnih impulsa povremeno, odnosno samo prilikom elastične deformacije kristalne strukture (8, 9).

3.1.2. Teorija pritiska i rastezanja

Općeprihvaćena teorija pomaka zuba temelji se na lokalnoj promjeni vaskularizacije parodontnog tkiva gdje dolazi do sinteze različitih neurotransmitera, citokina, faktora rasta, metabolita arahidonične kiseline te diferencijacije i proliferacije stanica. Na mjestu pritiska na PDL dolazi do smanjenja vaskularizacije i posljedično tome do resorpcije kosti dok se u području rastezanja PDL odvija pojačana vaskularizacija i stvaranje nove kosti (8). Za resorpciju kosti ponajviše su odgovorni osteoklasti koji nastaju proliferacijom i diferencijacijom makrofaga/monocita dok su za odlaganje nove kosti zaslužni osteoblasti nastali iz pluripotentnih stanica PDL-a. Kako bi se proces resorpcije i odlaganja kosti mogao pravilno odvijati, bitna je jačina sile koja bi trebala biti unutar fizioloških vrijednosti kako ne bi došlo do nekroze tkiva. Prema istraživanjima Martina Schwarza, jačina sile bi trebala biti približno jednaka kapilarnom tlaku što iznosi 20-25g/mm^2 za tipping, odnosno 40-50g/mm^2 za bodily pomak (2, 8, 10).

3.2. Faze pomaka zuba

Burstone je 1962. godine predložio tri faze pomaka zuba:

1. Inicijalna faza
2. Lag faza
3. Post lag faza

3.2.1. Inicijalna faza

Inicijalna faza nastaje nakon prve primjene sile na zub, a karakterizira ju brz pomak zuba unutar alveole koji nastaje najčešće unutar 48 sati (11). Kretanje zuba tijekom inicijalne faze ponajviše ovisi o veličini parodontnog prostora te elastičnosti alveolarne kosti i jačini primijenjene sile (12). Zbog djelovanja sile dolazi do kompresije i istezanja PDL-a što uzrokuje promjenu vaskularizacije, kemotaksiju upalnih stanica te pojavu stanica koštane pregradnje, osteoklasta i osteoblasta (11).

3.2.2. Lag faza

Nakon inicijalne faze slijedi lag faza koju karakterizira minimalni pomak, a ponekad i potpuno odsustvo pomaka zuba. Razlogom koji dovodi do kašnjenja u pomaku zuba smatra se hijalinizacija koja nastaje zbog komprimiranog PDL-a. Pritisak je na pojedinim dijelovima PDL-a dovoljno jak da prekine protok krvi i umjesto stimulacije stanica koje sudjeluju u koštanoj pregradnji dovede do sterilne nekroze. Pomak zuba se zaustavlja na 20 do 30 dana, a tijekom tog perioda područje nekrotičnog tkiva, na mjestu pritiska PDL-a i alveolarne kosti, uklanjaju makrofagi, gigantske stanice te osteoklasti (11).

3.2.3. Post lag faza

Treća faza pojavljuje se nakon zaostajanja u pomaku, a obilježena je postupnim ili naglim povećanjem pomaka zuba. Obično se javlja nakon 40 dana od početka ortodontske terapije (11). Tijekom ove faze površina kosti je ispunjena osteoklastima koji uzrokuju direktnu resorpciju kosti na mjestu pritiska, a u slučaju primjene prejake sile ponovno će doći do hijalinizacije (8, 12).

4. UTJECAJ KEMIJSKIH MEDIJATORA NA ORTODONTSKI POMAK ZUBA

Sile koje tijekom ortodontske terapije djeluju na zub, s ciljem ispravljanja nepravilnosti zuba, uzrokuju koštanu remodelaciju, ali i niz koordiniranih i reguliranih staničnih događaja u PDL-u, alveolarnoj kosti, cementu i gingivi. U početku ortodontske terapije, uz inicijalni pomak zuba, dolazi i do upalne reakcije koju karakterizira vazodilatacija s postupnim oslobađanjem molekula glasnika, imunokompetentnih stanica iz kapilara i okolnog potpornog tkiva te niza upalnih čimbenika koji pokreću funkcionalne jedinice za pregradnju koštanog tkiva. To uključuje IL-1, IL-6, IL-10, TNF-α, TGF-β, prostaglandine i mnoge druge. U zoni kompresije PDL-a prisutna je povišena koncentracija COX enzima koji katalizira stvaranje PG-a iz arahidonske kiseline. Navedene molekule, direktno ili indirektno, utječu na modulaciju rasta stanica, njihovu proliferaciju, migraciju i diferencijaciju te su zbog toga uvelike značajne za razumijevanje molekularne osnove ortodontskog pomaka zuba (11, 13).

