

Izdavačka delatnost
Društva lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva
Novi Sad, Vase Stajića 9

STOMATOLOŠKI INFORMATOR

ČASOPIS STOMATOLOŠKE SEKCIJE
DRUŠTVA LEKARA VOJVODINE
SRPSKOG LEKARSKOG DRUŠTVA

Glavni i odgovorni urednik:
Prof. dr LJILJANA STRAJNIĆ

Pomoćnici urednika:
Prim. dr sc. stom. RADOJKA DELIĆ
Prim. dr BRANISLAV KARDAŠEVIĆ
Dr IVAN KARDAŠEVIĆ
Dr TIJANA DELIĆ

Tehnički sekretar: Vesna Šaranović

Lektor za srpski jezik: Biljana Batić
Lektor za engleski jezik: *New Visions School* Novi Sad

Izrada UDK i deskriptora: Biblioteka Medicinskog fakulteta, Novi Sad
Dizajn: Branislav Radošević
Štampa: »Maxima«, Petrovaradin
Tiraž: 600 primeraka

POČASNI REDAKCIJSKI ODBOR

Prof. dr Dragan Beloica, Beograd
Prim. dr Dušan Blagojević, Novi Sad
Prof. dr Milena Protić, Novi Sad
Prof. dr Miloš Teodosijević, Beograd

REDAKCIJSKI ODBOR

G. Christian Berger, Kempten
Prof. dr Dorin Bratu, Timișoara
Doc. dr Zoran Lazić, Beograd
Prof. dr Asen Džolev, Pančevo
Prof. dr Milanko Đurić, Novi Sad
Prof. dr Mirjana Ivanović, Beograd
Prof. dr Branislav Karadžić, Beograd
Prof. dr Ljiljana Kesić, Niš
Prof. dr Aleksandar Kiralj, Novi Sad
Prof. dr Irina Luckaja, Belorusija
Prof. dr Ivica Stančić, Beograd
Prof. dr Katalin Nađ, Segedin
Prof. dr Rade Živković, Beograd
Dr Peđa Pavlović, London
Prof. dr Srećko Selaković, Novi Sad
Dr Radmila Notaroš, Zrenjanin
Prof. dr Ljubomir Todorović, Beograd
Dr Dušan Vasiljević, Friedeburg
Prof. dr Obrad Zelić, Beograd
Dr Snežana Peševska, Makedonija
Dr Jasmina Tušek, Novi Sad

STOMATOLOŠKI INFORMATOR izlazi najmanje dva puta godišnje, u tiražu od 600 primeraka i dostavlja se svakom članu Stomatološke sekcije uz plaćenu članarinu za tekuću godinu.

Pretplata za pojedince iznosi **600,00** dinara, odnosno za ustanove **1.200,00** dinara. Za inostranstvo cena je 40€. Uplate se vrše na račun broj 340-1861-70, s naznakom »Pretplata za Stomatološki informator«.

Rukopisi se dostavljaju uredniku časopisa "Stomatološki informator"
na adresu: Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva,
21101 Novi Sad, Vase Stajića 9, P. fah 16
E-mail: dlv@neobee.net
Web site: www.dlvsId.org.rs

STOMATOLOŠKI INFORMATOR

Novi Sad

2017; XII (39): 1-36.

SADRŽAJ

ORIGINALNI NAUČNI RADOVI

Irina O. Pohodenko-Chudakova PROGNOZA NASTANKA KOMPLIKACIJA USLED DENTALNE IMPLANTACIJE.....	5-12
Vesna Mijatović, Isidora Samojlik, Stojan Petković, Srdana Krstonošić, Momir Antolović i Milan Alimpić INTERAKCIJE METADONA S DRUGIM ISTOVREMENO PRIMENJENIM LEKOVIMA KOD OPIJATNIH ZAVISNIKA NA SUPSTITUCIONOJ TERAPIJI METADONOM.....	13-17
Branko Svilengaćin i Sanja Vujkov KORELACIJA IZMEĐU BODY MASS INDEXA, TELESNE MASE I VISINE I VREMENA NIKANJA PRVIH STALNIH MOLARA I INCIZIVA KOD DECE U SRBIJI.....	18-24
Novak Vukoje SUBMUKOZNE KONHOPLASTIKE U TRETMANU HRONIČNO ZAPUŠENOG NOSA.....	25-31
PRIKAZI KNJIGA.....	31

DENTISTRY REVIEW

Novi Sad

2017; XII (39): 1-36.

CONTENTS

ORIGINAL STUDIES

<i>Irina O. Pohodenko-Chudakova</i> PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF DENTAL IMPLANTATION COMPLICATIONS	5-12
<i>Vesna Mijatović, Isidora Samojlik, Stojan Petković, Srđana Krstonošić, Momir Antolović and Milan Alimpić</i> INTERACTIONS OF METHADONE AND OTHER CONCOMITANTLY USED DRUGS IN OPIATE ADDICTS ON METHADONE MAINTENANCE TREATMENT.....	13-17
<i>Branko Svilengaćin i Sanja Vujkov</i> CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX, BODY WEIGHT AND BODY HEIGHT AND TIME OF ERUPTION OF FIRST PERMANENT MOLARS AND INCISORS IN CHILDREN IN SERBIA.....	18-24
<i>Novak Vukoje</i> SUBMUCOSAL TURBINOPLASTY IN TREATMENT OF CHRONIC NASAL OBSTRUCTION.....	25-31
BOOK REVIEWS	31

ORIGINALNI RADOVI
ORIGINAL STUDIES

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus
Belarusian Collaborating Center of European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgeons (EACMFS)

PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF DENTAL IMPLANTATION COMPLICATIONS*PROGNOZA NASTANKA KOMPLIKACIJA USLED DENTALNE IMPLANTACIJE***Irina O. POHODENKO-CHUDAKOVA**

Summary – The application of implants in stomatology, maxillofacial surgery and other branches of medicine allows restoring the lost functions, to return the most complete social adaptation to the patients, successfully solves the issues of perception of the image of the patient in society. The manuscript consists of the following parts: classification of complications of dental implantation; classification of prognostication of dental implantation methods; radiological methods (ultrasound examination); prediction using biochemical indices of blood; prognostication by biochemical indices of oral fluid; prognostication by biophysical indicators oral fluid.

Key words: Dental Implantation; Prognosis; Intraoperative Complications; Postoperative Complications; Radiography; Ultrasonography; Indexes; Blood; Saliva

Introduction

Implantology is a medical science connecting in a single whole the specialties of surgery, orthopedics, biology, materials science and studying the restoration of various organs and systems of the human body. The application of implants in stomatology, maxillofacial surgery and other branches of medicine allows restoring the lost functions, to return the most complete social adaptation to the patients, successfully solves the issues of perception of the image of the patient in society [1].

The first references of dental implantation refer to the beginning of our era. During excavations in Honduras in 1931, they found a fragment of mandible dating 600 years BC. Pieces of tortoise-shell in the form of teeth were inserted in the jaw instead of three lost lower incisors and their alveoli in during the person life («implanted») [2].

In 1891, for the first time in Russia N. Znamenskiy presented the report about the implantation of a tooth made of porcelain [3].

Last decades the method of dental implantation became one of types of specialized care providing by oral and maxillofacial surgeons, dental surgeons and dental orthopedists. A. A. Kulakov, F. F. Losev, R. Sh. Gvetadze (2006) provide detailed information about the history of dental implantation during the last decades [4].

Fundamental works in the development and formation of a new scientific field are manuscripts of M. Z. Mirgazizov (1993), P. Branemark (1993) [5, 6].

This method allows avoiding the preparation of the neighboring teeth, provides an equal distribution of occlusal load and provides the best functional and aesthetic result.

The structure and composition of implants are constantly being improved and updated [7]. In addition, for each of these the most important is the stability of the osseointegration process [8]. Even if technically correct operation and adequate prosthetics such factors as the development of postoperative inflammatory process occurring in the pathological type, anatomical and physiological peculiarities of organs and tissues of the maxillofacial region in general and oral cavity in particular, significant chewing loads on the implant can lead to the violation of the processes of osseointegration and in the future - to development of local osteomyelitis (peri-implantitis) [9].

At the moment the complication rate of dental implantation ranges from 6% to 23% [10].

In accordance with the data of literature all kinds of complications of dental implantation can be classified as following.

Classification of complications of dental implantation

Depending on the stag of rehabilitation:

- 1) associated with planning (pre-implantation);
- 2) directly associated with the operation, occurring during the operation (intraoperative);
- 3) developing in the postoperative period (postoperative):
 - developing in early postoperative period;
 - in the long terms after the operation [11]:
 - before prosthetics with support on dental implants (including connected with the installation of the abutment);
 - after prosthetics with support on dental implants.

Complications associated with the planning of dental implantation (preimplantation)

First, they are associated with the accuracy of indications and contraindications for dental implantation.

Secondly, complications associated with the wrong assessment of the clinical situation by the specialist and the selection of the wrong design of dental implants and the wrong determination of the point of introduction into the jawbone of the dental implant.

Complications directly related to the surgery (intraoperative)

1. Braking of the cutting tools (pilot drills, burs).
2. Change of the location of the bed longitudinal axis of the dental implant in the process of its formation.

1. Perforative complications:

- during surgery on the upper jaw:
 - perforation of the maxillary sinus floor;
 - perforation of the nasal cavity;
- in operations on the lower jaw:
 - perforation of the mandibular channel;
 - perforation of the cortical plate of the lingual side when inserting the dental implant in the lower jaw.

1. Damage of the alveolar ridge.
2. Damage to neighbor teeth.
3. Damage of the mucous membranes and organs of the oral cavity.
4. Bleeding.
5. The lack of primary stability of the implant.

Postoperative complications

Complications developing in the early postoperative period are:

1. Edema (85%).
2. Postoperative pain (12%).
3. Dehiscence with implant exposure or without exposure of the implant (3%).
4. Postoperative hematoma (2.5 percent).
5. Paresthesia in the lower lip and chin (1.5%).
6. Abscess (1.2%) [12].

Complication developing in the late postoperative period:

- 1) complications associated with the installation of the abutment:
 - the formation of bone tissue over the root part of the implant which is removed during installation of the healing abutment;
 - twisting of the implant together with a plug that usually occurs a violation of the processes of osseointegration;
 - pushing of the dental implant into the maxillary sinus during the implantation in the maxilla or in the mandibular canal - in the lower jaw which may also be due to violation of the processes of osseointegration;

2) mucositis;

3) periimplantitis;

4) fracture of implant neck;

5) fracture of the superstructures of dental implant (screws head).

These complications may be developed due to a number of reasons.

1. Insufficient, inadequate and/or inappropriate preoperative preparation of the patient (causes that arise during the planning of dental implantation, that is preimplantation reasons):

- accompanying diseases are not identified that may affect the process of osseointegration of dental implant.

However, it should be noted that when collecting history, the patient may intentionally or unintentionally (through ignorance and/or not giving due importance to certain medical facts of his medical information) to provide not correct information to the doctor regarding his physical status;

- not taken into consideration the individual factors of the patient's mouth that can affect the process of osseointegration of dental implant (poor oral hygiene of the patient, bad habits, lack of immunological study of the microbial flora of the oral cavity);

- not revealed hidden abnormal areas of bone tissue due to errors, poor quality or not enough detailed and careful analysis of the results of radiological methods of investigation. Advantage you should always give the most informative and accurate of the methods which today is cone beam computed tomography (CBCT). As orthopantomogram, x-ray do not allow to fully assess the structure of bone tissue in the defect area where you plan to install the dental implant, the height of the alveolar process in relation to the bottom of the maxillary sinus in the upper jaw and in relation to the upper wall of the mandibular canal in the mandible and the condition of the periodontal teeth located in close proximity to the site of the alleged interference;

- incorrect scaling when determining the size of the intended area for dental implantation;
- wrong choice of the type, kind and number of dental implants;
- insufficient solidity of material from which the implant is made.

2. Lacks of surgical technique (causes that arise in planning the dental implantation):

- excessive pressure on the cutting tool in the preparation process of the bone tissue;
- absence or insufficient efficiency of the cooling system in the preparation process of the bone tissue;
- microbial invasion into the periimplantation area due to significant local injury at the time of surgical intervention. The situation can be aggravated by poor oral hygiene of the patient and to the not taking into consideration of this factor by specialist and disregard of immunological studies of the microbial flora of the oral cavity.

3. Disadvantages of prosthetic rehabilitation (causes occurring in the late postoperative period in the manufacture of orthopedic structures and their functioning period):

- incorrect fabrication of prosthetic;
- the appearance after the beginning of functioning of orthopedic constructions based on dental implants in some parts of the jaw bones including those where the dental implant is made, stress concentration in the system jaw – dental implant, leading to a functional imbalance of the whole system.

According to mentioned above stages of dental implantation and listed possible developing complications and their causes, the methods of prognostication and outcome of dental implantation should be used.

Classification of prognostication of dental implantation methods

1. Depends on the applied methods of research:

1) clinical:

- index evaluation of hygiene of oral cavity of patients (indices GI by Silness and Loe (1967) and OHI-S by J. C. Green, J. R. Vermillion (1969)) [13], allowing to identify the relative contraindications to a method of dental implantation and also to assess the level of hygiene of the oral cavity in dynamics in the process of functioning of orthopedic constructions based on dental implants;

- X-ray (panoramic radiographic, cephalometric radiography, intraoral radiography, sighting tablet, computer orthopantomography (OPG); methods helping to create a three-dimensional image – nuclear-magnetic-response computer tomography, cone-beam computed tomography (CBCT); functional methods of research, ultrasound examination (USE). It should be emphasized that with the help of radiation techniques we are able to assess the bone density:

- densitometry (panoramic radiography, computer orthopantomography, nuclear-magnetic-response computed tomography, cone-beam computed tomography);

- echoosteometry (the method is based on the fact that changes in the structure of bone tissue leads to a change of the ultrasound speed propagation);

- diagnostic system DENS «Bioreper», based on the use of a Microsystem for diagnosis by ear – «auriculo» offered by P. F. M. Nogier (1972) [14] and diagnostic principles of system of dynamic electroneurostimulation (DENS) [15], allowing to identify how organic and functional changes in bodies and systems of an organism of the patient which can influence the processes of osseointegration of dental implant in the jaw bone;

- determination of the mobility of implant, its stability which is determined by percussion and by using manual control with dental tweezers;

- peritelomeric;

- gnatodinamometry (TORK-test carried out with a torque wrench);

- determination of the rate of bone tissue loss after dental implant placement and the degree of periimplantation changes set with radiation and periodontics methods (including index rating).

2) laboratory (biochemical, biophysical, immunological, microbiological, physical):

- according to the biological environments of the patient:

- according to blood (biochemical, immunological);

- according to the oral fluid (biochemical, biophysical, immunological, microbiological);

- physical – experimental (investigation of stress-strain conditions by holographic interferometry) [16];

3) integrated (clinical and laboratory) or combined – currently do not exist and are under development.

2. Depending on the stage of dental implantation when they can be used:

- preimplantational;

- in the early postoperative period (3 days after surgery) [17];

- immediately before and 3 days after installation of the abutment;

- before prosthetics based on the prosthetic constructions on dental implants;

- 3 days after the installation of orthopedic structures based on dental implants in the oral cavity of a patient for continuous functioning;

- once within 6 months in the first 3 years of the functioning of orthopedic constructions based on dental implants;

- one every four months in subsequent years in subsequent years of the functioning of orthopedic constructions based on dental implants.

When the developing of complications, patients should be transferred for monitoring and control after 4 months.

We determined the terms of 3rd day of observation was defined in experimental-clinical substantiation of the method of prognostication of the risk of periimplantitis development in dental implants (Patent of the Republic of Belarus № 19922) [18].

I want to underline the methods of prognostication which are in our opinion the most appropriate as they are easily available, reproducible and cost-effective in economic terms and at the same time are the least known to a wide number of specialists in this field.

Radiological methods (ultrasound examination)

We know *«Method of diagnostics and prognostication of development of periimplantitis in patients after dental implantation with ultrasound examination»*.

Visualization of the image using a linear sensor with a scanning frequency of 7-10 MHz and a scan rate of 12-15 MHz: dental implants demonstrate bright acoustic shadow greater than the shadow of the tooth in 2-3 times (15-30 mm) which allows to clearly differentiate them. In patients group with normal flow of processes of osseointegration of dental implant was characterized by the area of same echogenicity of the bone throughout a dental implant, the uniformity of the contour of the outer cortical plate, the thickness of which was approximately 2 mm.

