

Шашиќ М.

## ПРОМЕНИ НА ГОЛЕМИНАТА НА ОДДЕЛНИ ДЕЛОВИ НА КРАНИОФАЦИЈАЛНИОТ СИСТЕМ ПОД ДЕЈСТВО НА АНТИЕПИЛЕПТИЦИ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ-Белград, СР Југославија, Клиника за ортопедија на вилиците

*Целта на испитувањето е во експериментални услови врз А/Ј ѓлувци да се испита влијанието на дифенилхидантхионот и натриумвалпроатот врз поспиналниот саѓијален и трансферзален развој на черепот и горната вилица.*

*Испитувањето е извршено врз 46 А/Ј ѓлувци, од обата пола, со возраст од 21 ден, со просечна телесна маса од  $6,37 \pm 1,5$  грама. Животните секојдневно, интраперитонеално, во траење од 60 дена, примаа по 60 mg/kg дифенилхидантхион, односно по 360 mg/kg натриумвалпроат.*

*По испитувањето на меките ткива од черепот, на черепот беше измерена должината и ширината на черепот, а на горната вилица - предната и задната ширина и висината на лакот.*

*Добиените резултати покажаа дека и дифенилхидантхионот и натриумвалпроатот статистички значително ( $p < 0,005$ ) влијаат врз намалувањето на развојот на сите испитувани димензии, како на черепот така и на горната вилица во однос на контролната група животни. Должината на черепот, ширината на черепот, предната ширина, задната ширина и висината на лакот на максилата статистички значително повеќе ( $p < 0,001$ ) заостануваат во групата животни изложени на дејството на дифенилхидантхионот во однос на животните изложени на дејството на натриумвалпроатот.*

Клучни зборови: дифенилхидантхион; натриумвалпроат; експериментални животни; развој на черепот; развој на максилата

Денес со сигурност може да се каже дека примарно место во настанувањето на различ-

ните аномалии на краниофацијалниот систем му припаѓа на наследството. Меѓутоа, настанувањето на извесен број аномалии на овој систем многу зависи од дејството на цела низа други етиолошки фактори. Употребата на различни лекови, исто така, може да влијае врз појавата на аномалии на краниофацијалниот систем.

Во ризичната група лекови кои можат да имаат влијание врз етиологијата на краниофацијалните аномалии се вбројуваат и антиепилептиците. Дифенилхидантхионот и натриумвалпроатот се уште се сметаат за најефикасни антиепилептици, како за лекување на деца така и на возрасни. За жал, и покрај долготрајната примена на овие лекови и добрите терапевски резултати во лекувањето на епилепсиите, за сите нивни несакани дејства се уште недоволно се знае.

Akhtar и Millac (1), Davis (9), Elshove (14), Friis (15) и Janz (20) наоѓаат присуство на значително поголем процент на различни конгенитални аномалии на краниофацијалната регија кај децата чии мајки во текот на гравидитетот примале дифенилхидантхион. Според наодите на извесен број автори (5,6-8,10,13,17,19,21), натриумвалпроатот, исто така, значително го растројува нормалниот пренатален развој на краниофацијалниот систем.

За влијанието на овие антиепилептици врз постнаталниот развој на краниофацијалната регија има многу малку податоци. Така, Graber (16), при долготрајана примена на дифенилхидантхионот кај децата, наоѓа поголем број различни ортодонтски аномалии. Овој автор го остава нерешено прашањето: што е етиолошкиот фактор на овие аномалии - епилепсијата или антиепилептичката терапија. Некои автори (24, 26) истакнуваат дека дифенилхидантхионот и натриумвалпроатот имаат влијание врз промените во пародонталните ткива на возрасните лица. Дифенилхидантхионот, според нив, предизвикува хиперплазија на гингивата, што може да доведе до забавено никнување на заби-

те и индиректно може да предизвика настанување на ортодонтски аномалии. За натриумвалпроатот е регистрирано дека кај возрастните доведува до зголемување на вредноста за плакот и за гингивалниот индекс, до блага хиперплазија на гингивата и до значителна губење на коскениот ткиво.