4.1. Kemokini

Kemokini su topljivi proteini koji se vežu za specifične receptore i imaju sposobnost privlačenja drugih upalnih i prekusorskih stanica u ekstravaskularni prostor, a oslobađaju se za vrijeme akutnog upalnog odgovora. Tijekom ortodontske terapije otpuštaju se MCP-1 proteini koji u područje upalnog odgovora privlače monocite iz krvotoka. Iz tih će se monocita razviti makrofagi ili osteoklasti te sudjelovati u daljnjem preoblikovanju kosti (11).

4.2. Citokini

Citokini su proteini male molekulske mase koji nastaju od stanica imunološkog sustava, a glavna im je uloga moduliranje aktivnosti drugih stanica. Mogu nastati od osteoblasta, fibroblasta, endotelnih stanica i makrofaga. Danas je poznato preko 50 citokina, a oni se pronalaze u različitim fazama upale. Neki od citokina koji sudjeluju u pregradnji kostiju tijekom ortodontskog pomaka zuba su IL-1, IL-6 i TNF-α. IL-1 spada u skupinu proupalnih citokina koji djeluju na rast i razvoj

stanica te ekspresiju gena (11). Važni su u procesu resorpcije i odlaganja kosti tijekom pomaka zuba. TNF-α je citokin koji stvaraju monociti ili makrofagi tijekom akutne upale, a odgovoran je za širok raspon stvaranja međustaničnih signala te je direktno povezan s aktivacijom i diferencijacijom osteoklasta (13).

4.3. Prostaglandini

Prostaglandini su skupina molekula glasnika koji pripadaju u skupinu hormona eikosanoida koji su derivati arahidonske kiseline. Svojstvo tih hormona je djelovanje u području u kojem su nastali i oni se ne transportiraju u druga tkiva ili organe (14). Nekad se vjerovalo da je prostata glavni izvor prostaglandina, ali danas se zna da mogu biti stvoreni u gotovo svim tkivima. Utvrđeno je da, tijekom ortodontske terapije, prostaglandini nastaju izravno pomoću upalnih stanica ili neizravno pomoću citokina, a djeluju na povećanje broja i aktivaciju osteoklasta. Stimuliraju resorpciju kosti i korijena te smanjuju sintezu kolagena. Istraživanja na glodavcima pokazala su da nakon lokalnog ubrizgavanja prostaglandina dolazi do povećanja broja osteoklasta, a posljedično tome i stope pokreta zuba. Zbog toga, prostaglandini imaju važnu ulogu u stimulaciji diferencijacije osteoklasta (11, 15).

5. UTJECAJ LIJEKOVA NA ORTODONTSKI POMAK ZUBA

Određeni lijekovi i farmakološki pripravci, nakon apsorpcije, mogu se prenijeti putem krvi do potpornog aparata zuba. Oni mogu ući u interakciju s biološkim faktorima koji sudjeluju u koštanoj pregradnji za vrijeme ortodontske terapije i modificirati njen ishod. Kombinirani učinak jednog ili više modifikatora koštane pregradnje i mehaničke sile može biti aditivan, sinergistički ili inhibicijski. S obzirom da se u svakoj ortodontskoj praksi mogu naći pacijenti koji koriste vitamine, minerale, hormonske nadomjestke ili lijekove za prevenciju i liječenje različitih bolesti, od neizmjerne je važnosti utvrditi utjecaj tih spojeva na kratkoročni ili dugoročni rezultat terapije (15, 16).