When you have an early (preclinical signs) development of periimplantitis, sections of varying degrees of echogenicity were visualized in the area of bright acoustic shadow of the implant: the hypoechoic area with indistinct contours, ranging in size from 2 mm to 10 mm, indicating destructive changes of bone tissue, an uneven contour line millonares partitions and thinning (less than 2 mm) or absence of the outer cortical plate [19].

The advantages of this method:

- the technique of ultrasound can be used to diagnose the condition of bone tissue before the operation of dental implantation;
- the application of the ultrasound method may be used for the diagnosis of osteoporosis, taking into account the totality of symptoms: the decrease in the acoustic shadow of the teeth, low echogenicity megaloblastnoy walls and discontinuous walls of the mandibular canal;
- allows for dynamic monitoring of bone tissue in the process of functioning of dental implants;
- a comparative analysis evaluation of bone tissue according to radiological methods and ultrasound diagnostics shows that this method reliably reflects the condition of the tissues of the teeth, millonares partitions of the alveoli, the outer cortical layer, and additionally allows to diagnose changes in bone density and early signs of osteoporosis;
- this technique can be used to monitor patients after the dental implantation and the using prosthesis constructions based on dental implants in long-term and for early diagnosis of periimplantitis;
- has no radiation exposure;
- dynamics of research, high availability, possibility of dialogue with the patient during the examination, obtaining images in different parts and planes;
- the use of modes which allows to evaluate the vascularization of the investigated zone;
- the proposed method does not require sophisticated means.

Prediction using biochemical indices of blood

«Method of predicting of the effectiveness of a dental implantation of titanium nickelide» RU patent № 2237242. Publ. 27.09.2004. Designed to predict the development of postimplantation period. Based on the research of activity of energy metabolism of blood lymphocytes. Includes the definition of the activity of lactate dehydrogenase (LDH), the activity of sarbitraiment (SDH) activity glitserofosfatdegidrogenase (GFDG) mitochondrial activity (GFDG) cytoplasmic at 3,7, 14 and 30 days after implantation.

When increasing the activity of ferment-aerobic glycolysis (SDH) by 7 days, and anaerobic glycolysis (LDH) and the activity of enzymes of glycerophosphate«Shuttle mechanism» GFDG mitochondrial and cytoplasmic GFDG by 30 days, they predict the viability and diagnostic activity of implantation. This method allows you to make long-term forecast of efficiency already carried out implantation [20].

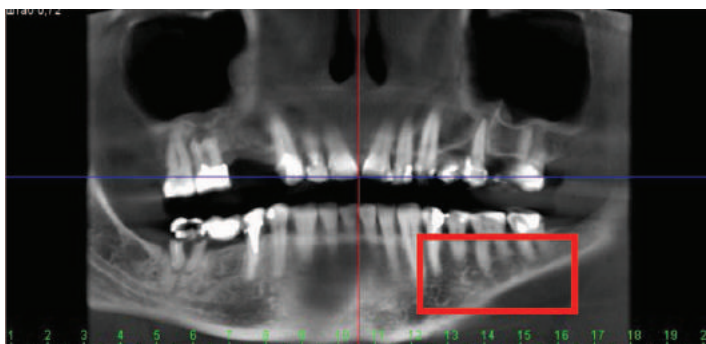


Figure 1. Cone-beam computed tomography. The segment in the frontal part with no signs of bone destruction, osteoporosis (19)
Slika 1. Kompjuterska tomografija (CBCT). Segment u prednjem delu bez znakova razaranja kosti, osteoporozu (19)

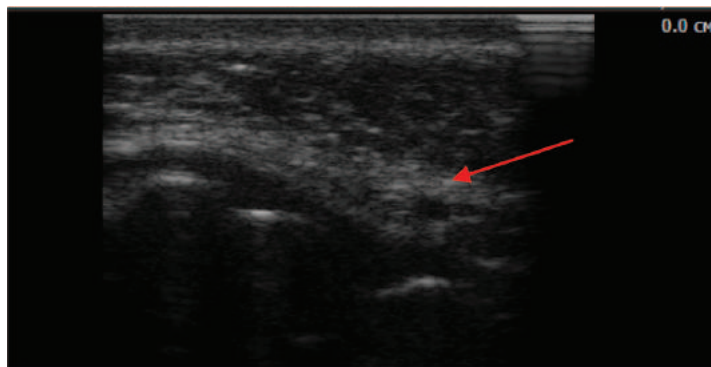


Figure 2. Ultrasound imaging of the segment in the anterior, the thinning of the cortical plate is highlighted by arrow (19).

Slika 2. Ultrazvučni snimak segmenta u prednjem delu, stanjivanje kortikalne ploče obeleženo je strelicom (19).

We know the «*Method for prognostication of early postoperative complications in dental implantation*» offered by V. D. Sukhov (2013). It is based on data of a hemogram (indices of white blood) based on which is calculated the stress index by (SIH) L. H. Harkavy according to the formula:

$$SIH = \frac{(\%) \text{ lymphocytes}}{(\%) \text{ segmented neutrophils}}$$

The standard value of SIH is in the range of 0.3–0.5 points. If before the operation SIH is more than 0.6 points, most probable that these patients should have postoperative complications [21].

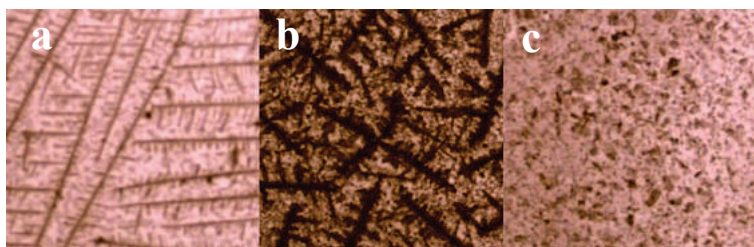
Prognostication by biochemical indices of oral fluid (OF)

Based on the research of biochemical indices of oral fluid (activity level of AF and content level of the molecular Ca) for patients who underwent the dental implantation operation has been proposed the method of early prognostication of the processes of osseointegration in dental implantation. The method is as performed in the following way. Patient twice (before the operation of dental implantation and 3 days after) is sampling the oral fluid in the morning (from 7 AM to 11 AM) on an empty stomach, in sterile tubes. The first examination is performed to determine initial levels of the examined indices and the second directly to use in prognostication. In the range of 36.04–39.07 for the level of AF activity and 2.58–2.63 - content level of molecular Ca is determined the low risk of peri-implantitis, but when the indices is 39.08 and more for the activity level of AF and 2.64 and more of levels of molecular Ca, we say about the high risk of peri-implantitis development [18].

Basing on the data of biochemical indices of OF (levels of molecular P) of the patients who underwent dental implantation, we offered the method of prognostication of peri-implantitis according to the molecular P indices. This method could be used as follows. The collection of oral fluid for testing should be performed in the morning hours (from 7 AM to 11 AM) on an empty stomach. We determined twice the molecular content P in RZh: before surgery and 3 days after surgery. At the level of the molecular P 6.89 P–7.62, we determine the low risk of peri-implantitis, but when the value of indices is 7.63 and more and from 2.64, and more – the risk of peri-implantitis developing is high [18].

The advantages of these methods:

- determines the specific terms of examination of the oral fluid for prognostication of periimplantitis development;
- based on the core indicators of remodeling bone: the level of AF activity and content of molecular Ca or P in OF which increases its reliability and informativeness;
- clearly defined the value ranges of the level of AF activity, the level of content of molecular Ca or P in OF for the standard, to the natural physiological response to the surgery – dental implantation and for the development of the process according to the pathological type leading to local osteomyelitis (peri-implantitis);
- clearly defined value ranges of the level of activity of AF and content of molecular Ca or of P in OF for the low and high risk of local osteomyelitis development (peri-implantitis);
- proposed methods for determining the level of activity of AF and the content of molecular Ca or P in OF can be performed in any clinical laboratory including the outpatient level which provides the availability of this research to a wide range of patients;
- provides a high level of validity and informativeness (100%) which is confirmed by the long-term results;
- as early as possible on 3 day after operation enables to evaluate the development of postoperative inflammatory reaction in adjacent to the implant tissues which allows to correct the treatment and prevent the development of local osteomyelitis (peri-implantitis) which corresponds to the basic principle of medicine – the prevention;
- are non-invasive and not time-consuming not energy intensive, does not require expensive reagents, is enough simple to reproduce what makes it expedient in the economic and social aspects.



a – I type of microcrystallization of oral fluid; **b** – II type of microcrystallization; **c** – III type of microcrystallization
a – I tip mikrokristalizacije oralnih fluida; **b** – II tip mikrokristalizacije; **c** – III tip mikrokristalizacije

Figure 3. Types of microcrystallization of oral fluid, determined according to the method modified by P. A. Leus

Slika 3. Tipovi mikrokristalizacije oralnog fluida, određeno prema metodi koju je modificirao P. A. Leus

Prognostication by biophysical indicators OF

Biophysical examinations of oral fluid are presented during the study of the microcrystallization indices in accordance with the method offered by I. O. Pohodenko-Chudakova, M. Y. Kazakova, N. D. Pohodenko (2011) [22].

OF was collected in sterile tubes within 5-10 minutes. The obtained samples were divided into sediment and supernatant fractions by centrifugation at 3000 r/m for 5 minutes at room temperature. During the examination we used the supernatant fraction. On a chemically clean glass slide three drops of the supernatant oral fluid part were applied. The OF samples were dried at room temperature. Since the studies of microcrystallization of the OF in these patients we revealed the presence of two and in some observations three types of microcrystallization within the same sample, each of samples was divided with a pencil or handle on the glass or 4 square pieces. Each of them was identified for the type of microcrystallization in accordance with the method modified by P. A. Leus (1977) [23].

The first type of microcrystallization - long, prismatic crystals, mostly with radial orientation (**Figure 3, a**). The second type - isometrically located crystals, no clear orientation (**Figure 3, b**). The third type – isolated small single crystals having no orientation (**Figure 3, c**).

In order to determine the indices of microcrystallization, we counted the number of quadrants of the first type of microcrystallization N_I , the number of quadrants of the second type of microcrystallization N_{II} , the number of quadrants in the third type of microcrystallization N_{III} and calculated the rate of microcrystallization by the formula:

$$M = \frac{1N_I + 2N_{II} + 3N_{III}}{N_I + N_{II} + N_{III}}$$

where M is the index of microcrystallization of the oral fluid; N_I is the number of quadrants in the I-th type of microcrystallization; N_{II} is the number of quadrants in II type of microcrystallization; N_{III} – number of quadrants in III type of microcrystallization; 1, 2, 3 – weigh coefficients for the types of microcrystallization I, II, III.

Explanation of results is performed according to the modification method by I. O. Pohodenko-Chudakova, Yu. V. Karsuka (2016), as follows. The increase of indices for 0.15 indicates a negative dynamics indicating the need for correction of the complex of therapeutic treatment. The lack of dynamics indices of microcrystallization in dynamic observation when there is no inflammation, confirms the stable functioning of the implant. In the postoperative period or in the treatment of complications should be considered as a negative result. The decrease of the microcrystallization data for 0.15 indicates a significant positive dynamics in the postoperative period or in the treatment of complications.

The advantages of this method.

It allows using non-invasive for patients and medical personnel, easily feasible and reproducible, not requiring expensive equipment, expertise and considerable cost method to determine the dynamics of development and development of process of osseointegration, to increase the validity of results in the examination of microcrystallization of oral fluid in persons with a specified clinical situation in dynamic observation in the process of the implants functioning, to detect predisposition to the development of complications and to take appropriate action.

References

1. Misch CE. Orthopedic treatment based on dental implants. M.: Reed. Elsevier. 2010.
2. Zimin I, Oreshova L, Musayev R. From history of dentistry or who has treated the teeth for the Russian monarchs. M. Tsentr poligraf. 2013.
3. Balabannikov SA, Nochevnaya NA, Gaiduk IV. Dental implants: man. M. GOU VUNMTS The Ministry of health of the Russian Federation. 2000.
4. Kulakov AA, Losev FF, Gvetadze RSh. Dental implantation. M. Medical information Agency. 2006.

5. Mirgazizov MZ. Prosthetic treatment of the edentulous with implant. Manual of prosthodontics; under the ed. of V. N. Kopeikin. M. Medicine, 1993.
6. Branemark P. Osseointegration and its experimental background. J Prosthet Dent. 1983;50:399-410.
7. Chang CL, Chen SC, Yeung TC, Hsu ML. Biomechanical effect of a zirconia dental implant-crown system: a three-dimensional finite element analysis. Int J Oral Maxillofac Implants. 2012;27(4):49-57.
8. Levin L, et al. Novel implant design for initial stability of dental implants inserted in fresh extraction sockets: a preliminary study. Implant Dent. 2012;21(4):302-5.
9. Feller L, Khammissa RA, Meyerov R, Lemmer J. Peri-implant mucositis and peri-implantitis: commentary. SADJ. 2012;67(3):128-9.
10. Aziz SR. Hard and soft tissue surgical complications in dental implantology. Oral Maxillofac Surg Clin North Am. 2015;27(2):313-8.
11. Kamalian AV, Pashinyan GA, Bazikyan EA. Analysis of professional mistakes and complications in dental implant surgery in order to increase its effectiveness. Problems of expertise in medicine. 2006;4:35-9.
12. Complications of dental implantation. A retrospective analysis [Internet]. [cited 2016 May 10]. Available from: <http://www.mfm.nnov.ru/90.html>.
13. Khomenko LA. Therapeutic stomatology of childhood. Kiev: Plus Book; 2007.
14. Nogier PFM. Treatise of auriculotherapy. Moulins-lès-Metz: Maisonneuve; 1972.
15. Malakhov VV. Dynamic electroneurostimulation. Bioelectromagnetic homeostasis and traditional methods of diagnostics and rehabilitation. Abstracts of the international Symposium. Ekaterinburg. 2006.
16. Naumovich SA, Parhamovich SN, Drik FG. Study of stress-strain state of dentition. Dental journal. 2007;2:120-4.
17. Pohodenko-Chudakova IO, Shevela TL. Prognostication of the processes of osseointegration of dental implants in the early postoperative period on the basis of biochemical indicators of oral fluid. Ways of improving the quality of dental care: sat. Tr. IX all-Russia. scientific.-pract. Conf. "Education, science and practice in stomatology"; 2012 Feb 20-22; Moscow State University of Medicine, Russian Academy of Medical Sciences. p. 175-7.
18. Pohodenko-Chudakova IO, Shevela TL. A method of prognostication of risk of development of periimplantitis in dental implantation. Pat. № 19922 Resp. Belarus. Official Bulletin. Inventions, useful models, industrial samples. 2016;1:120.
19. Shevela TL, Pohodenko-Chudakova IO, Kushnerov AI, Bachlakov NA. Local diagnostics of osteoporosis in patients before surgery of dental implantation. Modern science: from idea to result: the international. Scientific periodicity the publication by the end of the international. Scientific.-pract. Conf. (29 January 2016, Surgut) 3 h. Sterlitamak. RIC AMI. 2016;2:24-7.
20. Saranchina EB, Gorchakov VN, Olesova VN. Diagnostics and prognostication of regional osteoporosis of the jaw after porous titanium nickelide implantation. Russian journal of dentistry. 2008;1:6-8.
21. Sukhov VD. Improving the efficiency of prevention of early postoperative complications with dental implants. Moscow State Medical Dental University named by A. I. Evdokimov. Ministry of health of the Russian Federation. M. 2013.
22. Pohodenko-Chudakova IO, Kazakova MY, Pohodenko ND. Method of evaluation of the effectiveness of therapeutic treatment in chronic inflammatory disease of the maxillofacial region. Pat. № 14565 Resp. Belarus. Official Bulletin. Inventions, useful models, industrial samples. 2011;3(80):137.
23. Leus PA. Clinical and experimental study of pathogenesis and pathogenetic conservative therapy and prophylaxis of dental caries. Mosk. Med. Stom. Int. named by N. A. Semashko. M. 1977.

Sažetak

Primena implantata u stomatologiji, kranio-maksilofacijalnoj hirurgiji i u drugim granama medicine omogućava povratak izgubljenih funkcija, te potpunu društvenu adaptaciju pacijenata i uspešno rešenje pitanja percepcije pacijenta od društva. Članak se sastoji od sledećih delova: klasifikacija komplikacija usled dentalne implantacije; klasifikacija prognostifikacije metoda dentalnih implantacija; radiološke metode (pregled ultrazvukom); predviđanja izvršena pomoću biohemijskih indeksa krvi; prognostifikacija pomoću biohemijskih indeksa oralnih tečnosti; prognostikacija izvršena pomoću biofizičkih indikatora oralnih tečnosti.