Врз основа на сите литературни податоци се забележува дека влијанието на антиепилептиците врз постнаталниот развој на краниофацијалниот систем недоволно се знае. Бидејќи обата антиепилептика значително го растројуваат пренаталниот развој на краниофацијалниот систем, а е докажано дека по долготрајна примена кај возрастните доведуваат до значително оштетување на одделни ткива на ортофацијалната регија, оправдано е сомневањето дека овие епилептици можат штетно да дејствуваат и врз раниот постнатален развој на краниофацијалната регија кај децата.

Затоа, целта на овој труд е, во експериментални услови, да се испита влијанието на дифенилхидантониот и натриумвалпроатот врз постнаталниот развој на черепот и на горната вилица во сагитален и трансверзален правец.

## Материјал и метод

Како експериментален модел во ова истражување се користени А/Ј лабораториски глвци високо генетски издиференцирани. Во експериментот беа вклучени вкупно 92 А/Ј глвци, од обата пола, со возраст од 21 ден и со просечна телесна маса од  $6,37 \pm 1,5$  грама. Сите животни во почетокот на експериментот на беа поделени, според полот, на две групи. Во двете добиени групи, по методот на случаен избор, беше извршена поделба на 8 групи со по 12 животни во секоја група.

Две групи животни добиваа секојдневно интраперитонеално по 60 mg дифенилхидан-

тонион на mg телесна маса; две групи интраперитонеално секојдневно добиваа по 360 mg натриумвалпроат на mg телесна маса. Четири контролни групи животни, во еквивалентни количества на испитуваните лекови, секојдневно, интраперитонеално примаа физиолошки раствор. На шеесеттиот ден од почетокот на давањето антиепилептици и физиолошки раствор, на секое животно му беше измерена телесната маса (ТТ) и телесната должина (ТД), а потоа животните беа жртвувани со декапитација. За анализа беше издвоена главата на секое животно, која беше фиксирана во 4%-тен пуферизиран формалин. На скелетот на черепот беше извршено мерење на: должината на черепот (ДЧе) од фронтоназалната сутура до најголемото испупчување на окципиталната коска и ширината на черепот (ШЧе) - растојание помеѓу најшироките делови на париеталните коски. На горната вилица беше мерена предната ширина (ПШ) - растојание помеѓу мезијалните дупчиња на фисурите на првите молари, а потоа задната ширина (ЗШ) - растојание помеѓу дисталните дупчиња на фисурите на трите молари, како и висина на лакот (ВЛ) - растојание од мезијалните фисури на првите молари до сечилниот раб на инцизивите.

Сите овие резултати се обработени според соодветен статистички метод ( $\bar{X}$ ; SD<sub>2</sub>; SD; CV; t-тест;  $\chi^2$ -тест; Fischer-ов тест на вистинската веројатност).

## Резултати

Во табелата 1 се прикажани резултатите од влијанието на дифенилхидантониот и натриумвалпроатот врз постнаталниот развој на сагиталната димензија на черепот, од кои се гледа дека обата антиепилептика статистички значително го растројуваат нормалниот развој на черепот во должина ( $9,9 \pm 0,13$  mm;  $11,2 \pm 0,32$  mm;  $p < 0,05$ ).

ТАБЕЛА 1. СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ НА ДОЛЖИНАТА НА ЧЕРЕПОТ (ДЧе) ВО ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ

Група	N	X	SD	CV(%)	Отстапување во %	
					ТТ	ДЛ <sub>0</sub>
					X±SD	X±SD
К	24	13,60	0,52	3,8	10,00±0,00	10,00±0,00
Д	24	9,90	0,13	1,30	74,40±3,50	73,00±0,90
НВ	24	11,20	0,32	2,80	82,90±3,90	82,30±2,30

Статистичка значајност	Д	t = 0,918	ДФ = 22	P < 0,05
	НВ	t = 0,425	ДФ = 22	P < 0,05

Во табелата 2 е прикажано влијанието на испитуваните антиепилептици врз трансверзалниот развој на черепот. Како што се гледа,

ширината на черепот значително повеќе заостанува кај групата животни изложени на дејството на дифенилхидансионот ( $p < 0,05$ ).