5.1. Nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAID)

Nesteroidni protuupalni lijekovi su najčešće propisivani lijekovi za liječenje bolova, upale te povišene tjelesne temperature. Djelovanje im se temelji na inhibiciji sinteze prostaglandina blokadom COX enzima u ciklusu arahidonske kiseline, a za sad su poznata tri oblika tog enzima COX-1, COX-2 i COX-3. U skupinu najčešće korištenih NSAID lijekova ubrajaju se acetilsalicilna kiselina, diklofenak, ibuprofen i koksibi (15, 17). Kako u procesu ortodontskog pomaka zuba dolazi do upale, jasno je da će svaka primjena protuupalnih lijekova uzrokovati određenu interakciju na tom mjestu. Učinak NSAID lijekova također ovisi i o dozi te trajanju primjene samoga lijeka što se mora uzeti u obzir prije ili tijekom ortodontske terapije (11).

5.1.1. Acetilsalicilna kiselina

Acetilsalicilna kiselina jedan je od najupotrebljavanih lijekova koji ima protuupalno, analgetsko i antipiretsko djelovanje temeljeno na blokadi COX enzima koji su odgovorni za stvaranje PG-a iz arahidonske kiseline (17). Klinička istraživanja pokazala su da je ortodontski pomak zuba sporiji kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji acetilsalicilnom kiselinom. Uzrok tome

leži u inhibiciji sinteze PG-a koji u tom slučaju ne mogu utjecati na diferencijaciju prekursora stanica osteoklasta (15).

5.1.2. Diklofenak

Diklofenak je derivat feniloctene kiseline čije se djelovanje temelji na inhibiciji sinteze PG-a uzrokovano blokadom COX-1 i COX-2 enzima. Smatra se da smanjuje i koncentraciju slobodne arahidonske kiseline u leukocitima što u konačnici dovodi do smanjenja pokreta zuba za vrijeme ortodontske terapije (17). Doktor Felix de Carlos je u istraživanju na glodavcima primijenio 10 mg/kg diklofenak kalija i uočio značajno smanjenje pomaka zuba. Ortodontski pomak zuba potpuno je izostao prilikom primjene sile od 50 cN dok je pomak pri sili od 100 cN bio reduciran. Tijekom tog istraživanja zaključeno je da se pomak zuba kod upotrebe diklofenaka ipak može postići, ali uz upotrebu većih sila (17, 18).

5.1.3. Ibuprofen

Tijekom višegodišnjih neovisnih istraživanja utvrđeno je da ibuprofen ima utjecaj na pomak zuba slično kao i ostali lijekovi iz grupe NSAID-a. Mehanizam djelovanja također se temelji na inhibiciji sinteze PG-a zbog blokade COX enzima što rezultira produljenjem ortodontske terapije zbog smanjene diferencijacije i aktivacije osteoklasta. Utjecaj ibuprofena na ortodontski pomak zuba proučavan je na štakorima uz dozu od 30 mg/kg dva put na dan pri sili od 25 do 35 cN. Rezultat istraživanja pokazao je značajno smanjen pomak zuba (16, 17).

5.1.4. Koksibi

Koksibi su specifični COX-2 inhibitori posebno razvijeni za liječenje osteoartritisa, ali se primjenjuju i kao terapija boli drugog uzroka. Zbog odsustva blokade COX-1 enzima, smatralo se da lijekovi iz te skupine nemaju utjecaj na ortodontski pomak zuba. Međutim, novija istraživanja na štakorima dokazala su suprotno. Provedeno je istraživanje s parenteralnom primjenom Rofecoxiba u koncentraciji od 1 mg/kg uz primjenu sile od 50 cN i 100 cN. Ortodontski pomak zuba, isto kao kod diklofenaka, potpuno je izostao prilikom primjene sile od 50 cN dok je pomak pri sili od 100 cN bio reduciran. Uz to, utvrđeno je da postoje značajne razlike u načinu primjene lijeka. Peroralna primjena koksiba utječe na ortodontski pomak zuba samo kod visokih doza, za razliku od parenteralne primjene lijeka kod koje je izostanak pomaka moguć i kod niskih doza (15, 16).