Ključne reči: implantacija zuba; prognoza; intraoperativne komplikacije; postoperativne komplikacije; radiografija; ultrasonografija; indeksi; krv; pljuvačka

Rad je prihvaćen za štampu: 3. XI 2016.

UDK: 616.314-089.843-06

Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet
Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju¹
Katedra za sudsku medicinu²
Dom zdravlja „Dr Mladen Stojanović” Bačka Palanka³

INTERAKCIJE METADONA S DRUGIM ISTOVREMENO PRIMENJENIM LEKOVIMA KOD OPIJATNIH ZAVISNIKA NA SUPSTITUCIONOJ TERAPIJI METADONOM

INTERACTIONS OF METHADONE AND OTHER CONCOMITANTLY USED DRUGS IN OPIATE ADDICTS ON METHADONE MAINTENANCE TREATMENT

Vesna MIJATOVIĆ¹, Isidora SAMOJLIK¹, Stojan PETKOVIĆ², Srđana KRSTONOŠIĆ³,
Momir ANTOLOVIĆ³ i Milan ALIMPIĆ³

Sažetak – Metadon je sintetski, dugodelujući opioid koji se koristi kao supstituciono terapija opijatnih zavisnika. Međutim, mnogobrojni faktori, pre svega neadekvatna doza metadona, neželjena dejstva supstitucione terapije metadonom, kao i interakcije između metadona i drugih istovremeno primenjenih lekova, mogu uticati na bezbednost i kvalitet terapije. Cilj je bio utvrditi potencijalne interakcije metadona s drugim istovremeno primenjenim lekovima, kao i neželjena dejstva kod opijatnih zavisnika tokom prvog meseca supstitucione terapije metadonom. U istraživanju su učestvovali opijatni zavisnici koji su počeli sa supstitucionom terapijom metadonom u vanbolničkim uslovima. Svaki ispitanik popunio je anonimni upitnik (socio-demografski podaci, karakteristike perioda uzimanja psihoaktivnih supstancija, ranija iskustva vezana za supstituciono terapiju i lična zdravstvenu istoriju). Nakon isteka prvog meseca supstitucione terapije metadonom od svakog pacijenta dobijen je podatak o lekovima koje uzima s metadonom, o trenutnoj dozi metadona, kao i o neželjenim dejstvima koje je dotad iskusio. U ispitivanju je učestvovalo 19 opijatnih zavisnika, prosečne starosti 32,2 godine i pretežno muškog pola (73,68%). Prosečno trajanje uzimanja heroina je 12,11 godina. Ranija iskustva sa supstitucionom terapijom metadonom imalo je 21,05% pacijenata, dok je 73,68% njih pozitivno na hepatitis C. Prosečna doza metadona je 45,26 mg. Najviše pacijenata je istovremeno s metadonom primenjivalo dva leka od čega je diazepam bio najučestaliji (84,21%). Najčešće prijavljivana neželjena dejstva su pojačano znojenje (68,42%), opstipacija (63,16%) i svrab (57,89%). Iako nijedan od opijatnih zavisnika koji je učestvovao u istraživanju nije ispoljio ozbiljnija neželjena delovanja tokom prvog meseca supstitucione terapije metadonom, savetuje se oprez lekarima prilikom kombinovanja metadona s drugim lekovima.

Ključne reči: metadon; opijatski zavisnici; interakcije lekova; supstituciono terapija metadonom; neželjene reakcije; benzodijazepini; ankete i upitnici; socio-demografske karakteristike

Uvod

Metadon je sintetski, dugodelujući opioid koji se koristi kako u terapiji bola tako i u supstituciono terapiji opijatnih zavisnika (STM) [1]. Prednosti STM su u tome što smanjuje želju za uzimanjem heroina, kao i rizik od prenosa HIV i hepatitis B i C infekcije [2]. Kvalitet života pacijenta se popravlja, ponašanje im je stabilnije, a samim tim opala je i incidencija kriminalnih aktivnosti [2].

Međutim, mnogobrojni faktori, pre svega neadekvatna doza metadona, neželjena dejstva STM, kao i interakcije između metadona i drugih istovremeno primenjenih lekova, mogu uticati na bezbednost i kvalitet terapije, te na pridržavanje terapiji [3]. Ukoliko primenjena doza metadona ne zadovolji potrebe zavisnika od opijata, to može rezultirati ne samo apstinencijalnom krizom već i ponovnim uzimanjem nedozvoljenih sredstava (heroin), da bi se dnevne potrebe za opijatima zadovoljile [4]. Suprotno, prevelike doze metadona mogu prouzrokovati somnolenciju, svrab, hipotenziju ili, u najgorem slučaju, respiratornu depresiju [5, 6]. Nisu retke ni neželjene reakcije poput opstipacije, mučnine, erektilne disfunkcije, poremećaja spavanja i neredovnih menstrualnih ciklusa, a one negativno utiču na kvalitet života pacijenta [7–9]. Takođe, jedno od ozbiljnih neželjenih delovanja metadona svakako je mogućnost da izazove poremećaje srčanog ritma, produženje korigovanog QT intervala (QTc) u elektrokardiogramu (EKG), a oni što može dovesti do razvoja potencijalno fatalnih aritmija tipa *torsades de pointes* [1, 10]. Rizik od kardiovaskularnih događaja višestruko raste ukoliko se metadon primenjuje u kombinaciji s drugim lekovima koji mogu dovesti do QTc prolongacije [11].

Opijatni zavisnici na STM vrlo često u kombinaciji s metadonom koriste i druge lekove, za terapiju pratećih psihijatrijskih i/ili nepsihijatrijskih poremećaja. Prema podacima iz literature, najviše opijatnih zavisnika (zlo)upotrebljava benzodijazepinske preparate u kombinaciji s metadonom [12]. Nisu retki slučajevi ni istovremenog korišćenja lekova iz grupe antidepresiva i antipsihotika [13]. Mnogi od pacijenata na STM zaraženi su virusima hepatitisa B, C ili HIV-a, što iziskuje istovremenu primenu i antivirusika [14]. Poznato je da u metabolizmu metadona prvenstveno učestvuju citohromi CYP3A4 i CYP2D6, dok se manji procenat leka metaboliše i preko CYP2C19 i CYP1A2 [15]. Istovremena primena metadona s inhibitorima ili metaboličkim supstra-

Zahvalnica: Ministarstvo za prosvetu, nauku i tehnološki razvoj Republike Srbije (broj projekta 41012) podržalo je izradu ovog rada.

Adresa autora: Doc. dr Vesna Mijatović, Katedra za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet,
21000 Novi Sad, Hajduk Veljkova 3, E-mail: vesna.mijatovic@mf.uns.ac.rs

Tabela 1. Socio-demografske karakteristike 19 opijatnih zavisnika na supstitucionoj terapiji metadonom
Table 1. Socio-demographic characteristics of 19 opiate addicts on methadone maintenance treatment

Parametar/Parameter	Vrednost/Value
Godine starosti ± SD/Age ±SD	32,2 ± 5,64
Muški pol, n (%) /Men, n (%)	14 (73,68)
Ženski pol, n (%) /Women, n (%)	5 (26,32)
Obrazovanje, n (%) /Education, n (%):	
Nezavršena osnovna škola/Incomplete primary school	1 (5,26)
Završena osnovna škola/Completed primary school	6 (31,58)
Završena srednja škola/Completed high school	11 (57,89)
Završen fakultet/Completed university	1 (5,26)
Bračni status, n (%) /Marital status, n (%):	
U braku/Married	4 (21,05)
Neudata/neoženjen/Single	10 (52,63)
Rastavljen/a/Divorced	5 (26,32)
Radni status, n (%) /Employment status, n (%):	
Zaposlen/a/Employed	2 (10,53)
Nezaposlen/a/Unemployed	17 (89,47)

tima ovih citohroma može rezultirati povećanjem njegove koncentracije u krvi te samim tim većim rizikom za razvoj neželjenih dejstava [15].

S obzirom na prethodno navedeno, cilj našeg istraživanja bio je da se utvrde potencijalne interakcije metadona s drugim istovremeno primenjenim lekovima, kao i neželjena dejstva kod opijatnih zavisnika tokom prvog meseca STM.

Materijal i metode

U istraživanju su učestvovali zavisnici od opijata koji počinju s primenom STM u ambulantnim uslovima. Opijatni zavisnici koji su dali dobrovoljni pristanak ušli su u istraživanje.

Neposredno pre primene prve doze metadona, svaki ispitanik je u prisustvu istraživača popunio anonimni upitnik koji pored opštih socio-demografskih podataka obuhvata i one koji se odnose na karakteristike perioda uzimanja psihoaktivnih supstancija, ranija iskustva vezana za supstitucionu terapiju i ličnu zdravstvenu istoriju (HIV i/ili hepatitis B i C).

Nakon isteka prvog meseca supstitucione terapije, tokom redovne kontrole, od svakog pacijenta dobijen je podatak o lekovima koje uzima s metadonom, kao i o trenutnoj dozi metadona. Takođe, svaki ispitanik je intervjuisan o neželjenim dejstvima tokom prvog meseca STM.

Dobijeni podaci obrađeni su primenom programa *Microsoft Office Excel 2007*, predstavljeni su u vidu srednjih vrednosti, standardne devijacije (SD), procenata i prikazani na grafikonima i u tabelama.

Rezultati

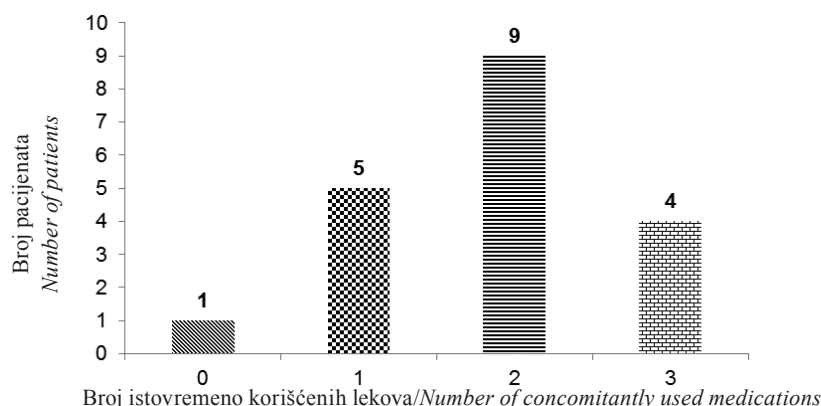
Tokom posmatranog perioda, STM je počelo da prima 19 opijatnih zavisnika. Socio-demografske karakteristike uzorka prikazane su u **Tabeli 1**.

Karakteristike perioda zloupotrebe psihoaktivnih supstancija, ranija iskustva sa supstitucionom terapijom, kao i podaci o ličnoj zdravstvenoj istoriji prikazani su u **Tabeli 2**.

Tabela 2. Karakteristike perioda uzimanja psihoaktivnih supstancija, ranija iskustva sa supstitucionom terapijom metadonom (STM) i lična zdravstvena istorija

Table 2. Characteristics of the period of taking psychoactive substances, earlier experiences with methadone maintenance treatment (MMT) and personal health history

Parametar/Parameter	Vrednost/Value
Glavno sredstvo zloupotrebe – heroin, n (%) /The main substance of abuse - heroin, n (%)	19 (100)
Period korišćenja heroina – godine ± SD /Duration of heroin abuse - years, n (%)	12,11 ± 3,81
Ranija iskustva sa supstitucionom terapijom, n (%) /Earlier experiences with substitution therapy, n (%)	4 (21,05)
Druge bolesti, n (%) /Other diseases, n (%)	
HIV/HIV	0 (0)
HBV/HBV	0 (0)
HCV/HCV	14 (73,68)



Grafikon 1. Broj lekova korišćenih istovremeno s metadonom tokom prvog meseca supstitucione terapije metadonom (STM)

Graph 1. Number of drugs used concomitantly with methadone during the first month of the methadone maintenance treatment (MMT)

Najniža upotrebljena doza metadona nakon isteka prvog meseca STM bila je deset miligrama, dok je najviša primenjena doza metadona bila 86,67 mg. Srednja vrednost (\pm SD) doze metadona je 45,26 (\pm 15,41) mg.

Na **Grafikonu 1** prikazan je broj lekova istovremeno korišćenih s metadonom. Najveći broj pacijenata – devet (47,37%), istovremeno je s metadonom koristio dva leka.

Diazepam je najčešće korišćen lek u kombinaciji s metadonom i primenjivalo ga je 16 (84,21%) opijatnih zavisnika tokom prvog meseca STM, dok su osim njega korišćeni i drugi benzodiazepini, antiepileptici, anti-depresivi i neuroleptici (**Tabela 3**).

Tabela 3. Lekovi korišćeni u kombinaciji s metadonom tokom prvog meseca supstitucione terapije metadonom (STM)

Table 3. Drugs combined with methadone during the first month of the methadone maintenance treatment (MMT)

Lek/Drug	Broj pacijenata/Number of patients (%)
Dijazepam/Diazepam	16 (84,21)
Midazolam/Midazolam	5 (26,32)
Klonazepam/Clonazepam	5 (26,32)
Valproat/Valproate	3 (15,79)
Klozapin/Clozapine	2 (10,53)
Lorazepam/Lorazepam	1 (5,26)
Haloperidol/Haloperidol	1 (5,26)
Mijanserin/Mianserin	1 (5,26)
Karbamazepin/Carbamazepine	1 (5,26)

Nakon isteka prvog meseca STM, najčešće su prijavljivali sledeća neželjena dejstva: pojačano znojenje (68,42%), opstipacija (63,16%) i svrab (57,89%) (**Tabela 4**).

Tabela 4. Neželjena dejstva nakon prvog meseca supstitucione terapije metadonom (STM)

Table 4. Side effects after the first month of the methadone maintenance treatment (MMT)

Neželjeno dejstvo/Side effects	Ukupno/Total – n (%)	Muškarci/Men – n (%)	Žene/Women – n (%)
Pojačano znojenje/Excessive sweating	13 (68,42)	12 (85,71)	1 (20)
Opstipacija/Constipation	12 (63,16)	12 (85,71)	/
Svrab/Itch	11 (57,89)	9 (64,28)	2 (40)
Gubitak apetita/Loss of appetite	6 (31,58)	6 (42,86)	/
Nesanica/Insomnia	6 (31,58)	6 (42,86)	/
Suva usta/Dry mouth	4 (21,05)	4 (28,57)	/
Mučnina/Nausea	4 (21,05)	3 (15,79)	1 (20)
Slabost, malaksalost/Weakness, fatigue	4 (21,05)	2 (14,28)	2 (40)
Otežano mokrenje/Urinary retention	4 (21,05)	4 (28,57)	/
Osip/Rash	2 (10,53)	1 (7,14)	1 (20)
Smanjenje seksualne želje/Lack of interest in sex	2 (10,53)	2 (14,28)	/
Povraćanje/Vomiting	1 (5,26)	1 (7,14)	/
Poremećaj menstr. ciklusa/Menstrual disorder	1 (5,26)	/	1 (20)

Diskusija

Supsticiona terapija metadonom široko je rasprostranjeni vid lečenja zavisnika od opijata [1, 3, 5, 10, 13]. Iako njeno sprovođenje omogućava kvalitetniji život opijatnih zavisnika, primena metadona, posebno u kombinaciji s drugim lekovima, nosi određene rizike [3, 5–8, 10, 13, 14].

Pacijenti iz našeg istraživanja su, po socio-demografskim karakteristikama, veoma slični opijatnim zavisnicima koji su učestvovali u drugim studijama. Oni su uglavnom muškog pola, mlađi od 35 godina, najčešće sa završenom osnovnom i/ili srednjom školom, nezaposleni [16, 17].

Jedan od uslova za učešće pacijenata u našem istraživanju je dijagnoza opijatne zavisnosti od psihijatra, i kod svih pacijenata je glavno sredstvo zloupotrebe bio heroin. Prosečno vreme uzimanja heroina ($12,11 \pm 3,81$ god.) takođe je u skladu s dosad objavljenim podacima [3, 16, 17].

Iako najviše ispitanika (73,68%) daje podatak o infekciji virusom hepatitisa C, ni kod jednog od njih tokom istraživanja nije primenjivana terapija za tu infekciju.

Samo su četiri (21,05%) pacijenta imala ranija iskustva sa supsticionom terapijom metadonom. Nijedan od njih nije naveo neko neželjeno dejstvo metadona (zabeleženo pod „napomena” u anonimnom upitniku) kao razlog prekida terapije.