ТАБЕЛА 2. СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ НА ШИРИНАТА НА ЧЕРЕПОТ (ШЧ) ВО ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ

Група	N	X	SD	CV(%)	Отстапување во %	
					ТТ	ШЛ <sub>0</sub>
					X±SD	X±SD
К	24	14,10	0,42	3,00	10,000,00	10,00±0,00
Д	24	10,4	0,27	2,60	74,40±3,50	73,80±1,90
НВ	24	12,30	0,23	1,90	82,90±3,90	87,20±1,60
Статистичка значајност		Д НВ	t = 0,705 t = 2,393	ДФ = 22 ДФ = 22	P < 0,05 P < 0,05	

ТАБЕЛА 3. СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ НА МАКСИЛАРНАТА ПРЕДНА ШИРИНА (ПШ) ВО ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ

Група	N	X	SD	CV(%)	Отстапување во %	
					ТТ	ПШ
					X±SD	X±SD
К	24	5,19	0,15	2,80	10,000,00	10,00±0,00
Д	24	3,15	0,13	4,10	74,40±3,50	60,70±2,60
НВ	24	3,68	0,20	5,40	82,90±3,90	70,90±3,80
Статистичка значајност		Д НВ	t = 7,731 t = 5,344	ДФ = 22 ДФ = 22	P < 0,05 P < 0,05	

ТАБЕЛА 4. СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ НА МАКСИЛАРНАТА ЗАДНА ШИРИНА (ЗШ) ВО ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ

Група	N	X	SD	CV(%)	Отстапување во %	
					ТТ	ЗШ
					X±SD	X±SD
К	24	5,52	0,18	3,20	10,000,00	10,00±0,00
Д	24	3,45	0,17	4,00	74,40±3,50	62,50±2,50
НВ	24	3,98	0,20	5,00	82,90±3,90	72,10±3,50
Статистичка значајност		Д НВ	t = 6,538 t = 4,909	ДФ = 22 ДФ = 22	P < 0,05 P < 0,05	

Во табелите 3, 4, 5 се прикажани резултатите од влијанието на дифенилхидансионот и на триумвалпроатот врз развојот на горната вилица кај испитуваните животни. Сите испитувани

димензии на горната вилица кај А/Ј глумци (ПШ, ЗШ, ВЛ) статистички значително повеќе заостануваат во групата животни изложени на дејството на дифенилхидансионот ( $p < 0,001$ ).

ТАБЕЛА 5. СРЕДНИ ВРЕДНОСТИ НА МАКСИЛАРНАТА ВИСИНА НА НА ЛАКОТ (ВЛ) ВО ИСПИТУВАНИТЕ ГРУПИ

Група	N	X	SD	CV(%)	Отстапување во %	
					ТТ	ШЛ <sub>0</sub>
					X±SD	X±SD
К	24	8,54	0,23	2,60	10,00±0,00	10,00±0,00
Д	24	5,32	0,37	6,90	74,40±3,50	62,20±3,40
НВ	24	6,40	0,23	3,50	82,90±3,90	74,90±2,70

Статистичка значајност	Д	t = 5,809	ДФ = 22	P < 0,05
	НВ	t = 3,636	ДФ = 22	P < 0,05

## Дискусија

Врз основа на досегашните сознанија за влијанието на антиепилептиците врз настанувањето аномалии на орофацијалната регија недвосмислено е докажано дека и дифенилхидантониот и натриумвалпроатот доведуваат до различни типови конгенитални расцепи на оваа регија (2, 5-7, 9-11, 13, 17, 21).

За дифенилхидантониот е докажано дека во постнаталниот период на растеж и развој кај децата предизвикува појава на хиперплазија на гингивата (3, 12, 18), поголема зачестеност на забниот кариес (4), забавено никнување на забите (24), поголема вредност на плакот и на гингивалниот индекс, како и поголема ресорпција на алвеоларното коскено ткиво (926). Овој антиепилептик, исто така, предизвикува и појава на остеомалација (28), како и растројство на метаболизмот на витаминот D и калциумот (13).

Што се однесува до влијанието на натриумвалпроатот врз појавата на патолошки состојби во орофацијалната регија во постнаталниот период од развојот на децата, регистрирани се само различни промени и заболувања на пародонталните ткива (13, 25, 26).