5.2. Paracetamol (acetaminofen)

Analgetsko i antipiretsko djelovanje uz odsustvo protuupalnog glavne su karakteristike paracetamola. Za razliku od NSAID lijekova, paracetamol inhibira enzim COX-3 koji se nalazi isključivo u mozgu i leđnoj moždini. Zbog izostanka inhibicije enzima COX-1 i COX-2 paracetamol ne djeluje protuupalno te ne utječe na sintezu prostaglandina (15, 16). Utjecaj paracetamola na ortodontski pomak zuba proučavan je na kunićima s dnevnom primjenom 500 mg/kg lijeka uz ortodontsku silu od 100 cN. Rezultat istraživanja pokazao je da paracetamol nema utjecaj na mezijalni pomak kutnjaka. S obzirom na odsustvo sinergističkog djelovanja na pomak zuba, paracetamol se smatra lijekom izbora u kontroli boli izazvane ortodontskom terapijom (16).

5.3. Opioidni analgetici

Opioidni analgetici su vrlo učinkoviti lijekovi koji se koriste za suzbijanje jake akutne i kronične boli. Djelovanje se uspostavlja vezanjem lijeka na opioidne receptore koji se uglavnom nalaze u centralnom i perifernom živčanom sustavu. Provedenim istraživanjem utjecaja morfina i tramadola na štakorima ustanovljeno je da morfin u koncentraciji od 5 mg/kg u odnosu na tramadol u koncentraciji od 20 mg/kg pri istim uvjetima dovodi do smanjenja ortodontskog pomaka zuba dok tramadol nije utjecao na pomak zuba (16).

5.4. Vitamin D

Vitamin D ili kalciferol, steroidni je hormon koji zajedno s PTH i kalcitoninom regulira koncentraciju kalcijevih i fosfatnih iona u plazmi te potiče njihovu apsorpciju iz probavnog sustava. Godine 1988. Collins i Sinclair proveli su istraživanje o intraligamentarnoj primjeni vitamina D tijekom primjene ortodontskih sila gdje je utvrđen porast broja osteoklasta i povećana stopa pomaka zuba. Daljnjim istraživanjima je utvrđeno da primjena vitamina D na štakorima dovodi i do pojačanog stvaranja kosti te je 2004. godine Kawakami predložio lokalnu primjenu vitamina D nakon ortodontske terapije u svrhu ponovnog uspostavljanja čvrstoće alveolarne kosti nakon ortodontske terapije (11, 15, 16).

5.5. Fluoridi

Fluor je halogeni element koji utječe na metabolizam koštanog tkiva. Povećava koštanu masu i mineralnu gustoću te se zbog toga koristi u liječenju metaboličkih bolesti koštanog tkiva poput osteoporoze. Istraživanja na štakorima dovela su do zaključka da natrijev fluorid smanjuje ortodontski pomak zuba inhibirajući osteoklastičnu aktivnost i broj osteoklasta. Također i primjena

topikalnih preparata na bazi fluora za vrijeme ortodontske terapije može utjecati na pomak zuba (15, 19).

5.6. Kalcij

Kalcij je neophodan mineral u ljudskom tijelu koji osim što se nalazi u sastavu kosti i zuba isto tako sudjeluje u raznim fiziološkim procesima poput mišićne kontrakcije, provođenja živčanih impulsa, regulacije enzima i srčanih otkucaja. Za održavanje neophodne količine kalcija u organizmu brinu se hormoni štitnjače, doštitne žlijezde, spolni hormoni i vitamin D koji kontroliraju apsorpciju kalcija iz probavnog sustava i metabolizam kostiju. Kada se razina kalcija povisi iznad fiziološke razine, štitnjača otpušta kalcitonin te dolazi do snižavanja razine kalcija u krvnoj plazmi. Međutim, ako dođe do pada zadane razine kalcija, doštitne žlijezde otpuštaju PTH kako bi se održala ravnoteža kalcija (16). Istraživanja utjecaja kalcija na ortodontski pomak zuba pokazala su da kalcij ima utjecaj na povećanje broja osteoklasta i osteoblasta te da primjena kalcijeva glukonata omogućuje brži pomak zuba uz istovremeno smanjivanje resorpcije korijena (15, 20).