Srednja vrednost primenjene doze metadona ($45,26 \pm 15,41$ mg) odgovara visini doze koja je uobičajena na kraju prvog meseca supsticione terapije [18]. Ona predstavlja nisku dozu, koja ne bi trebalo da uzrokuje ozbiljna neželjena delovanja ukoliko je pacijent koji je prima u dobroj fizičkoj kondiciji, ne uzima druge lekove i nije genetski posebno osetljiv na primenu metadona [18].

Polovina pacijenata koji su učestvovali u našem istraživanju (47,37%) redovno uzima dva različita leka u kombinaciji s metadonom. Međutim, 21,05% opijatnih zavisnika metadon kombinuje s još tri leka.

Najviše pacijenata koristi jedan ili više benzodiazepinskih preparata u kombinaciji s metadonom, što je vrlo česta praksa širom sveta [19–21]. Takođe, u postmortalnim uzorcima krvi opijatnih zavisnika na metadonu, diazepam je najčešće detektovan u toj kombinaciji [5, 22]. Autori uglavnom smatraju da rizik od respiratorne depresije raste prilikom kombinovanja metadona s diazepamom [5, 12, 22], dok najnovija *in vitro* istraživanja ukazuju na moguću farmakodinamsku interakciju metadona i diazepamom na nivou kardiomiocita, koja posledično može izazvati potencijalno fatalne aritmije [23]. Drugi benzodiazepini koji se često upotrebljavaju u kombinaciji s metadonom jesu klonazepam i midazolam (kod 26,32% pacijenata, svaki), a koji predstavljaju metaboličke supstrate citohroma CYP3A4. Konkurišući za isti citohrom, metadon može u manjoj meri podleći metaboličkoj inaktivaciji, što može izazvati porast njegove koncentracije u krvi i sledstveno toksično delovanje [15].

Klozapin (dva pacijenta) i mianserin (jedan pacijent) predstavljaju metaboličke supstrate za CYP2D6, preko koga se metadon takođe metaboliše. Međutim, klozapin može uzrokovati i prolongaciju QTc intervala, a ona je posebno izražena ukoliko se kombinuje s drugim lekovima koji na isti način deluju na srce [8, 15]. Takođe, haloperidol, koji je u kombinaciji s metadonom koristio jedan pacijent, pripada grupi lekova koji produžavaju QTc interval i mogu izazvati aritmije tipa *torsades de pointes* [8].

Većina pacijenata navodi pojačano znojenje (68,42%), opstipaciju (63,16%) i svrab (57,89%) kao glavna neželjena dejstva tokom prvog meseca STM. Ova neželjena dejstva se, prema podacima iz literature, vrlo često sreću kod pacijenata na STM i ne umanjuju u znatnoj meri kvalitet života opijatnih zavisnika [3, 6, 24]. Neželjena dejstva koja nisu toliko česta u našem istraživanju, kao smanjenje seksualne želje (10,53%) i poremećaj menstrualnog ciklusa (5,26%) pacijente zabrinjavaju u većoj meri [7, 8].

Zaključak

U istraživanju je učestvovalo 19 opijatnih zavisnika, od kojih je 5,26% primenjivalo samo metadon, dok je metadon korišćen u kombinaciji s drugim lekovima kod 94,74% pacijenata. Od devet različitih lekova koji su korišćeni u kombinaciji s metadonom, pokazano je da šest može stupiti kako u farmakokinetike (midazolam, klonazepam, klozapin i mianserin) tako i u farmakodinamske (diazepam, haloperidol) interakcije s metadonom.

Svi ispitanici iskusili su neželjena dejstva tokom STM. Najčešće su prijavljivali pojačano znojenje (68,42%), opstipaciju (63,16%) i svrab (57,89%).

Postoji slaganje prikazanih interakcija metadona s drugim lekovima, kao i dobijenih neželjenih delovanja u našem istraživanju s očekivanim interakcijama i neželjenim delovanjima.

Iako nijedan od opijatnih zavisnika koji je učestvovao u istraživanju nije ispoljio ozbiljnija neželjena delovanja tokom prvog meseca STM, oprez je potreban pri podizanju doze metadona, kao i prilikom kombinovanja metadona s drugim lekovima.

Literatura

1. Perrin-Terrin AP, Pathak A, Lapeyre-Mestre M. QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-related patients in France. *Fundam Clin Pharmacol.* 2011;25:503-10.
2. Milroy CM, Forrest AR. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol.* 2000;53:277-81.
3. Lee HY, Li JH, Wu LT, Wu JS, Yen CF, Tang HP. Survey of methadone-drug interactions among patients of methadone maintenance treatment program in Taiwan. *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2012;7:11.

4. Bao YP, Liu ZM, Epstein DH, Du C, Shi J, Lu L. A meta-analysis of retention in methadone maintenance treatment by dose and dosing strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:28-33.
5. Bernard JP, Havnes I, Slørdal L, Waal H, Mørland J, Khiabani HZ. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int*. 2013;224(1-3):111-6.
6. Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P. When "enough" is not enough: new perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med*. 2000;67:404-11.
7. Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *J Sex Med*. 2008;5:684-92.
8. Schmittner J, Schroeder JR, Epstein DH, Preston KL. Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction*. 2005;100:829-36.
9. Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, et al. Methylbuprenorphine for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(3):367-72.
10. Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsades de pointes: who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev*. 2011;30:388-96.
11. Schmittner J, Krantz MJ. QTc prolongation in methadone maintenance: fact and fiction. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2006;8(4):41-52.
12. Lintzeris N, Nielsen S. Benzodiazepines, methadone and buprenorphine: interactions and clinical management. *Am J Addict*. 2010;19(1):59-72.
13. Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev*. 2011;30:173-80.
14. Zhuang X, Wang Y, Chow EP, Liang Y, Wilson DP, Zhang L. Risk factors associated with HIV/HCV infection among entrants in methadone maintenance treatment clinics in China: a systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2012;126(3):286-95.
15. Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res*. 2004;50:551-9.
16. Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, et al. Socio-demographic and clinical characteristics of 3129 heroin users in the first methadone maintenance treatment clinic in China. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1-3):158-64.
17. Puigdollers E, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Torrens M, Alvarós J, Castillo C, et al. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender. *Subst Use Misuse*. 2004;39(9):1353-68.
18. Chang KC, Huang CL, Liang HY, Chang SS, Wang YC, Liang WM, et al. Gender-specific differences in susceptibility to low-dose methadone-associated QTc prolongation in patients with heroin dependence. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2012;23(5):527-33.
19. Specka M, Bonnet U, Heilmann M, Schifano F, Scherbaum N. Longitudinal patterns of benzodiazepine consumption in a German cohort of methadone maintenance treatment patients. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(6):404-11.
20. Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry*. 2011;11:90.
21. Brands B, Blake J, Marsh DC, Sproule B, Jeyapalan R, Li S. The impact of benzodiazepine use on methadone maintenance treatment outcomes. *J Addict Dis*. 2008;27(3):37-48.
22. Darke S, Dufflou J, Torok M. The comparative toxicology and major organ pathology of fatal methadone and heroin toxicity cases. *Drug Alcohol Depend*. 2010;106:1-6.
23. Kuryshev YA, Bruening-Wright A, Brown AM, Kirsch GE. Increased cardiac risk in concomitant methadone and diazepam treatment: pharmacodynamics interactions in cardiac ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2010;56(4):420-30.
24. Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction*. 2004;99(2):259.

Summary

Introduction. Methadone is a synthetic, long-acting opioid used for methadone maintenance treatment (MMT) in patients with heroin addiction. However, several factors, including methadone dosage, side effects, and methadone-drug interactions, can affect treatment compliance. **Aim.** To identify side effects and potential interactions of methadone and other concomitantly used drugs in opiate addicts after one month of MMT. **Materials and Methods.** The study included opiate addicts who were referred to MMT at the outpatient institution. They were interviewed about their socio-demographic status, characteristics of heroin misuse time, previous experiences with MMT and their health history. One month after the beginning of MMT patients were also asked about drugs used in combination with methadone, the current methadone dose and side effects they have experienced. **Results.** The survey included 19, predominantly male (73.68%), opiate addicts with average age of 32.2 years. The average heroin misuse time was 12.11 years. Previous experiences with MMT had 21.05% of patients while 73.68% of them were hepatitis C positive. The average methadone dose was 45.26 mg. Most of the patients used 2 additional drugs in combination with methadone, where diazepam was the most frequent drug (in 84.21% of patients). The most commonly reported side effects were: increased sweating (68.42%), constipation (63.16%) and itching (57.89%). **Conclusion.** Although none of the patients reported serious side effects during the first month of MMT, practitioners should be aware of possible interactions between methadone and other concomitantly used drugs.

Key words: Methadone; Drug Users; Drug Interactions; Opiate Substitution Treatment; Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions; Benzodiazepines; Surveys and Questionnaires; Population Characteristics

Rad je prihvaćen za štampu: 23. XII 2016.

UDK: 615.212.7.065 i UDK: 615.212.7.015.2

Dom zdravlja Novi Bečej, Novi Bečej¹
 Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet, Klinika za stomatologiju Vojvodine, Novi Sad²

KORELACIJA IZMEĐU BODY MASS INDEXA, TELESNE MASE I VISINE I VREMENA NIKANJA PRVIH STALNIH MOLARA I INCIZIVA KOD DECE U SRBIJI

CORRELATION BETWEEN BODY MASS INDEX, BODY WEIGHT AND BODY HEIGHT AND TIME OF ERUPTION OF FIRST PERMANENT MOLARS AND INCISORS IN CHILDREN IN SERBIA

Branko SVILENGAČIN¹ i Sanja VUJKOV²

Sažetak – Erupcija zuba u usnoj duplji pokazuje približni hronološki vremenski raspon i pod uticajem je različitih faktora kao što su genetski faktori, pol, ishrana, prevremeno rođenje, socioekonomski faktori, težina i visina, kraniofacijalna morfologija, hormonalni faktori i sistemske bolesti. Cilj ove studije bio je da utvrdi pretežno vreme erupcije prvih stalnih molara i stalnih inciziva, te da uporedi to vreme s *body mass indexom*, telesnom težinom i visinom. U tri različite ustanove u opštini Novi Bečej (Srbija) posmatrano je stotinu dece predškolskog i školskog uzrasta s tek izniklim zubima – dece od pet do sedam godina. Uzeti kriterijumi su: zdrava deca, bez bilo kakvog poznatog poremećaja rasta i razvoja, mentalnih bolesti ili kongenitalnih anomalija. Telesna masa i visina mereni su kod svake individue i izvršen je klinički pregled usne duplje kako bi se utvrdio status nicanja stalnih zuba. Korelacioni koeficijent korišćen je kako bi se pronašla korelacija između *body mass indexa*, telesne težine i visine s vremenom nicanja prvih stalnih molara i inciziva kod dece u Srbiji. Pošto je korelacija određena, utvrđeno je da su *body mass index* i vreme nicanja zuba u negativnoj povezanosti. Negativna povezanost i značajna korelacija primećena je između telesne težine i vremena nicanja, kao i telesne visine i vremena nicanja. Korelacija s masom i visinom može se smatrati bitnom, ali ne i korelacija s *body mass indexom*. Vreme nicanja prvih stalnih molara i stalnih inciziva povećava se sa smanjenjem vrednosti *body mass indexa*, te sa smanjenjem vrednosti telesne težine i visine.

Ključne reči: indeks telesne mase; telesna težina; telesna visina; razvoj deteta; dete; predškolsko dete; nicanje zuba; stalni zubi; molar; incizor

Uvod

Svi pokreti zuba, od trenutka formiranja zubne klice do postavljanja zuba u zubni niz, pa i kasnije, kada zub preuzme funkciju koja mu je prirodom predodređena, nazivaju se nicanje zuba [1]. S druge strane, pojedini autori nicanje zuba definišu kao lokalizovani proces u vilicama, koji pokazuje preciznu vremensku i bilateralnu simetriju [2].

Erupcija zuba zapravo obuhvata ceo embriološki proces razvoja zuba, od početka formiranja klice zuba u mandibuli i maksilama, preko kalcifikacije do formiranja krunice i korena [3]. Nakon razvitka u vilicama, zubi moraju preći put do mesta gde obavljaju svoju funkciju, a to je okluzija sa zubom antagonistom [1]. Međutim, jednom stvoreni zub ne predstavlja statičnu tvorevinu, jer i nakon nicanja nastavlja da se kreće, menjajući svoj položaj u odnosu na okolnu kost, susedne zube i antagoniste. Razvoj okluzije ili, drugim rečima, nicanje zuba i formiranje unutrašnjih odnosa između zuba gornje i donje vilice uslovljen je genetskim i spoljašnjim faktorima [3].

Postoji individualna varijacija u vremenu nicanja zuba. Kašnjenje u nicanju ili ubrzano nicanje u periodu od 12 meseci od standardnog vremena nicanja smatra se normalnom varijacijom.

Faze nicanja zuba

Nicanje zuba može se podeliti u tri faze:

1. Preeruptivna
2. Eruptivna (prefunkcionalna)
3. Posteruptivna (funkcionalna) [4]

1. Preeruptivna faza nicanja obuhvata pokrete zubne klice od početka stvaranja tvrdih zubnih tkiva do njihove pojave u usnoj šupljini (erupcije). Preeruptivni pokreti uglavnom su bodili tipa i ogledaju se u remodelovanju zidova koštanih niša. Pri bodili kretanju u mezijalnom pravcu resorpcija kosti javlja se na mezijalnoj strani zida alveole, dok se na suprotnoj, distalnoj, vrši repozicija koštanog tkiva.

2. Eruptivna (prefunkcionalna) faza nicanja podrazumeva pokrete zuba od njihove pojave u ustima (erupcije) do zauzimanja njihovog funkcionalnog položaja i dodira s antagonistima. Ovu fazu nicanja karakteriše aksijalno pomeranje zuba u celini, s bodili pomeranjem uglavnom u mezijalnom smeru i mogućim kombinacijama u bukalnom i labijalnom pravcu.

3. Posteruptivna (funkcionalna) faza nicanja obuhvata pokrete zuba nakon njihovog postavljanja u funkcionalni položaj. Kretanje zuba u funkcionalnoj fazi nicanja zavisi uglavnom od prilagođavanja položaja zuba rastu i obliku koštanog tkiva vilica, kompenzacije pritiska koji se u toku funkcije ispoljava na okluzalnoj površini zuba i prilagođavanja postojećim aproksimalnim silama.

Mehanizam nicanja zuba

Nicanje zuba kod ljudi jedinstven je proces u rastu i razvoju organizma [5]. Etiologija, kao i mehanizam nicanja zuba, nikada nisu u potpunosti objašnjeni te je naučna literatura u vezi s ovom oblašću izuzetno oskudna. Ljudsko tkivo, kao i životinjsko, nudi različite mogućnosti za analizu mehanizma nicanja zuba. Studije o nicanju zuba kod ljudi baziraju se na kliničkim i radiografskim podacima i usmerene su na fiziološki proces nicanja, a vrlo retko su to histološke studije koje nam daju bliže informacije o samom mehanizmu nicanja zuba. Studije na životinjama daju nam pak bliže podatke u vezi s ovom temom.

Mehanizam nicanja zuba pokušava se objasniti:

- rastom korena,
- naizmjeničnim procesima resorpcije i apozicije kosti,
- dejstvom hidrostatskog pritiska i
- ulogom vlakana ili ćelija periodoncijuma [4].

Rast korena kao pokretačka snaga bio je hipoteza o mogućem mehanizmu nicanja zuba krajem prošlog veka. Smatralo se da se zub opire o već formirano koštano tkivo, odnosno da je snaga koja se stvara rastom korena dovoljna da potisne zub u aksijalnom pravcu. Međutim, nicanje je moguće i kada je koren već kompletno formiran, kao i kod retiniranih zuba sa završenim rastom korena.

Teorijom naizmeničnog procesa resorpcije i apozicije (remodelovanja) kosti takođe nije objašnjen proces nicanja zuba jer nije tačno ustanovljeno da li apozicija i resorpcija kosti, koje se odigravaju kao prateći fenomen nicanja, predstavljaju posledicu ili uzrok nicanja zuba.

Teorija hidrostatskog pritiska zasniva se na činjenici da u svim tkivima koja su u intenzivnom razvitku dolazi do povećanja pritiska zbog kumulacije tečnosti i elektrolita za 30–50 posto. Međutim, eksperimentalno je utvrđeno da se nicanje zuba ne zaustavlja ni nakon uklanjanja apikalnog dela korena u razvitku s okolnim tkivom i eliminacije periapikalne vaskularizacije.

Uloga periodoncijuma u nicanju zuba je, bez sumnje, važna. U periodontalnom vezivnom tkivu odigravaju se neprekidne promene na kolagenim vlaknima, i to znatno brže nego samo nicanje zuba. Te promene praćene su kontrakcijom kolagena, za koju mnogi smatraju da može biti inicijalni faktor pokretanja zuba pri nicanju.