Во достапната литература не се пронајдени податоци ниту за еден од испитуваните антиепилептици, за нивното влијание врз постнаталниот развој на одделни делови на скелетот - како на неврокраниумот така и на висцерокраниумот.

Резултатите од ова истражување покажаа дека растежот на неврокраниумот се намалува со примената на антиепилептици. Должината и ширината на черепот на испитуваните животни, рано постнатално изложени на дејството на дифенилхидантониот и натриумвалпроатот, се значително намалени.

Споредувањето на вредностите на процентуалното намалување на черепот помеѓу двете

експериментални групи животни покажа дека дифенилхидантониот доведува до поголемо заостанување во развојот на должината на черепот за 9,3%, а на ширината на черепот - за 13,4% во однос на натриумвалпроатот. Овие разлики во вредноста се статистички значителни ( $p < 0,005$ ). Добиените резултати недвосмислено укажуваат дека испитуваните антиепилептици директно или индиректно го растројуваат растежот на неврокраниумот, при што поголеми оштетувања предизвикува дифенилхидантониот. Испитувањето и споредувањето на смалувањето на растежот на черепот и на смалувањето на општиот телесен растеж и развој покажаа дека смалувањето на черепот е пропорционално на смалувањето на општиот телесен растеж и развој.

Добиените резултати за пропорционалното смалување на телесната маса и телесната должина во групата животни што примале дифенилхидантонион, при согласно смалување на ДЧе и ШЧе, наведуваат на размислување за можното дејство на овој антиепилептик врз растројството на ендокрината функција на хипофизата. Од литературата (23) е познат фактот дека растроената функција на хипофизата пред пубертетот директно или индиректно, преку други ендокрини жлезди, влијае врз пропорционалното смалување на телото. На овој план би требало да се извршат дополнителни испитувања.

Врз смалувањето на испитуваните димензии на черепот кај животните што примале натриумвалпроат можеби влијаело и смалувањето на растежот на мозокот во постнаталниот период. Sherard (27) нашол значителна и рана појава на заостанување во растежот на мозокот кај децата на возраст од 2 до 17 години кои примале натриумвалпроат.

Кај животните кои во постнаталниот период примале дифенилхидантонион или натриумвалпроат е установено дека максиларните димензии на ПШ, ЗШ и ВЛ статистички значително заостануваат во растежот како во однос на контролната група така и во однос на опш-

тиот телесен растеж и развој. Овие резултати укажуваат дека, покрај влијанието врз општиот развој, дифенилхидантониот и натрумвалпроатот влијаат селективно и врз смалувањето на растежот на одделни делови од орофацијалниот систем. При споредувањето на добиените резултати за димензиите на ПШ, ЗШ и ВЛ на горната вилица меѓу експерименталните групи животни беше забележано дека сите испитувани димензии статистички значително повеќе заостануваат при примената на дифенилхидантониот. Затоа може со сигурност да се каже дека дејството на дифенилхидантониот е попотогено во однос на дејството на натриумвалпроатот кога е во прашање постнаталниот растеж на горната вилица.

Смалувањето на испитуваните максиларни димензии, веројатно, настанало како последица од дејството на дифенилхидантониот и натриумвалпроатот, директно или индиректно, врз растројувањето на растежот на оваа вилица. До намалување на трансверзалните димензии на максилата можело да дојде поради растројство на развојот на различни структури. Една од можностите е растројството на растежот на палатиналната сутура и/или на сагиталните сутури на главата. Исто така е можно применетите антиепилептици да ги растроиле процесите на ресорпција и апозиција на коските откај надворешната и внатрешната страна на алвеоларното продолжение на максилата. Намалениот трансверзален растеж на кранијалната база, смалувањето на растежот на соседните коски со кои максилата е поврзана директно или индиректно, како и смалувањето на растежот на нивните сутури, исто така може да биде причина за трансверзалното смалување на растежот на горната вилица. Намалувањето на сагиталната димензија на максилата е веројатно последица од целокупното смалување на сагиталниот растеж на главата, од намалениот растеж на краниофацијалните сутури на туберите на максилата.