5.7. Hormoni

Hormoni su male kemijske tvari koje proizvode žlijezde s unutarnjim izlučivanjem, a imaju ulogu glasnika. Izlučuju se u krv te se putem krvotoka prenose po cijelom tijelu. Mogu utjecati na rad svih stanica ili su specijalizirani te djeluju samo na specifične stanice. Tijekom ortodontske terapije odvija se dinamičan proces u području PDL-a i alveolarne kosti koji zahtijeva koordinirane stanične aktivnosti između osteoblasta, osteocita i osteoklasta kako bi se održala ravnoteža mineraliziranog tkiva. Te aktivnosti reguliraju kemijski posrednici staničnog ili plazmatskog podrijetla, a uglavnom je riječ o hormonima (21).

5.7.1. Spolni hormoni

Estrogen se smatra najvažnijim hormonom koji utječe na metabolizam kosti kod žena. Koriste se kao kontracepcijsko sredstvo i nadomjesna terapija kod žena u menopauzi. Mehanizam djelovanja estrogena na koštani sustav temelji se na inhibiciji proizvodnje citokina koji djeluju na osteoklastičnu aktivnost. Pod njihovim utjecajem dolazi do smanjenja koštane resorpcije te povećanja koštane mase. Istraživanja su pokazala da estrogeni mogu utjecati na brzinu ortodontskog pomaka zuba što se posebno odnosi na žene koje duže vrijeme koriste oralne kontraceptive. Progesteron i estradiol su steroidni hormoni jajnika koji imaju značajnu ulogu u ženskoj reproduktivnoj funkciji te se također koriste kao oralni kontraceptivi. Studije su pokazale da dovoljno duga upotreba ovih kontraceptiva također utječe na smanjenje ortodontskog pomaka zuba. Androgeni također imaju utjecaj na pregradnju koštane mase, inhibiraju resorpciju kosti, moduliraju rast mišićnog sustava i mogu utjecati na rezultat ortodontske terapije također smanjujući pomak zuba (15).

5.7.2. Hormoni štitnjače

Štitna žlijezda izlučuje dva hormona, tiroksin i kalcitonin. Tiroksin (T4) je prohormon iz kojeg može nastati aktivan oblik trijodtironin (T3). Hormoni štitnjače utječu na apsorpciju kalcija, brzinu staničnog metabolizma, rast i razvoj, tjelesnu temperaturu i brzinu otkucaja srca. Kao lijekovi, hormoni štitnjače se primjenjuju u liječenju hipotireoze ili nakon tiroidektomije u nadomjesnoj terapiji. Egzogena primjena tiroksina dovodi do povećanog stvaranja osteoklasta i povećane resorpcije kosti što dovodi do ubrzanog pomaka zuba nakon primjene sile. Neka istraživanja su pokazala da kratkotrajna primjena niske doze tiroksina može smanjiti učestalost resorpcije korijena za vrijeme ortodontske terapije (15, 16).

5.7.3. Paratireoidni hormon (PTH)

Paratireoidni hormon (PTH) je polipeptidni hormon koji luče doštitne žlijezde, a glavna mu je zadaća povećanje koncentracije kalcija u krvi. U primarnom hiperparatireoidizmu prekomjerno lučenje hormona potiče resorpciju kosti, smanjuje bubrežnu filtraciju te povećava apsorpciju iz crijeva što dovodi do povećanja količine kalcija u krvi. Kod sekundarnog hiperparatireoidizma, povišena količina PTH nastaje zbog hipokalcemije. Kao posljedica mobilizacije kalcija iz kostiju, dolazi do demineralizacije i koštane resorpcije. Na taj način, povišenje razine PTH može utjecati na brži pomak zuba (16, 22).

5.8. Antiepileptici

Fenitoin je jedan od najčešćih lijekova koji se koriste u liječenju epilepsije. Uočene su višestruke nuspojave koje taj lijek izaziva. Primjerice, ako se koristi tijekom trudnoće, može doći do pojave fetalnog hidantoinskog sindroma koji je karakteriziran poremećajem rasta i razvoja, hipoplazijom falangi i kraniofacijalnim poremećajima. Nadalje, u usnoj šupljini potiče gingivalnu hiperplaziju zbog prekomjernog rasta kolagenih vlakana što otežava aplikaciju ortodontske naprave i održavanje oralne higijene. Na temelju istraživanja provedenih na štakorima, rezultati histološkog istraživanja su pokazali povećanu količinu fibroblasta te smanjenu količinu osteoklasta u PDL-u na strani kompresije što je dovelo do smanjenog pomaka zuba (15, 23).