Pretpostavka da je pokretanje fibroblasta u periodoncijumu induktivni faktor nicanja zuba zasniva se na činjenici da su fibroblasti sposobni da u kulturi tkiva stvaraju silu snagom sopstvene kontrakcije. Pretpostavlja se da se fibroblasti pokreću duž vlakana nagore/nadole uz kontrakciju kolagenih vlakana fiksiranih za cementno tkivo zuba. Fibroblasti, koji verovatno nastaju na apikalnom delu neformiranog korena, kreću se prema krunici i umiru u predelu vrata zuba.

Postoje jasni dokazi da periodontalna vlakna i dentalni folikul iz kojeg nastaju predstavljaju tkiva koja mogu proizvesti snagu dovoljnu za nicanje zuba.

Ukoliko ne razumemo etiologiju nicanja zuba i nismo u mogućnosti da objasnimo mehanizam nicanja zuba, svakako da ne možemo ni sprovesti odgovarajuću etiološku terapiju [5]. Možemo pokušati da pretpostavimo šta je terapija, kao na primer hirurško postavljanje prvog stalnog molara koji primarno nije iznikao, pre svega zato što znamo iz iskustva da takav tretman podstiče nicanje, ali i dalje ne znamo da li se uzrok usporenog nicanja nalazi u zubnom folikulu, pokrovnoj gingivi, alveolarnoj kosti ili je možda neki drugi uzrok odgovoran za njegovo usporeno nicanje.

Biohemijske studije pokazuju da se u toku nicanja zuba dešavaju proteinske i enzimске promene u dentalnom folikulu, kao i nekoliko promena u količini faktora rasta i proteina. Svi faktori zajedno učestvuju u ubrzavanju, odnosno usporavanju procesa nicanja [2]. U prošlosti, eksperimenti usmereni na pronalaženje potencijalnih molekula koji iniciraju nicanje zuba podrazumevali su unošenje različitih molekula i posmatranje njihovog efekta na proces nicanja. Još jedan molekul koji inicira proces nicanja zuba je *colony-stimulating factor one* (CSF-1). Ovaj protein stimuliše razvoj monocita i kod laboratorijskih pacova inicira diferencijaciju osteoklasta i usmerava resorpciju kosti i formiranje puta erupcije zuba.

Dalje, od molekula je značajan i transformišući faktor rasta beta 1 (TGF- β 1). Ovaj molekul podražava sekreciju ekstracelularnog proteinskog matriksa, pre svega kolagen tipa I i fibronectina. Periodontalni ligament je tkivo nastalo iz dentalnog folikula, a TGF- β 1 je signalizator diferencijacije dela dentalnog folikula na periodontalni ligament.

Eksperimentalne studije na životinjama pokazuju nam da dentalni folikul ima glavnu ulogu, kao struktura koja formira put za krunicu u toku eruptivnog procesa [6]. Nakon selektivnog hirurškog odstranjenja delova folikula, bazalnog i koronarnog, erupcija zuba je sprečena. Resorpcija kosti, kao i formiranje eruptivnog puta, izostala je posle uklanjanja koronarnog dela, a formiranje kosti nije se dešavalo posle uklanjanja bazalnog dela. Iz ove studije zaključuje se da su proces resorpcije i formiranja alveolarne kosti, koji se dešavaju oko zuba u toku nicanja, regulisani i usmereni delovima dentalnog folikula.

Nicanje zuba treba posmatrati kao posledicu dejstva više faktora.

Vreme erupcije zuba

Vreme erupcije mlečnih zuba prilično se razlikuje, kako za pojedine mlečne zube tako i kod pojedine dece, te se obično govori o prosečnom vremenu erupcije. Prvo se između šestog i osmog meseca pojavljuju donji pa gornji centralni sekutići, a nakon toga, između osmog i desetog meseca, niču donji i gornji lateralni sekutići. Donji očnjaci i

molari gotovo se uvek pojavljuju pre gornjih, pri čemu prvi mlečni molar uvek niče pre očnjaka. Očnjaci izbijaju između 16. i 20. meseca, prvi mlečni molari između 12. i 16, a drugi mlečni molari između 20. i 30. meseca.

Vreme erupcije stalnih zuba podložno je individualnim varijacijama. Između šeste i sedme godine prvi se pojavljuju prvi stalni molari (obično prvo donji) ili donji centralni sekutići. Centralni gornji i lateralni donji sekutići pojavljuju se u ustima u sedmoj godini, lateralni gornji sekutići u osmoj, donji očnjaci u devetoj, donji i gornji premolari i gornji očnjaci između desete i dvanaeste godine, i drugi stalni molari između 11. i 13. godine života. Umnjaci se u ustima pojavljuju između 17. i 21. godine života.

Specifični standardi vezani za vreme nicanja i razvoja zuba predstavljaju važan resurs informacija za dečjeg stomatologa [9]. Varijacije u pogledu vremena nicanja zuba postoje i mogu biti posledica brojnih faktora, kako medicinskih tako i nutritivnih.

Varijacije u vremenu nicanja zuba normalne su kod većine dece, ali bitna odstupanja od ustanovljenih normativa trebalo bi kliničaru da budu signal da preduzme dijagnostičke procedure ne bi li ispitao zdravlje pacijenta i njegov rast i razvoj [10]. Iako je nicanje zuba pod znatnom kontrolom genetskih faktora, brojni generalni faktori, kao što su pol, socioekonomski status, kraniofacijalna morfologija, razvoj tela, mogu uticati na vreme erupcije zuba.

1. Genetski faktori. Zasigurno utiču na kontrolu razvoja zuba, što vidimo kod monozigotnih blizanaca, gde imamo podudaranje od 0,9. Bizigotni blizanci i rođačke studije pokazuju mnogo manju korelaciju, ali je i dalje podudaranje mnogo veće nego kod genetski nepovezanih individua.

Određene genetske malformacije mogu uticati na vreme nicanja zuba. Većina njih usporava erupciju, dok deo njih izaziva potpuni izostanak nicanja zuba.

2. Pol. Postoji slaganje naučnika, dokazano u brojnim studijama u prošlosti, da kod devojčica stalni zubi niču ranije nego kod dečaka [11]. Znatnije razlike nalazimo kod gornjih lateralnih inciziva i gornjih očnjaka, kao i kod donjih očnjaka. Razlike u vremenu nicanja su od četiri do šest meseci, najviše kod očnjaka. Ranije nicanje zuba kod devojčica dovodi se u vezu s ranijim početkom sazrevanja organizma.

Eruptivne sekvence, pogotovo u toku druge eruptivne faze, različite su među polovima: klasično vreme nicanja češće se pojavljuje među muškarcima (20% gornji zubi, 17% donji zubi) nego ženama (12% gornji, 8% donji). Kod devojčica se maksilarni očnjak očekuje pre drugog premolara, a mandibularni drugi premolar očekuje se pre drugog molara, dok je kod dečaka redosled obrnut.

3. Ishrana. Hronična malnutricija, koja je nastala u periodu ranog detinjstva, naučno je povezana sa zakasnelim nicanjem zuba.

4. Prevremeno rođenje. Urađene studije potvrđuju da prevremeno rođena deca imaju zakasnelo nicanje kako mlečnih tako i stalnih zuba.

Tabela 1. Broj stalnih zuba, telesna masa (kg), telesna visina (cm) i body mass index

Table 1. The number of permanent teeth, body weight (kg), body height (cm), body mass index

		Statistički pokazatelji/Statistical indicators								
		Srednja vrednost <i>Middle value</i>	Standardna devijacija <i>Standard deviation</i>	Varijansa <i>Variance</i>	Koeficijent asimetrije <i>Coefficient of skewness</i>	Standardna greška koeficijenta asimetrije <i>Standard error of skewness</i>	Koeficijent ekscesa <i>Coefficient of excess</i>	Standardna greška koeficijenta ekscesa <i>Standard error of the coefficient of excess</i>	Minimalna vrednost <i>Minimum value</i>	Maksimalna vrednost <i>Maximum value</i>
		Broj stalnih zuba/The number of permanent teeth								
Ukupno/Total		4,920	4,358	18,994	0,418	0,271	-1,149	0,535	0	13
Godište Age	2008.	8,770	2,891	8,358	-0,169	0,398	-1,117	0,778	3	13
	2009.	3,790	3,068	9,412	1,392	0,597	3,145	1,154	0	12
	2010.	0,970	1,542	2,378	1,571	0,427	2,283	0,833	0	6
			Telesna masa (kg)/Body weight (kg)							
Ukupno/Total		22,610	4,661	21,726	1,437	0,271	5,673	0,535	14	45
Godište Age	2008.	24,349	4,998	29,984	2,133	0,398	7,717	0,778	18	45
	2009.	23,893	3,948	15,584	-0,107	0,597	-0,063	1,154	17	31,5
	2010.	19,983	3,252	10,577	0,145	0,427	-0,657	0,833	14	26
			Telesna visina (cm)/Body height							
Ukupno/Total		118,397	7,747	60,013	0,098	0,271	0,642	0,535	97	141
Godište Age	2008.	123,086	6,218	38,669	0,919	0,398	0,657	0,778	114	141
	2009.	119,500	6,382	40,731	-0,047	0,597	-0,269	1,154	109	132
	2010.	112,413	5,802	33,660	-0,641	0,427	0,636	0,833	97	121
			Indeks telesne mase/Body mass index							
Ukupno/Total		16,064	2,181	4,759	1,448	0,271	5,979	0,535	11,110	26,627
Godište Age	2008.	16,141	2,512	6,309	2,285	0,398	8,040	0,778	13,250	26,627
	2009.	16,545	1,756	3,083	-0,387	0,597	0,133	1,154	13,013	19,700
	2010.	15,748	1,949	3,798	0,002	0,427	0,432	0,833	11,110	19,762

5. Socioekonomski faktori. U brojnim studijama rezultati pokazuju da deca iz bogatijeg socioekonomskog okruženja pokazuju raniji razvoj i erupciju zuba nego deca iz niže socioekonomske klase, iako neki naučnici nisu podržali tu teoriju. Mišljenje je da deca iz višeg socioekonomskog staleža imaju bolju zdravstvenu zaštitu i ishranu te da upravo ti faktori doprinose ranijem razvoju zuba.

6. Telesna masa i visina. Pozitivna korelacija između telesne mase i visine i vremena nicanja zuba dokazana je brojnim ranijim studijama. Viša i snažnija deca znatno su naprednija u dentalnom uzrastu. Istraživanja vezana za gojaznost i dentalni uzrast takođe pokazuju korelaciju: gojazna deca sazrevaju ranije i zubi im niču u proseku 1,2–1,5 godina ranije nego kod dece s normalnim *body mass index-om*. *Body mass index* definiše se kao težina u kilogramima podeljena s visinom u m². Upravo dečji stomatolozi imaju važnu ulogu u promociji oralnog zdravlja, jednako kao i u promociji fizičkog zdravlja. Sprečavanje karijesa predstavlja i sprečavanje gojaznosti te bi regularne kontrole trebalo da uključe skrining na gojaznost i obuku o zdravoj ishrani [12].

7. Kraniofacijalna morfologija. Nicanje zuba je u slaboj korelaciji s razvojem lica, ali postoji mišljenje da nicanje drugog stalnog molara može biti različito u skeletnim klasama I i II. Pojedine studije pokazuju da je u skeletnoj klasi III formiranje i nicanje maksilarnog molara usporeno [11].

8. Hormonalni faktori. Poremećaj rada endokrinih žlezda ima uticaj na ceo organizam pa i na denticiju. Hipotireoidizam, hipopituitarizam, hipoparatiroidizam, pseudohipoparatiroidizam najčešća su endokrina oboljenja povezana s usporenim nicanjem zuba.

Ubrzano nicanje povezuje se s povećanjem adrenal androgene sekrecije, kao posledica efekta hormona rasta ili tireoidnih hormona.

9. Sistemske bolesti. Većina sistemskih bolesti povezana je sa zakasnelim nicanjem zuba i jedino dijabetes ubrzava nicanje. Različiti mehanizmi uzrokuju zakasnelo nicanje zuba: gingivalna hiperplazija, fibromatoza, hormonalne promene koje dovode do resorpcije kosti.

Indeks telesne mase

Indeks telesne mase - body mass index (BMI) definiše se kao težina u kilogramima podeljena s visinom u metrima na kvadrat.

Body mass index može se povezati s prevalencijom karijesa [13]. Promene u načinu života i ishrane vode društvo k trendu nezdravog načina života i ishrani energetski bogatom hranom i pićem. Rezultat toga je pojava gojaznosti i preterane težine kod dece. Osim različitih sistemskih bolesti koje se mogu javiti kao posledica gojaznosti, ovakav način ishrane dovodi i do pojave karijesa.

Kategorije BMI određene su tabelom za svaki uzrast. Postoje četiri kategorije težine: nedovoljna težina, normalna težina, prekomerna težina i gojaznost.

Cilj ove studije bio je da utvrdi vreme erupcije prvih stalnih molara i stalnih inciziva, da uporedi to vreme s *body mass indexom*, telesnom težinom (BW) i visinom (BH).

Materijal i metode – klinička epidemiološka studija

U tri različite ustanove (dve škole i jedna predškolska ustanova, u opštini Novi Bečej u Srbiji) posmatrano je stotinu dece predškolskog i školskog uzrasta s tek izniklim zubima – dece od pet do sedam godina. Istraživanje je sprovedeno u Novom Bečeju od oktobra do decembra 2015. godine. Uzeti kriterijumi su: zdrava deca, bez bilo kakvog poznatog poremećaja rasta i razvoja, mentalnih bolesti ili kongenitalnih anomalija. Telesna masa i visina mereni su kod svake individue i izvršen je klinički pregled usne duplje kako bi se utvrdio status nicanja stalnih zuba. Korelacioni koeficijent korišćen je kako bi se pronašla korelacija između *body mass indexa* (BMI), telesne težine (BW) i telesne visine (BH) i broja stalnih zuba, a samim tim i vremena erupcije.

Korišćen je Pirsonov koeficijent korelacije, T-test nezavisnih uzoraka da bi se utvrdila razlika između dece sa stalnim zubima i bez stalnih zuba i korelacioni odnos između BW, BH, BMI i postojanja tj. broja stalnih zuba.

Rezultati

U studiji je učestvovalo stotinu dece predškolskog i školskog uzrasta s tek izniklim zubima – dece od pet do sedam godina.

Deca su prosečno stara 6,06 godina. Deca bez stalnih zuba čine 27,85% od ukupnog broja.

(A)

Rekonfiguracijom postojećih podataka o broju stalnih zuba kod dece u dve kategorije – (a) deca bez stalnih zuba i (b) deca sa stalnim zubima – sprovođenjem T-testa nezavisnih uzoraka i veličina uticaja (η^2), na osnovu analize utvrđeno je postojanje znatne razlike između te dve grupe dece u pogledu telesne težine $t(77) = 4.279$, $p < 0,010$, $\eta^2 = 0,172$ i telesne visine $t(77) = 9,6604$, $p < 0,010$, $\eta^2 = 0,316$.

Testom je pokazano da nema značajne razlike između grupa dece sa stalnim zubima i grupa dece bez stalnih zuba u odnosu na BMI $t(77) = 0,548319$, $p = 0,320$ $\eta^2 = 0,013$.

Tabela 2. Korelacija između BMI* i postojanja stalnih zuba dece
Table 2. Correlation between BMI* and existence of permanent teeth

Korelacija/Correlation	Postojanje stalnih zuba/Existence of permanent teeth	
Telesna masa (kg)/Body weight (kg)	r = 0,414	p < 0,010**
Telesna visina (cm)/Body height (cm)	r = 0,563	p < 0,010**
BMI*/BMI*	r = 0,113	p = 0,320

*Indeks telesne mase/Body mass index

(B)

Nakon statistički utvrđene razlike između grupa dece bez stalnih zuba i sa stalnim zubima i pokazatelja visine, težine, BMI, urađena je i korelaciona analiza putem Pirsonovog koeficijenta korelacije sa sledećim rezultatima:

1. Pozitivna korelacija $r = 0,414$ između telesne mase i postojanja stalnih zuba dece, koja je statistički značajna na nivou $p < 0,01$.
2. Jaka pozitivna korelacija $r = 0,563$ pokazana je između telesne visine i postojanja stalnih zuba dece, koja je statistički značajna na nivou $p < 0,01$.
3. Nema statistički značajne korelacije između BMI i postojanja stalnih zuba dece (**Tabela 2**).