Врз основа на истражувањето може да се каже дека, најверојатно, до смалување на развојот на максилата дошло поради истовременото дејство на испитуваните антиепилептици врз повеќе елементи на растежот и развојот. Нивното збирно дејство се појавило во различното заостанување во развојот на одделни делови на максилата. Сепак, останува отворено прашањето дали испитуваните антиепилептици ги растројуваат сите елементи на растежот или само одделни, кои и во колкав степен, што би требало дополнително да се испита.

Имајќи ги предвид сите добиени резултати, тешко би било да му се даде предимство на едниот од испитуваните антиепилептици. Меѓутоа, мора да се истакне дека, во однос на промените врзани за развојот на краниофацијалниот систем, помалку штетни последици про-

јавил натриумвалпроатот. Сигурно е дека добиените резултати на експериментален модел не можат целосно да се пренесат на хуманата популација, но тие, сепак, укажуваат на правецот на несаканите дејства на дифенилхидантониот и натрумвалпроатот во текот на постнаталниот развој на краниофацијалната регија, и можат да бидат од полза при разгледувањето на мерките што треба да се преземат за да се намали нивното дејство врз развојот на оваа регија.

Во заклучокот би можело да се наброи дека:

- секојдневното излагање на А/Ј глувци, на возраст од 21 ден, во траење од 60 дена, на дејството на дифенилхидантониот во доза од 60 mg/kg влијае врз смалувањето на должината и ширината на черепот;
- секојдневното излагање на А/Ј глувци, на возраст од 21 ден, во траење од 60 дена, на дејството на натриумвалпроатот во доза од 360 mg/kg влијае врз смалувањето на должината и ширината на черепот;
- кај А/Ј глувци, во раниот постнатален период од развојот изложени на дејството на 60 mg/kg дифенилхидантониот, во траење од 60 дена, доаѓа до смалување на предната ширина на максилата за 13,7%, на задната ширина на максилата - за 11,9% и на висината на лакот - за 12,2%;
- кај А/Ј глувци, во раниот постнатален период на натриумвалпроат, во траење од 60 дена, доаѓа до смалување на предната ширина на максилата за 12%, на задната ширина на максилата - за 10,8% и на висината на лакот - за 8%.

## DIMENSIONAL ALTERATIONS OF CERTAIN PARTS OF CRANIOFACIAL SYSTEM UNDER THE EFFECT OF ANTIEPILEPTICS

Šašić M.

### Summary

The aim of this investigation was to examine the experimentally induced effect of difenilhydantoin and natrium valproate on postnatal sagittal and transversal development of the skull and upper jaw in A/J rats.

The investigation was performed on 46 A/J rats, both sexes and mean body weight of 6,37±1,5 g. The animals were submitted on daily doses of 60 mg/kg difenilhidantoin and 360 mg/kg natrium valproat, respectively.

After removal of soft tissues from the skull, its length and width were measured, while on the upper jaw frontal and back width and height of the arch were measured.

Our results revealed that both, difenilhidantoin and natrium valproate, have statistically significant effects ( $p < 0,005$ ) and cause all dimensions reduction of the skull as well as those of the upper jaw, compared to the control group of animals. Skull length, skull width, maxillary frontal width, back width and arch height are in statistically significant growth retardation ( $p < 0,001$ ) in the group submitted on the effects of difenilhidantoin compared to those given natrium valproate.

Key words: difenilhidantoin; natrium valproate; experimental animals skull development; maxillary development