5.9. Bisfosfonati

Posebnu skupinu farmakoloških pripravaka koji selektivno inhibiraju osteoklastičnu aktivnost čine bisfosfonati. S obzirom da inhibiraju resorpciju kosti, koriste se kao lijek za prevenciju i terapiju osteoporoze i osteopenije te u liječenju koštane boli izazvane određenim

vrstama tumora. Budući da bisfosfonati direktno djeluju na metabolizam kosti inhibirajući koštanu razgradnju, oni mogu utjecati na ishod ortodontske terapije zbog usporavanja pomaka zuba. U ortodonciji se predlaže primjena topikalnih bisfosfonata s ciljem stvaranja sidrišta. Na taj bi se način usporio mezijalni pomak zuba ili spriječio recidiv nakon ortodontske terapije (24).

5.10. Kortikosteroidi

Kortikosteroidi su steroidni hormoni koje proizvodi kora nadbubrežne žlijezde, a dijele se na glukokortikoide i mineralkortikoide. Glukokortikoidi su uključeni u metabolizam ugljikohidrata, masti i proteina te imaju važnu ulogu u upalnim i imunološkim procesima. Dovode do povećane sinteze lipokortina 1 i blokiranja fosfolipaze 2, inhibirane ekspresije citokina te inhibicije COX-2 enzima što dovodi do smanjenog oslobađanja PG-a. Glavni učinak kortikosteroida na koštano tkivo je povećanje broja osteoklasta što rezultira bržom resorpcijom kosti koja u ortodontskoj terapiji rezultira bržim pomakom zuba. Ashcraft i suradnici proveli su istraživanje na kunićima primjenom hidrokortizon acetata u dozi od 15mg/kg. Rezultati su pokazali da je pomak zuba s primjenom hidrokortizon acetata bio veći u odnosu na kontrolnu skupinu. Histološki je ubrzani pomak objašnjen bržom resorpcijom i smanjenjem stvaranja nove kosti. Također se smatra da primjena kortikosteroida rezultira smanjenjem diferencijacije osteoblasta iz osteoprogenitornih stanica te sinteze kolagena (25).

6. RASPRAVA

Ortodontska terapija praćena je nizom bioloških i kemijskih procesa koji su uključeni u koštanu pregradnju tijekom pomaka zuba. Tijekom ortodontskog pomaka zuba, remodelacija kosti je pod utjecajem bioloških medijatora koji aktiviraju i potiču na stvaranje stanica zaslužnih za koštanu pregradnju. Unatoč jedinstvenim teorijama pomaka zuba, primijećeno je da se zubi kreću različitim brzinama te da u pojedinim slučajevima dolazi do drukčijeg odgovora na ortodontsku terapiju. Otkriveno je da PG-i imaju važnu ulogu u procesu remodelacije kosti te su prepoznati kao potentni stimulatori osteoklasta. Određeni lijekovi ili kemijski preparati koje pacijenti koriste mogu biti jedan od razloga koji utječu na stvaranje PG-a. Istraživanja su pokazala da lijekovi skupine NSAID utječu na pomak zuba inhibirajući osteoklastičnu aktivnost. Riječ je lijekovima koje pacijenti najčešće uzimaju na svoju ruku, a dugotrajna primjena može rezultirati smanjenjem pomaka zuba zbog inhibicije COX enzima koji posljedično inhibiraju stvaranje PG-a (11,17). Doktor Felix de Carlos napravio je istraživanje utjecaja lijekova sa selektivnom i neselektivnom blokadom COX enzima na štakorima. Zaključio je kako se pomak zuba nakon primjene tih lijekova značajno smanjio te da selektivni COX-2 inhibitori nemaju prednost nad neselektivnim COX inhibitorima u svrhu sprječavanja interakcije lijeka na ortodontski pomak zuba (18). Zbog toga je važno usmjeriti pozornost na primjenu NSAID lijekova tijekom ortodontske terapije. Kako bi se izbjegla interakcija lijekova s biološkim medijatorima koji sudjeluju u pomaku zuba, preporuča se, ukoliko je potrebna primjena analgetika ili antipiretika, primjena paracetamola. Studije su pokazale da paracetamol nema utjecaj na ortodontski pomak zuba (11). Nadalje, primijećeno je da upotreba bisfosfonata inhibira i resorpciju alveolarne kosti te novija saznanja predlažu da bi se topikalna primjena bisfosfonata u ortodonciji mogla koristiti s ciljem stvaranja sidrišta te sprječavanja recidiva nakon ortodontske terapije (24).