(C)

Korelaciona analiza putem Pirsonovog koeficijenta korelacije onda je sprovedena između pokazatelja visine, težine, BMI i broja stalnih zuba kod dece, i to u odnosu na svu decu ukupno i posebno za grupe dece istog godišta, sa sledećim rezultatima:

1. Pozitivna korelacija između telesne mase, telesne visine i broja stalnih zuba kod dece 2008. i 2010. godišta, koja je statistički značajna na nivou $p < 0,05$.
2. Jaka pozitivna korelacija $r = 0,496$ pokazana je između telesne težine i broja stalnih zuba dece, koja je statistički značajna na nivou $p < 0,01$.
3. Jaka pozitivna korelacija $r = 0,655$ pokazana je između telesne visine i broja stalnih zuba dece, koja je statistički značajna na nivou $p < 0,01$.
4. Nema statistički značajne korelacije između BMI i broja stalnih zuba dece (**Tabela 3**).

Tabela 3. Korelacija između BMI* i broja stalnih zuba dece
Table 3. Correlation between BMI* and number of permanent teeth

Korelacija/Correlation	Broj stalnih zuba/Number of permanent teeth							
	Ukupno/Total		2008. godišta/age		2009. godišta/age		2010. godišta/age	
Telesna masa (kg)/Body weight (kg)	r = 0,496	p < 0,010**	r = 0,372	p = 0,028*	r = 0,242	p = 0,404	r = 0,275	p = 0,142
Telesna visina (cm)/Body height (cm)	r = 0,655	p < 0,010**	r = 0,348	p = 0,041*	r = 0,324	p = 0,258	r = 0,405	p = 0,027*
BMI*/BMI*	r = 0,130	p = 0,254	r = 0,195	p = 0,195	r = 0,103	p = 0,726	r = 0,010	p = 0,958

*Indeks telesne mase/Body mass index

Statističkom analizom (A) utvrđena je značajnost razlika u telesnoj težini i visine između grupe dece kod koje postoje stalni zubi i grupe dece bez stalnih zuba; (B) utvrđen odnos, pozitivna korelacija između telesne težine i postojanja stalnih zuba; (C) utvrđen odnos, pozitivna korelacija između telesne težine i broja stalnih zuba, jaka pozitivna korelacija između telesne visine i broja stalnih zuba; (D) utvrđeno je da BMI nije faktor koji je statistički relevantan u pogledu postojanja stalnih zuba i u pogledu broja stalnih zuba kod dece.

Negativna povezanost i značajna korelacija primećena je između BW i vremena nicanja, kao i BH i vremena nicanja.

Tumačenjem rezultata iz tabele uočava se da se vreme nicanja stalnih molara i stalnih inciziva povećava sa smanjenjem vrednosti telesne mase i telesne visine.

Diskusija

Erupcija zuba u usnoj duplji pokazuje približni hronološki vremenski raspon i pod uticajem je različitih faktora, kao što su genetski faktori, pol, ishrana, prevremeno rođenje, socioekonomski faktori, težina i visina, kraniofacijalna morfologija, hormonalni faktori i sistemske bolesti. Čak i da postoji samo jedan glavni izvor nicanja, sigurno je da na njega utiču brojni drugi faktori. Može se zaključiti da nicanje zuba predstavlja seriju metaboličkih procesa koji uzrokuju usklađenu resorptivnu i apozicionu aktivnost na koštanom tkivu u blizini klice, što izaziva kretanje zuba i njegovo postavljanje na genetski predodređeno mesto.

Naučne studije nicanja zuba bave se procesom erupcije iz nekoliko aspekata:

– Vreme nicanja je predmet kliničkih studija kako u mlečnoj tako i u stalnoj denticiji [5]. Jedna od njih, urađena u Indiji da bi se odredila hronologija eruptivnih parametara u mlečnoj denticiji, za zaključak ima da je kod dečaka tendencija nicanja svih mlečnih zuba, osim maksilarnog drugog molara i mandibularnog prvog mlečnog molara u obe vilice, sporija nego kod devojčica [7].

– Kliničke studije Ogadescu i saradnika pokazuju razliku u vremenu nicanja zuba između polova. Rezultat govori u prilog ranijeg nicanja zuba kod devojčica [3].

– Kao posebne naučne studije takode su zanimljive i one koje dovode u korelaciju nicanje zuba, dentalni uzrast, skeletni uzrast i godište deteta. Tako te studije pokazuju kako je nicanje zuba povezano s koštanim razvojem individue i dokazano je da je povezanost značajna i važna za razumevanje.

– Zanimljive studije Svendsena i Bjorka dokazuju da je impakcija mandibularnog umnjaka posledica kasne maturacije zuba i rane skeletne maturacije, pa je tako kasna mineralizacija mandibularnih umnjaka u kombinaciji s ubrzanim fizičkim razvojem važan etiološki faktor u nastanku impakcije mandibularnih umnjaka [8].

– Osim ovih studija, zanimljive su i one koje pokazuju korelaciju između vremena nicanja različitih zuba, dužine erupcionog procesa, varijacija u intenzitetu nicanja itd.

Rane studije Cohena (1962) dokazale su da unošenje epidermalnog faktora rasta (EGF) rezultuje prevremenom erupcijom inciziva kod glodara [2]. Još jedan molekul koji se vezuje za EGF receptor, poznat kao transformišući faktor rasta alfa (TGF- α), takode ubrzava nicanje zuba (Tam, 1985). Ipak, završni udarac ovim teorijama dala je studija genetičara koja je dokazala da odsustvo TGF- α neće usporiti ili odgoditi erupciju zuba (Mann i saradnici, 1993). Naravno da EGF može zameniti dejstvo TGF- α , a isto tako može delovati kao kompetitivni molekul za regulaciju nicanja i razvoja.

In vitro studije na ćelijama *reticuluma strelatuma* (Wise, 1990) kao i na ćelijama dentalnog folikula (Wise, 1992) dale su pretpostavku da kaskada molekula signalizira zapravo početak procesa nicanja zuba [2].

Poređenja radi, u studijama Sabharwala iz 2013. godine rezultati su takvi da se zaključuje kako se povećanje vremena erupcije povezuje sa smanjenjem vrednosti BMI; ovakav podatak kao statistički značajan nismo dobili [13].

Zaključak

Telesna težina, a posebno telesna visina značajni su pokazatelji vremena nicanja prvih stalnih molara i stalnih inciziva.

Porast BH u populaciji istog godišta znači da je veća šansa da je došlo da rasta prvih stalnih molara i stalnih inciziva.

Vreme nicanja prvih stalnih molara i stalnih inciziva povećava se sa smanjenjem vrednosti BW i BH.

Literatura

1. Beloica D. Dečja stomatologija. Beograd: Elit Medica; 2000.
2. Marks CS Jr, Gorski JP, Wise GE. The mechanism and mediators of tooth eruption: models for developmental biologists. *Int J Dev Biol.* 1995;39:223-30.
3. Ogodescu A, Tudor A, Szabo R, Daesen C, Brati E, Ogodescu A. Up to – date standards of permanent tooth eruption in Romanian children. *Jurnalul pediatriului.* 2011;14(53-54):10-6.
4. Gajic M, Lalić M. Dečja stomatologija. Pančevo: Stomatološki fakultet; 2011.
5. Kjaer I. Mechanism of human tooth eruption: review article including a new theory for future studies on the eruption process. *Scientifica (Cairo).* 2014;2014:341905.
6. Marks SC Jr, Cahill DR. Regional control by the dental follicle of alterations in alveolar bone metabolism during tooth eruption. *J Oral Pathol.* 1987;16(4):164-9.
7. Gunashekhar M, Tenny J. Longitudinal study of age and order of eruption of primary teeth in Indian children. *J Clin Exp Dent.* 2010;2(3):113-6.
8. Svendsen H, Bjork A. Third molar impaction: a consequence of late M3 mineralization and early physical maturity. *Eur J Orthod.* 1988;10(1):1-12.
9. Dahiya BR, Singh V, Parveen S, Singh H, Singh D. Age estimation from eruption of permanent teeth as a tool for a growth monitoring. *J Indian Acad Forensic Med.* 2013;35(2):148-50.
10. Altmonaitiene R, Balciuniene I, Tutkuvienė J. Factors influencing permanent teeth eruption, Part one: general factors. *Stomatologija.* 2010;12(3):67-72.
11. Bilewicz WZ, McGregor IA. Eruption of permanent teeth in African (Gambian) children in relation to age, sex and physique. *Ann Human Biol.* 1975;2(2):117-28.
12. Hilgers K, Akridge M, Scheetz JP, Kinane DE. Children obesity and dental development. *Pediatr Dent.* 2006;28(1):18-22.
13. Sabharwal R, Shamindra S, Sharma B, Singh S, Bastogi U. Correlation of body mass index with eruption time of permanent first molars and incisors and carries occurrence: a cross-sectional study in school children in Uttar Pradesh, India. *Eur J Gen Dent.* 2013;2(2):114-8.

Summary

Tooth eruption in the oral cavity occurs over a broad chronological age range and is influenced by various factors like genetics, gender, nutrition, pre-term birth, socioeconomic factors, height and weight, craniofacial morphology, hormonal factors and systemic diseases. The aim of this study was to determine the mean eruption time of permanent first molars and incisors; to compare this with body mass index, body weight and body height. One hundred pre-school and school children of 'just erupted' teeth, of age 5-7 years, were obtained from 3 different schools and pre schools of Novi Bečej Municipality, Serbia. The inclusion criteria were: healthy children, free from any known disorder affecting growth, mental disease or congenital anomalie. Weight and height of these individuals were measured and the clinical examination of the oral cavity was done to assess the eruption status of permanent teeth. The correlation coefficient was utilized to find the correlation between body mass index, body weight and height with eruption time. The correlations were determined. Body mass index and eruption time were found to be negatively associated. Negative association and significant correlation was observed between body weight and eruption time, also between body height and eruption time. The correlation with weight and height could be taken in account, but not the correlation with body mass index. Eruption time of permanent first molars and incisors increases with decrease in body mass index values, eruption time of permanent first molars and incisors increases with decrease of body weight and body height values.

Key words: *Body Mass Index; Body Weight; Body Height; Child Development; Child; Child, Preschool; Tooth Eruption; Dentition, Permanent; Molar; Incisor*

Rad je prihvaćen za štampu: 5. X 2016.

UDK: 611.314-053.2: 572.087

Specijalistička ORL ordinacija „Dr Vukoje”, Novi Sad-Petrovaradin

SUBMUKOZNE KONHOPLASTIKE U TRETMANU HRONIČNO ZAPUŠENOG NOSA

SUBMUCOSAL TURBINOPLASTY IN TREATMENT OF CHRONIC NASAL OBSTRUCTION

Novak VUKOJE

Sažetak – Jedan od najčešćih uzroka hronično „zapušenog” nosa jeste hipertrofija donjih nosnih školjki. Brojne intervencije stoje nam na raspolaganju u tretmanu ove patologije. Hirurgija uključuje funkcionalne i invazivne procedure. I pored svega, do danas ne postoji konsenzus o tome koja je tehnika najefikasnija. Radiofrekventna ablacija jedna je od intervencija koja se koristi u tretmanu nosne opstrukcije izazvane hipertrofijom donjih školjki. Cilj konhalne hirurgije je smanjenje volumena školjki, redukcija nazalne opstrukcije, očuvanje nosne funkcije uz minimalne komplikacije. Prospektivno-retrospektivna studija obuhvatila je dvesta pacijenata operisanih u ORL ordinaciji „Dr Vukoje” u Petrovaradinu od januara 2012. do decembra 2015. godine zbog nazalne opstrukcije uzrokovane uvećanim nosnim školjkama, a otporne na medikamentoznu terapiju. Dijagnoza je postavljena na osnovu anamneze, kliničkog pregleda, endoskopije nosa, efedrinskog testa, testa palpacije sluznice školjki, po potrebi RTG i rinomanometrije. Za intervencije je korišćen radiotalasni aparat marke *Dr Oppel ST-501* snage 70 vati. Pomoću monopolarne elektrode, čiji se aktivni vrh plasira u submukozno tkivo školjke, učini se jedna ili više mikrotermalnih lezija, zavisno od veličine školjki i debljine sluznice. Vreme aplikacije iznosi 10–15 sekundi po seansi. Kontrolni pregledi rađeni su u prvom, trećem i šestom postoperativnom mesecu. Od 200 operisanih, 158 (79%) pacijenata bilo je zadovoljno urađenom operacijom, devet (4,5%) delimično, dok 33 (16,5%) pacijenta nisu imala nikakvo poboljšanje kako na osnovu subjektivnih tako i objektivnih parametara. Submukozne konhoplastike predstavljaju jednostavnu, bezbednu, sigurnu i efikasnu metodu u rešavanju nazalne opstrukcije izazvane hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki. Naredne studije, gde će se analizirati rezultati na duži period, daće dalji sud o kredibilnosti i efikasnosti ove metode.

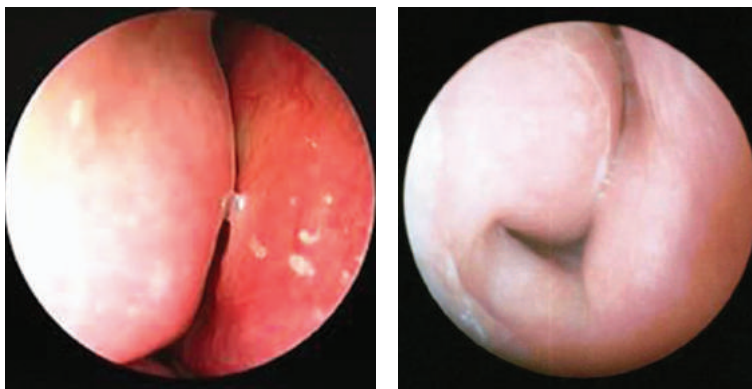
Ključne reči: nazalna opstrukcija; nosna šupljina; nosne školjke; otorinolaringološke hirurške procedure; radio talasi; ablacija kateterom; ishod lečenja

Uvod

Uvećane nosne školjke su po učestalosti drugi uzrok hronične nazalne opstrukcije, iza devijacije nosne pregrade [1–3, 12]. Smatra se da u svetu skoro dve milijarde ljudi ima hronično zapušen nos uzrokovan ovom etiologijom. Hipertrofija sluznice može zahvatiti bilo koji deo školjke od njene prednje polovine, srednje ili zadnje trećine, te cele dužine. Debljina sluznice konhi varira: u prednjoj trećini 1,15 mm, srednjoj trećini 0,75 mm, zadnjoj trećini 0,65 mm. Hipertrofija nosnih školjki može biti uzrokovana izolovanom hiperplazijom sluznice, protruzijom koštanog dela školjke, te udruženog jednog i drugog faktora. Obično je obostrana, mada postoji i jednostrana kompenzatorna hipertrofija, najčešće na suprotnoj strani od devijacije nosne pregrade. Njihova je uloga u fiziologiji disanja velika i one učestvuju u vlaženju, zagrevanju i čišćenju vazduha. Takođe, ne treba izostaviti značaj ovih struktura u olfakciji i fonaciji. Ciklus naizmenične kongestije jedne pa druge strane nosa, a on se odvija na dva do šest sati, ukazuje na to da nikada obe nosnice nisu podjednako prohodne. Disfunkcija nosnih školjki smatra se primarnom u nastanku balansnog rinitisa koji se manifestuje zapušenjem nosnice na strani na kojoj se spava.

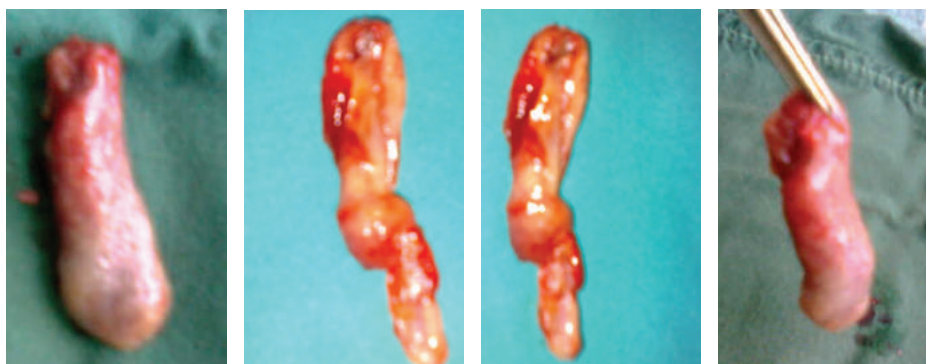
Na donje nosne školjke otpada 25–30% ukupne površine sluznice nosa (**Slika 1**).