## Литература

1. AKHTAR H, MILLAC P. Epilepsy and pregnancy: A study of 188 pregnancies in 92 patients. *Br J Clin Prac* 1967; 41(8): 862-4.
2. ANDERMANN E. Teratogenic effects of anticonvulsant medication. In: ROBB P. *Epilepsy update causes and treatment*. Year Book Medical, Chicago, 1980. pp 275-7.
3. BOBCKOCK JR. Incidence of gingival hyperplasia with Dilantin Therapy in a hospital population. *J Am Dent Assoc* 1965; 103(2).
4. BENVENISTE K, BITAR M. Effects of phenytoin on cultured human gingival fibroblasts. In: HASSELL T, JOHNSTON MC, DUDLEY KH. *Phenytoin induced teratology and gingival pathology*. Raven Press, New York, pp199-213.
5. BETHENOD M, FREDERICH A. Les enfants des antiepileptiques. *Pediatric* 1975; 30: 227-48.
6. BRUNI J, WILLMORE LJ. Epilepsy and pregnancy. *Can J Neurol Sci* 1979; 3: 345-9.
7. BOSSI D. Fetal effects of anticonvulsants. In: MORELLI PL, PIPPENGER CE, PENRY J. *Antiepileptic drug therapy in pediatrics*. Raven Press, New York, 1983, pp37-64.
8. CHRISTIANSEN C, RODBRO P, LUND M. Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effects of vitamin D: Controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1977; (4): 695-701.
9. DAVIS RE et al. Congenital malformations and anticonvulsant drugs. *Lancet* 1973; (1): 492-3.
10. DIETRICH E, STEVELING A, LUCAS A et al. Congenital anomalies in children of epileptic mothers and fathers. *Neuropediatrics* 1980; 11: 274-83.
11. DILIBERTI JH, FARNDON PA, DENNIS NR, CURRY CRJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genetics* 1964; 19: 473-81.
12. ĐAJIĆ D, ĐUKANOVIĆ D, ZELIĆ O, URSU I. *Parodontopatije*. Naučna knjiga, Beograd, 1980.
13. EEG OLOFSEN O, LUNDSTROM A, HAMP SE. Oral state of children with sodium valproate. *Scand J Dent Res* 1983; 32: 16-24.
14. ELSHOVE J. Cleft palate in the offspring of female mice treated with phenytoin. *Lancet* 1969; 2: 1074.
15. FRIIS ML, HAUGE M. Congenital heart defects in live-borne children of epileptic parents. *Arch Neurol* 1985; 42: 374-6.
16. GRABER TM. *Orthodontics: Principles and practice*. Philadelphia, London, Toronto, 1972.
17. GOUJARD J, HUEL G, RUMEAU ROUCETTE C. *Antiepileptiques*
18. HASSEL TM. Epilepsy and the oral manifestations of phenytoin therapy (vol 9). In: MOYERS HM (ed). *Monographs in oral science*. S. Karger, Basel, 1981.
19. HILES MAN VK, TERAMO K, GANSTROM ML. Fetal head growth retardation associated with maternal antiepileptic drugs. *Lancet* 1974; (2): 165-7.
20. JANZ D, FICHS U. Sind antiepileptisch Medikamente während der Schwangerschaft schädlich. *Dtsch Med Wschr* 1964; 89: 241-3.
21. JANZ D. On major malformations and minor anomalies in the offspring of parents with epilepsy: Review on the literature. In: RICHENS A et al. *Epilepsy, pregnancy and the child*. Raven Press, New York, 1982, pp211-22.
22. MARKESTAD TMD et al. Anticonvulsant drug therapy in human pregnancy: Effects on serum concentrations of vitamin D metabolites in maternal and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1984.
23. MARKOVIĆ M. *Biološka priroda ortodonticije*. Ortodontska sekcija SLD, Beograd, 1976.
24. MARKOVIĆ M. *Urođeni rascepi lica, usana i nepca*. Ortodontska sekcija SLD, Beograd, 1980.

25. MELMON KL, MORRELLI HF. Clinical Pharmacology basic principles in therapeutics (2nd ed). McMillan Publishing Co, New York, 1978.
26. SEYMOUR RA, SMIDTH DG, TURNBULL DN. The effects of phenytoin and sodium valproate on the periodontal health of adult epileptic patients. J Clin Periodontol 1985; 12: 413-9.
27. SCHERARD ES, STEIMAN GS, COURI D. Treatment of childhood epilepsy with valproic acid: Results of the first 100 patients in six-months trial. Neurology 1980; 30: 31-5.
28. TJELLESEN L, HUMMER L, CHRISTIANSEN C, RODBOR P. Different metabolism of vitamin D2 and vitamin D3 in epileptic patients treated with phenobarbitone/phenytoin. J Elin Endocrin Metabol 1985; (submitted for publication).