Isto tako, utvrđeno je da određeni farmakološki pripravci stimuliraju resorpciju kosti i samim time ubrzavaju pomak zuba. Godine 1988. Collins i Sinclair primijetili su da intraligamentarna primjena vitamina D dovodi do povećanja broja osteoklasta i time do bržeg pomaka zuba tijekom terapije. Godine 2004. Kawakami je nakon primjene vitamina D primijetio povećano odlaganje minerala u alveolarnoj kosti te predložio lokalnu primjenu vitamina D kako bi došlo do pojačane remineralizacije alveolarne kosti nakon ortodontske terapije (15, 16). Također, primijećeno je kako

upotreba kortikosteroida povećava stopu pomaka zuba. Ashcraft i suradnici su primjenom hidrokortizona na kunićima primijetili 3 do 4 puta brži pomak zuba u odnosu na kontrolnu skupinu.

Brži pomak zuba histološki je temeljen na povećanoj resorpciji i smanjenom stvaranju nove kosti (25). Ove spoznaje pobudile su veliki interes s obzirom da se u današnje vrijeme očekuje što brža terapija.

S obzirom da se u novije vrijeme koriste kemijski analozi u razvoju novih lijekova, važno je proširiti znanje o kliničkom djelovanju novih farmakoloških pripravaka. Napretkom biomedicinskog područja omogućeno je bolje razumijevanje mehanizma pomaka zuba što potiče na razvoj novih i učinkovitijih metoda koje će rezultirati povećanjem efikasnosti terapije.

7. ZAKLJUČAK

Zahvaljujući brojnim istraživanjima i razvoju tehnologije, danas je poznato da ortodontski pomak zuba uključuje niz bioloških procesa koji se odvijaju tijekom primjene sile na zub. Kako bi nakon primjene sile na zub uopće došlo do resorpcije kosti u području pritiska i odlaganja nove kosti na mjestu tenzije, dolazi do upalne reakcije kontrolirane medijatorima upale, citokinima, neurotransmiterima i faktorima rasta. S obzirom na život modernog doba i dostupnost različitih kemijskih preparata, vrijednost opsežne anamneze postaje sve važnija. Tako zbog primjene nekih lijekova, vitamina i drugih kemijskih spojeva koje pacijenti mogu svakodnevno uzimati, može doći do interakcije te, u konačnici, utjecaja na ishod ortodontske terapije što uvelike može doprinijeti promjeni očekivanog tijeka terapije. Kako bi se rizik od neželjenog utjecaja kemijskih preparata i lijekova na ortodontsku terapiju sveo na minimum, neizmjerno je važno poznavati osnovne procese koji se zbivaju u potpornom sustavu zuba te načine na koje su ti procesi kontrolirani. Također je važno obratiti pozornost na analoge i nove lijekove koji se pojavljuju na tržištu zbog mogućih spomenutih interakcija.

8. LITERATURA

1. Špalj S i suautori. Ortodontski priručnik. Rijeka: Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci; 2012.

2. Proffit WR, Fields HW, Sarver DM. Ortodoncija, prijevod 4 izdanja. Zagreb; 2012.331-343.

3. Roberts-Harry D, Sandy J. Orthodontics. Part 11: orthodontic tooth movement. British dental journal. 2004 Apr;196(7):391-4.

4. Đudarić L, Zoričić Cvek S, Cvijanović O, Fužinac-Smojver A, Ćelić T, Martinović D. The basics of bone biology. Medicina Fluminensis: Medicina Fluminensis. 2014 Mar 3;50(1):21-38.