Kao uzrok hiperplazije pominje se alergija, vazomotorni, hormonalni, idiopatski, medikamentozni, infektivni rinitis i tako dalje. Hiperaktivna sluznica, balansni rinitis, „nabildovane školjke” kod bildera koji koriste anabolike,



Slika 1. Uvećana nosna školjka (II i III stadijum, po Friedmanu)

Figure 1. Enlarged turbinate (Stage II and III according to Friedman)



Slika 2. Izgled odstranjenih nosnih školjki
Figure 2. Removed nasal mussels

ušmrkivače droge i drugo ne treba izostaviti iz ove grupe rinopatija. S obzirom na to da postoji koštana, mukozna i koštano-sluznička hiperplazija školjki, vrlo je važno odrediti o kojoj je reč. Za to se koristi takozvani efedrinski test na osnovu kojeg možemo izdiferencirati da li je hiperplazija mukozna ili koštana. Sem toga, nakon ovoga testa bolja je vidljivost stražnjih partija nosnih školjki. Test palpacije nosačem vate može biti od koristi u proceni između „meke” i „krute” hiperplazije konhi. Ako je sluznica mekana i ugiba se na dodir, to ukazuje na hipertrofiju sluznice. Simptomi kao posledica ove patologije najčešće se ispoljavaju u vidu nazalne kongestije, rinoreje, postnazalnog dripa, kijanja, rinogenih glavobolja, bučnog spavanja, oscilacija u pragu mirisa i drugog.

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničkog ORL nalaza (prednja i zadnja rinoskopija), fiberendoskopije, mukocilijarnog klirensa, po potrebi rinomanometrije, RTG paranazalnih sinusa... U tretmanu ovakvih stanja obično se primenjuje konzervativno-medikamentozna terapija, te ako u narednih nekoliko meseci izostanu rezultati, razmišlja se o hirurškom modalitetu. Hirurgija nosnih školjki datira od 1890. godine (Jones). Holm je 1900. godine opisao stadijume uvećanja nosnih školjki i hirurško iskustvo na 1.500 operisanih slučajeva konhotomije, odnosno potpunog odstranjenja donjih nosnih školjki [11]. Zbog komplikacija kao što su atrofični rinitis i *empty nose syndrom*, operacije ovoga tipa gotovo su napuštene. Sem toga, ove hirurške intervencije iziskuju totalnu anesteziju s rizikom krvarenja i višednevnim nošenjem tampona u nosu (Slika 2).

Danas su aktuelne brojne hirurške tehnike koje se s više ili manje uspeha koriste u rešavanju ove patologije. Klasična hladna tehnika, krioterapija, elektrokauter, laser, koblator, visokofrekventni radiotalasi, mikrodebrider moguće su opcije u tretmanu „hronično zapušenog nosa” izazvanog hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki [2, 3].

Pitanje kojoj tehnici i metodi dati prednost diskutabilno je zbog postojanja argumenata za svaku od njih i protiv svake od njih. Mnogo je važnije to da li je hirurgija zaista prava opcija lečenja ove patologije. Manje invazivne tehnike, s ciljem očuvanja sluznice, poboljšanja subjektivnih tegoba i izbegavanja komplikacija imaju prednost. Jedna od njih je i submukozna konhoplastika koja se izvodi visokofrekventnim radiotalasima, specijalno dizajniranom elektrodom, na permanentno oteklom podsluzničnom tkivu koje je uglavnom odgovorno za ovu patologiju. U većini slučajeva dovoljna je samo jedna jedina seansa za momentalno „otpušavanje” nosa. Moguće tegobe u prvoj postoperativnoj nedelji eliminišu se postepeno i spontano. U slučaju recidiva uvek je moguće ponoviti proceduru. Nakon ove intervencije nema postavljanja tampona niti nazalne hemoragije.

Prvu intervenciju na uvećanim nosnim školjkama u Srbiji ovom tehnikom uradio je dr Novak Vukoje na ORL odeljenju Vojne bolnice u Novom Sadu januara 2002. godine.

Indikacije za radiotalasnu hirurgiju su:

- hiperplastična sluznica nosnih školjki koja uzrokuje hroničnu nazalnu opstrukciju refrakternu na medikamentoznu terapiju;
- kada školjke mehanički blokiraju nosnu valvulu;
- kada školjke remete aeraciju i drenažu sinusa;
- kod slip apneje i hrkanja;
- kod teškoća u primeni CPAP aparata;
- kod FESS hirurgije (da se obezbedi pristup ostijumu);
- rinogene glavobolje i dr.

Cilj rada bio je prikazati naše rezultate hirurškog lečenja hronične nazalne opstrukcije izazvane hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki primenom visokofrekventnih radiotalasa.

Materijal i metode

Autor je od januara 2012. do decembra 2015. godine operisao dvesta pacijenata (360 školjki) uzrasta od 16 do 64 godine zbog zapušenog nosa uzrokovanog hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki. Kod 160 pacijenata rađena je obostrana, a kod 40 jednostrana konhoplastika.



Slika 3. Submukozne konhoplastike u toku (desno). Radiotalasni aparat Dr Oppel ST-501 s aktivnom i pasivnom elektrodom (levo)

Figure 3. The submucosal concha plastics in process (right). Radio-wave apparatus "dr Oppel ST-501" with both active and passive electrode (left)

Kod svih operisanih prethodno je urađen endoskopski pregled nosa, alergološki test, efedrinski test, palpatorni test nosačem vate i po potrebi RTG PNS. Jedan broj pacijenata obavio je i rinomanometrijsko ispitivanje.

Nosne školjke klasifikovane su po stepenu uvećanja (*Friedman grading sistem*) na II ili III stadijum [10]. Pod III stadijumom podrazumeva se stanje kada donja školjka potpuno okludira prostor u nosnoj šupljini.

Kod svih pacijenata prethodno je sprovedena medicinska terapija (antihistaminici, intranazalni steroidi, sprejovi na bazi morske soli...) koja nije postigla zadovoljavajuće rezultate.

Hirurške intervencije izvedene su pomoću aparata *Dr Oppel ST-501* primenom monopolarnog moda u spec. ORL ordinaciji „Dr Vukoje” u Petrovaradinu. Pacijenti su operisani u lokalnoj anesteziji koja podrazumeva prskanje sluznice preparatom *Xylocain sprej 10%* i dodatnom infiltracijom dva mililitra *Xylocaina 1%* u sluznicu donjih školjki (**Slika 3**).

Pri radu vođeno je računa o:

- 1) izboru aktivne elektrode,
- 2) izlaznoj snazi,
- 3) vrsti talasa,
- 4) vremenu aplikacije,
- 5) frekvenciji.

Radiotalasna elektroda plasira se submukozno paralelno s kosti školjke do mesta gde se želi izazvati mikrotermalna lezija s podešenim parametrima i vremenskim tajmerom od deset do petnaest sekundi. Broj lezija zavisi od debljine sluznice i veličine školjke. Pri tome se posebno vodi računa da se ne ledira sluznica, periost ili kost. Pacijenti su napuštali ordinaciju 30 minuta nakon intervencije uz savet da ne duvaju nos naredne tri nedelje i toaletu nosa sprovede primenom nekog od rastvora morske soli. Ako je reč o alergijskoj genezi hiperplazije, uključuje se i dodatna terapija. Kontrolni pregledi sprovedeni su nakon jednog, tri i šest meseci posle operacije.

Rezultati

Svi pacijenti žalili su se na primarne smetnje u vidu hronično zapušenog nosa, a one su praćene ostalim nazalnim simptomima uzrokovanim hipertrofijom sluznice donjih nosnih školjki. Od dvesta pacijenata bilo je 138 njih muškog pola, a 62 ženskog te se taj odnos kreće 2,2 : 1 u korist jačeg pola.

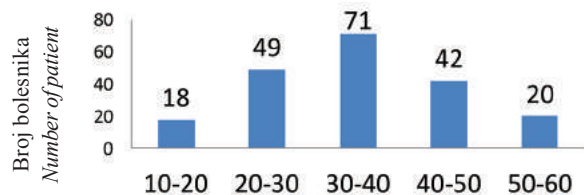
U pogledu uzrasta dominira populacija od 30. do 40. godine života. Najmlađi pacijent imao je 12, a najstariji 59 godina (**Histogram 1**). Uzrok hiperplazije sluznice donjih nosnih školjki bio je alergijski rinitis – 62 pacijenta, medikamentozni rinitis – 44 pacijenta, idiopatski rinitis – 38 pacijenata, vazomotorni rinitis – 35, hronični rinosinusitis u 21 slučaju.

Postoperativni rezultati analizirani su na osnovu upitnika – VAS (vizuelno-analogni skala) i VPS (verbalno samoocenjivanje), koji obuhvataju: disanje preko nosa tokom dana i noći, curenje nosa, slivanje sekreta niz stražnji zid ždrebla, poboljšanje praga mirisa, intenzitet bućnog spavanja, glavobolje, period bez korišćenja kapi za nos i dr.

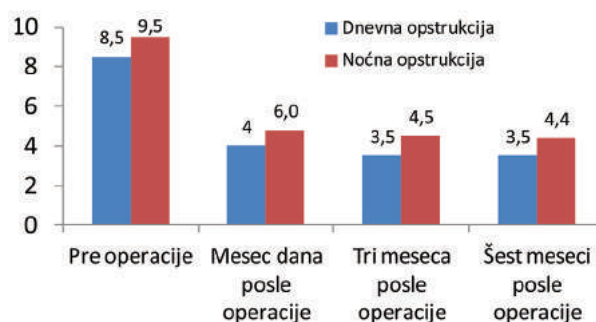
Procena uspešnosti ove operacije rađena je u prvom, trećem i šestom mesecu nakon intervencije na osnovu objektivnih (endoskopske evaluacije donjih nosnih školjki) i subjektivnih parametara (VAS i VPS: zadovoljan, delimično zadovoljan, nezadovoljan). Rezultati su komparirani pre i posle operacije (**histogrami 2 i 3**).

U prvoj nedelji nakon intervencije preko 90% operisanih pacijenata žalilo se na pogoršanje tegoba, što je u korelaciji i s drugim autorima [4, 5, 12]. To su najčešće: nazalna kongestija, rinoreja, blaga lokalna bol, neznatna sukrvica, zapušeni nos i ostalo. Obično početkom druge sedmice smetnje postepeno regresiraju da bi se krajem prvog postoperativnog meseca od 200 operisanih kod 160 pacijenata ili 80% znatno reducirali simptomi, posebno nazalna opstrukcija.

Većina operisanih izjavila je da su u narednim mesecima posle intervencije zadovoljni regresijom navedenih simptoma. Signifikantno niži intenzitet hrkanja, koje je kod brojnih pacijenata, pored nazalne opstrukcije, bio vodeći simptom zbog čega su potražili pomoć, zabeležen je već krajem četvrte nedelje.



Histogram 1. Distribucija bolesnika po starosnoj strukturi
Histogram 1. Distribution of patients by age structure



Histogram 3. VAS (stanje dnevne i noćne opstrukcije pre operacije, mesec dana, tri i šest meseci posle intervencije)
Histogram 3. VAS/s daily and nightly obstruction before, month after, three and six months after the intervention

Iz **grafikona** se vidi da su se simptomi otežanog disanja na nos tokom narednih meseci znatno popravili, kako preko dana tako i za vreme spavanja. Većina pacijenata izjavila je da više nema potrebe za korišćenjem kapi za nos i da su zadovoljni učinjenom procedurom.

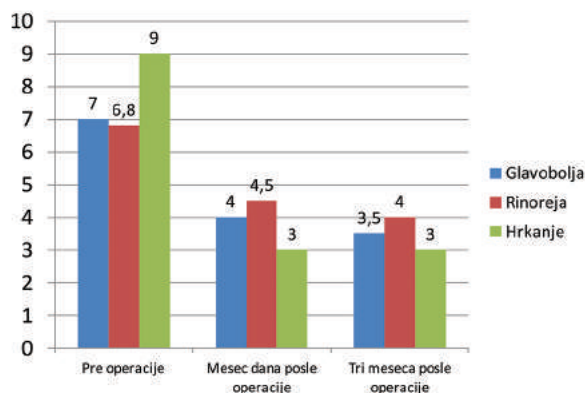
Na kraju šestog meseca je 158 pacijenata (79%) bilo zadovoljno urađenim tretmanom, devet pacijenata (4,5%) delimično, dok kod 33 pacijenta (16,5%) nije bilo nikakvog poboljšanja. Korišćen je VAS u rasponu od nula do deset, gde nula znači bez tegoba, a deset ekstremno izražene smetnje (**Tabela 1**).

Tabela 1. Postoperativni rezultati
Table 1. Postoperative results

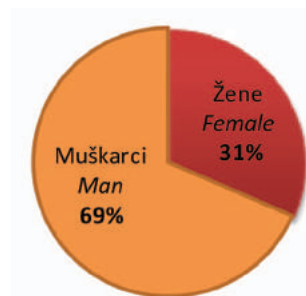
Vreme posle operacije/Period after the surgery	Mesec dana/Month	Tri meseca/Three months	Šest meseci/Six months
Zadovoljni pacijenti/Satisfied patients	160 (80%)	158 (79%)	158 (79%)
Delimično zadovoljni/Partially satisfied	9 (4,5%)	9 (4,5%)	9 (4,5%)
Nezadovoljni/Dissatisfied	31 (15,5%)	33 (16,5%)	33 (16,5%)

Diskusija

Hipertrofija sluznice donjih nosnih školjki drugi je po redu uzrok hronične nazalne opstrukcije. Hirurške procedure uvećanih nosnih školjki bile su tema poslednjih stotina godina. Danas su brojne operativne tehnike aktuelne u redukciji volumena donjih školjki. I pored svega nedostaje konsenzus o optimalnoj proceduri u tretmanu ove patologije. Idealna intervencija bila bi ona koja bi očuvala fiziološke funkcije školjki kao što su regulacija vlaženja, grejanja i čišćenja udahnutog vazduha, bez komplikacija [1, 3, 9].



Histogram 2. VAS – subjektivna procena simptoma (glavobolja, rinoreja i hrkanje, pre i posle operacije)
Histogram 2. VAS- Individual assessment of symptoms (headache, rhinorrhea and snoring-before and after surgery)



Grafikon 1. Distribucija bolesnika prema polu
Graph 1. Distribution of patients by gender. (Men 69%, Women 31%)

Brojne studije koje se odnose na efikasnost radiotalasne hirurgije u redukciji nazalne opstrukcije uzrokovane hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki ukazuju na to da ova tehnika ima niz prednosti u odnosu na ostale, kao što su klasična hladna tehnika, elektrokauter, laser, krioterapija i dr. [1–3, 5, 6, 10]. Radiofrekventna ablacija, odnosno submukozne konhoplastike su u principu funkcionalne procedure čiji je cilj maksimalno smanjenje volumena školjki, brzo i dugoročnije otpušavanje nosa, očuvanje sluznice uz minimalne komplikacije. Ovom operacijom postiže se proširenje prostora u nosu, smanjenje otpora u disajnim putevima, redukcija nazalne i postnazalne sekrecije, bolja aeracija i drenaža sinusa, mirniji san i dr. [1, 5–8]. Proces redukcije nosnih školjki odvija se preko mikrotermalne lezije – opekotine na mestu aplikacije elektrode (submukozno tkivo), koje tokom budućeg vremena vodi preko nekroze i fibroze do formiranja ožiljka. Finalni rezultat toga je adhezivna izmeđusluznična i periosta školjke, redukcija krvnog protoka, smanjenje njenog volumena i ujedno proširenje vazdušnog puta. Pacijenti imaju osećaj kao da su im odstranjeni „čepovi” iz nosa. Step, uzrok i lokacija hiperplazije te uzrast i operativna tehnika mogu biti od značaja u efikasnosti ove procedure.

Međutim, ono što kompromituje uspeh ove intervencije, po mišljenju autora, jeste:

- loša selekcija pacijenata,
- neadekvatno poznavanje tehnologije,
- pogrešno plasiranje elektrode,
- nekroza sluznice zbog suviše velike energije,
- neravnomerna induracija sluznice anestetikom.

Naši rezultati su nešto slabiji nego rezultati S. B. Amarnatha i Arfin Aloora [3] objavljeni 2014. godine, gde su od sto pacijenata kod 92 (92%) simptomi nazalne opstrukcije potpuno eliminisani primenom ove tehnike. Prema njihovom mišljenju, i druge brojne studije [6–8, 12] demonstriraju efikasnost radiotalasa u tretmanu ove patologije. Cavalieretal [7] i Cingietal [8] ističu da se znatno poboljšanje simptoma pojavljuje krajem prvog postoperativnog meseca, što ide u prilog i našim rezultatima. Ti autori navode da nisu imali nikakvih neželjenih dejstava niti intra i post operativnih komplikacija nakon ove intervencije.