5. Wolf HF, Rateitschak-Plűss EM, Rateitschak KH. Parodontologija: Stomatološki atlas. 3. izd. Zagreb: Naklada Slap; 2004.

6. Reitan K. Effects of force magnitude and direction of tooth movement on different alveolar bone types. The Angle orthodontics. 1964 Oct;34(4):244-255.

7. Roberts WE, Goodwin JW, Heiner SR. Cellular response to orthodontic force. Dental Clinics of North America. 1981 Jan;25(1):3-17.

8. Krishnan V, Davidovitch ZE. Cellular, molecular, and tissue-level reactions to orthodontic force. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2006 Apr 1;129(4):469-e1.

9. Cochran GV, Pawluk RJ, Bassett CA. Stress generated electric potentials in the mandible and teeth. Archives of oral biology. 1967 Jul 1;12(7):917-IN25.

10. Schwarz AM. Tissue changes incidental to orthodontic tooth movement. International Journal of Orthodontia, Oral Surgery and Radiography. 1932 Apr 1;18(4):331-52.

11. Asiry MA. Biological aspects of orthodontic tooth movement: A review of literature. Saudi journal of biological sciences. 2018 Sep 1;25(6):1027-32.

12. Graber LW, Vanarsdall RL, Vig KW, Huang GJ. Orthodontics-E-Book: current principles and techniques. Elsevier Health Sciences. 2012.

13. Nayak BN, Galil KA, Wiltshire W, Lekic PC. Molecular biology of orthodontic tooth movement. J Dent Oral Health. 2013;1:101.

14. Valiathan A, Dhar S. Prostaglandins and enhanced orthodontic tooth movement: In search of the silver bullet. Current science. 2006 Feb 10:311-3.

15. Diravidamani K, Sivalingam SK, Agarwal V. Drugs influencing orthodontic tooth movement: An overall review. Journal of pharmacy & bioallied sciences. 2012 Aug;4(Suppl 2):S299.

16. Bartzela TN, Maltha JC. Medication effects on the rate of orthodontic tooth movement. InBiology of Orthodontic Tooth Movement 2016(pp. 133-159). Springer, Cham.

17. Swami DV, Swami DV. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on orthodontic tooth movement-review. IOSR Journal of Pharmacy (e)-ISSN. 2015:2250-3013.

18. de Carlos F, Cobo J, Díaz-Esnal B, Arguelles J, Vijande M, Costales M. Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2006 Mar 1;129(3):402-6.

19. Karadeniz EI, Gonzales C, Elekdag-Turk S, Isci D, Sahin-Saglam AM, Alkis H, Turk T, Darendeliler M. The effect of fluoride on orthodontic tooth movement in humans. A two-and three-dimensional evaluation. Australian orthodontic journal. 2011 Nov;27(2):94.

20. Seifi M, Hamedi R, Khavandegar Z. The effect of thyroid hormone, prostaglandin E2, and calcium gluconate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Journal of Dentistry. 2015 Mar;16(1 Suppl):35.

21. Jindal S, Khera A, Raghav P, Jain A, Popli G, Gupta N. Role of Hormones in Orthodontics: A Review.

22. Gianelly AA, Schnur RM. The use of parathyroid hormone to assist orthodontic tooth movement. American journal of orthodontics. 1969 Mar 1;55(3):305.

23. Karsten JO, Hellsing E. Effect of phenytoin on periodontal tissues exposed to orthodontic force–an experimental study in rats. British journal of orthodontics. 1997 Aug;24(3):209-15.

24. Krishnan S, Saravana Pandian AK. Effect of bisphosphonates on orthodontic tooth movement—an update. Journal of clinical and diagnostic research: JCDR. 2015 Apr;9(4):ZE01.

25. Knop LA, Shintcovsk RL, Retamoso LB, Grégio AM, Tanaka O. The action of corticosteroids on orthodontic tooth movement: a literature review. Dental Press Journal of Orthodontics. 2012 Dec;17(6):20e1-5.

9. ŽIVOTOPIS

Filip Keček rođen je 30. travnja 1994. u Varaždinu gdje 2009. godine završava V. osnovnu školu Varaždin. Godine 2013. završava prirodoslovno-matematički smjer Prve gimnazije Varaždin nakon čega upisuje studij dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.