Komplikacije koje pominju neki autori [5, 12] prilikom ovih operacija moguće su i najčešće se manifestuju kao termičko oštećenje sluznice nosa, septo-konhalne priraslice, nekroza kostiju školjki, atrofični rinitis i dr. Obično su posledica direktne traume sluznice i primene prevelike radiofrekventne energije i iziskuju dodatne intervencije. Poznavanje ove tehnologije, pažljiv rad, podešavanje radiotalasne energije prema uzrastu pacijenta i debljini sluznice važni su parametri o kojima treba voditi računa [1, 2]. Preveliko oštećenje krvnih sudova i nerava ispod sluznice školjki može uzrokovati atrofični rinitis bez obzira na to što je sluznica ostala intaktna.

U našoj kazuistici od komplikacija bilo je u četiri slučaja formiranje sinehija između nosnih školjki i nosne pregrade koje su zahtevale dodatni tretman i uspešno su rešene. Takođe, u sedam slučajeva pri intervenciji u kaudalnom delu školjke bilo je krvarenje koje je zahtevalo tamponadu nosa.

Zaključak

Submukozne konhoplastike predstavljaju jednostavnu, bezbednu, sigurnu i efikasnu metodu u rešavanju nazalne opstrukcije izazvane hiperplazijom sluznice donjih nosnih školjki.

Patologija uvećanih nosnih školjki, stepen opstrukcije i lokacija hiperplazije sluznice ključni su parametri o kojima treba voditi računa.

Pritom, izbor aktivne elektrode, adekvatno podešena snaga aparata i iskustvo operatora može biti presudno u pogledu dobrih i loših rezultata.

Submukozne konhoplastike ne remete mukocilijarni klirens, ne oštećuju sluznicu, relativno brzo otpušavaju nos, nuspojave su zanemarive, komplikacije retke. Step i uzrok hiperplazije, uzrast i operativne tehnike mogu biti od značaja u uspešnosti ove procedure.

Nedostatak ove hirurgije je to što tokom budućeg vremena intervencija gubi na rejtingu. Optimalni rezultati kreću se obično do pet godina, kada intervenciju treba ponoviti.

Literatura

1. Vukoje N. Hranje i slinjenje - uzroci i lečenje. Petrovaradin: Maxima graf; 2015. s. 151-4.
2. Vukoje N. Primena radiofrekventnih talasa u hirurgiji glave i vrata. Acta medica saliniana 2008;37(2):137-42.
3. Amarnath SB, Arfin A. Role of radio frequency in the management of inferior turbinate hypertrophy. JEMDS. 2014;3(57):12984-8.
4. Salzano FA, Mora R, Dellepiane M, Zannisl, Salzano G, Moran E, et al. Radiofrequency, high frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior turbinotomy: microscopic and macroscopic effects on nasalmucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009;135(8):752-8.
5. Bhandarkar ND, Smith TL. Outcomes of surgery for inferior turbinate hypertrophy. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2010;18:49-53.
6. Parida PK, Santosh K, Ganesan S, Surinarayanan G, Saxena SK. The efficacy of radiofrequency volumetric tissue reduction of hypertrophied inferior turbinate in allergic rhinitis. Indian J Med Sci. 2011;65:269-77.

7. Cavaliere M, Mottola G, Iemma M. Comparison of the effectiveness and safety of radiofrequency turbinoplasty and traditional surgical technique in treatment of inferior turbinate hypertrophy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;133:972-8.
8. Cingi C, Ure B, Cakli H, Ozudogru E. Microdebrider assisted versus radiofrequency assisted inferior turbinoplasty: A prospective study with objective and subjective outcome measures. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2010;30(3):138-43.
9. Assanasen P, Choochurn P, Banhiran W, Bunnag C. Radiofrequency inferior turbinate reduction improves smell ability of patients with chronic rhinitis and inferior turbinate hypertrophy. *Allergy Rhinol (Providence).* 2014;5:12-6.
10. Batra PS, Seiden AM, Smith TL. Surgical management of adult inferior turbinate hypertrophy: a systematic review of the evidence. *Laryngoscope.* 2009;119(9):1819-27.
11. Friedman M, Tanyeri H, Lim J, et al. A safe, alternative technique for inferior turbinate reduction. *Laryngoscope.* 1999;109:1834-7.
12. Elizabeth Whitaker: Rhinoplasty, Turbinate Reduction, e Medicine, strana 1-16, oktobar 2007
13. Passali D, et al. Treatment of inferior turbinate hypertrophy: a randomized clinical trial. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2003;112(8):683-8.

Summary

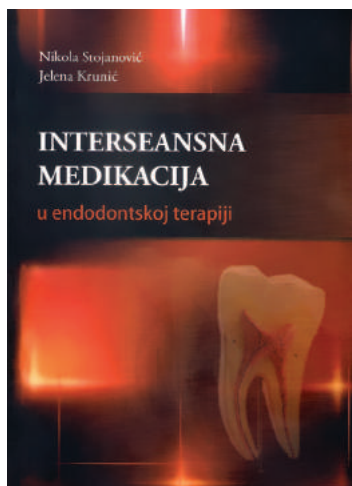
Introduction. Surgery of inferior turbinates is a divisive subject. Surgical management includes functional and invasive procedures. There is currently no consensus on the most effective technique. Radiofrequency ablation is one of numerous interventions available for the treatment of nasal obstruction secondary to inferior turbinate hypertrophy. The goals of inferior turbinate surgery include volume reduction, a reduction in nasal obstruction, and maintenance of nasal function while minimizing complications. **Material and methods.** Current study is a prospective-rectospective cram conducted in the ENT office „dr Vukoje” Petrovaradin from January 2012 to December 2015 with 200 patients who had nasal obstruction due to inferior turbinate hypertrophy and obstinate to medical therapy. The study was based on history of diagnosis, clinical examination, diagnostic nasal endoscopy, ephedrine test, palpation mucosa test, and imaging. We used radiofrequency generator “dr Opperl ST-501” unit with power of 70 watt radio wave emission in monopolar mode for 10-15 seconds. Postoperative follow up scheduled as follows: 1st month, 3rd month, 6th month. **Results.** Among 200 patients 158 patients/ 79 %/ completely relieved of symptoms, 9 patients /4, 5%/ partially relieved, 33 patients/16, 5%/ showed no improvement based on both subjective and objective parameters. **Conclusion.** Simple, harmless, minimally invasive daycare procedure advantages made the Radiofrequency tissue ablation procedure as one amongst the best apt surgical option for management of inferior turbinate hypertrophy and the current study added credit to its efficiency once again.

Key words: Nasal Obstruction; Nasal Cavity; Turbinates; Otorhinolaryngologic Surgical Procedures; Radio Waves; Catheter Ablation; Treatment Outcome

Rad je prihvaćen za štampu: 27. IX 2016.

UDK: 616.213/214-089.8

**PRIKAZI KNJIGA
BOOK REVIEWS**



**PRIKAZ UDŽBENIKA „INTERSEANSNA MEDIKACIJA U
ENDODONTSKOJ TERAPIJI”**

Nikola STOJANOVIĆ i Jelena KRUNIĆ

U 2016. godini izašao je iz štampe udžbenik „Interseansna medikacija u endodontskoj terapiji”, autora Nikole Stojanovića i Jelene Krunić, nastavnika stomatološkog odseka Medicinskog fakulteta u Foči.

Udžbenik je organizovan u dva dela, ima jedanaest poglavlja, 135 strana, devet tabela, četiri šeme i 47 slika. Prvi deo udžbenika čine četiri poglavlja:

1. Endodonska infekcija;
2. Značaj i uloga biofilma u dezinfekciji kanala korena;
3. Uticaj anatomije kanalnog sistema na dezinfekciju i
4. Efikasnost endodontskih procedura.

U prvom delu udžbenika autori jasno ističu činjenicu da iako se poslednjih decenija znatno unapredila endodonska terapija, ishod lečenja nije se ni promenio ni poboljšao. Smatra se činjenicom to da je samo nekoliko tehničkih

inovacija usmereno ka rešavanju glavnog endodontskog problema – eliminaciji mikroorganizama iz kanalnog sistema, posebno iz apeksnog dela kanala korena. Imajući u vidu značaj mikroorganizama u kanalnom sistemu zuba, autori su u ovom poglavlju predstavili savremena saznanja endodontske mikrobne patologije, jasno i precizno povezujući ulogu biofilma s karakteristikama kanalikularnog sistema. Prvi deo udžbenika završava se sistematično prikazanim sredstvima za irigaciju kanala korena, interakcijama između irigansa i detaljnim protokolom irigacije.

Drugi deo udžbenika sastoji se od sedam poglavlja:

1. Intrakanalni medikamenti;
2. Kalcijum-hidroksid;
3. Hlorheksidin;
4. Fenol i fenolski preparati;
5. Jod i preparati na bazi joda;
6. Antibiotici i kortikosteroidi i
7. Ozon.

Posebno treba istaći poglavlje o intrakanalnim medikamentima u kojem je sistematično dat prikaz o karakteristikama i kliničkoj primeni kalcijum-hidroksida, u svetlu najnovijih naučnih radova u svetlu, što je dokumentovano brojnim navodima iz literature.

Udžbenik „Interseansna medikacija u endodontskoj terapiji” napisan je jednostavnim stilom i pruža odgovore na neke nedoumice u vezi sa interseansnom medikacijom u endodontskoj terapiji. S prikazanim tabelama, šemama, originalnim fotografijama i kvalitetom štampe, na zavidnom je nivou tehničke izrade. Udžbenik je nastao kao rezultat istraživačkog rada i iskustva brojnih generacija naučnika i stručnjaka, o čemu svedoče najnoviji navodi iz literature, te višegodišnjeg ličnog interesovanja autora za ovu oblast.

Ovaj udžbenik predstavlja svojevrstan visokoprofesionalan i stručan tekst namenjen studentima stomatologije, studentima na poslediplomskim studijama i specijalizaciji, te korisno štivo stomatolozima i endodontistima u praksi.

Prim. dr sc. stom. Radojka Delić

UPUTSTVA SARADNICIMA

„Stomatološki informator” objavljuje radove iz različitih oblasti stomatologije, a sadrži sledeće rubrike i kategorije radova:

- **Originalni i naučni radovi** (do 12 strana). Sadrže sopstvena istraživanja reprezentativna za određenu oblast stomatologije, obrađena i izložena tako da se, ako su eksperimenti, mogu ponoviti, a analize i zaključci na kojima se rezultati zasnivaju mogu proveriti.

- **Prethodna saopštenja** (do 4 strane). Sadrže naučne rezultate čiji karakter zahteva hitno objavljivanje, ali ne mora da omogući i ponavljanje iznesenih rezultata.

- **Pregledni članci** (do 10 strana). Predstavljaju celovit pregled nekog područja ili problema na osnovu već publikovanog materijala koji se analizira i raspravlja.

- **Stručni članci** (do 10 strana). Odnose se na proveru ili reprodukciju poznatih istraživanja i predstavljaju koristan materijal u širenju znanja i prilagođavanja izvornih istraživanja potrebama nauke i prakse.

- **Prikazi slučajeva** (do 6 strana). Obrađuju kazuistiku iz prakse, važnu stomatolozima koji vode neposrednu brigu o bolesnicima i imaju karakter stručnih radova.

U časopisu se objavljuju i prikazi knjiga, izvodi iz strane literature, izveštaji s kongresa i stručnih sastanaka, saopštenja o radu pojedinih zdravstvenih organizacija, podružnica i aktiva, saopštenja Uredništva, pisma Uredništvu, Novine u stomatologiji, pitanja i odgovori, stručne i staleške vesti i „In memoriam”.

Rukopisi se ne vraćaju.

Rukopisi se dostavljaju uredniku časopisa „Stomatološki informator” na adresu: Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, 21000 Novi Sad, Vase Stajića 9.

U pripremi rukopisa autori striktno treba da se pridržavaju uputstva sačinjenog prema Jednoobraznim zahtevima za rukopise koji se podnose biomedicinskim časopisima (*Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*) Internacionalnog komiteta urednika biomedicinskih časopisa (*International Committee of Medical Journal Editors*) objavljenih u časopisima JAMA 1993;269:2282-6 i BMJ 1991;302:338-41, čiji su najvažniji delovi dati u nastavku.

1. Priprema rukopisa

Kompletni rukopis, uključujući sve priloge, potrebno je dostaviti u 2 primerka i na disketi. Priloge treba pripremiti prema uputstvima datim u odeljku 2. Dozvoljeni obim rukopisa, uključujući sažetak, sve priloge i spisak literature iznosi kako je prethodno navedeno za pojedine kategorije radova.

Rukopis pripremiti prema sledećim uputstvima:

1.1. Naslov rada mora biti kratak, jasan i bez skraćenica, ispisan na posebnoj strani zajedno sa kratkim naslovom rada (*short title*), sa ne više od 40 karaktera. Ispod naslova rada, navode se imena i prezimena autora (**najviše 6**), indeksirana brojkama koje odgovaraju onima pod kojim se u zaglavlju ove strane navode puni nazivi i mesta ustanova u kojima autori rade. Na dnu ove strane staviti „Adresa autora:” i u nastavku navesti punu adresu i titulu prvog autora. Iza adrese navode se eventualno fusnote (zahvaljivanja, obaveštenja i slično). Telefon, adresa autora za korespondenciju, e-mail adresa, navode se u propratnom pismu uz rukopis.

1.2. Sažetak na srpskom i engleskom jeziku mora biti kratak, **do 150 reči**, bez skraćenica, sa preciznim prikazom problema, cilja rada, metoda i postupaka, glavnih rezultata i osnovnih zaključaka, svaki ispisan na posebnoj strani. U nastavku navesti do deset ključnih reči.

1.3. Rukopisu se prilažu potpisane izjave svih autora o saglasnosti na tekst, kao i izjava o tome da rad nije nigde štampan niti je ponuđen drugom časopisu da se štampa.

2. Prilozi (tabele, grafikoni, sheme i fotografije)

2.1. Tabele, grafikoni i sheme dostavljaju se na posebnim stranama, u crno-belom tehničkom formatu koji obezbeđuje da i pri smanjenju na razmere za štampu ostanu jasni i čitljivi. Upotreba skraćenica u tekstu priloga dozvoljava se samo izuzetno, uz **obaveznu legendu**. Prilozi se označavaju zasebnim arapskim brojevima, prema redosledu navođenja u tekstu.

2.2. Tabela se kuca dvostrukim proredom, uključujući naslov, zaglavlja kolona i redove, sa tekstom na srpskom i engleskom jeziku. Redni broj i naslov pišu se iznad, a objašnjenja ispod, na srpskom i engleskom jeziku.

2.3. Grafikoni, fotografije i sheme izrađuju se tušem ili štampaju s visokom rezolucijom, sa tekstom na srpskom i engleskom jeziku. Redni broj, naslovi i legende kucaju se na posebnoj strani, dvostrukim proredom, na srpskom i engleskom jeziku, a identifikacija se vrši pomoću nalepnice na poledini na kojoj se grafitnom olovkom ispiše vrsta i broj priloga, ime i prezime prvog autora i početne reči naslova rada, a orijentacija (gore, dole) označava se vertikalno usmerenom strelicom.

3. Literatura

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u zagradi, prema redosledu pojavljivanja, kako se navodi i u popisu citirane literature. Za naslove časopisa koristiti skraćenice prema *Index Medicusu (List of Journals Indexed)*. Jugoslovenski časopisi koji se ne indeksiraju u ovoj publikaciji skraćuju se na osnovu Liste skraćenih naslova jugoslovenskih serijskih publikacija. Vankuverska pravila precizno određuju redosled podataka i znake interpunkcije kojima se oni odvajaju. Navode se svi autori, **a ukoliko ih je preko šest, navesti prvih šest i dodati „et al”**.

Molimo Vas da se za sređivanje literaturnih navoda obratite Biblioteci Medicinskog fakulteta na telefon 021/6622-597, kako biste olakšali rad Redakcijskog odbora i ubrzali proceduru pripreme časopisa.

4. Dodatne obaveze

Ukoliko rad bude prihvaćen za štampu, autori su dužni da, po uputstvu Redakcije, dostave konačnu verziju svog rada na računarskoj disketi koja se nakon obrade vraća autoru.

Za sva dodatna obaveštenja obratiti se tehničkom uredniku, lično (u prostorijama Društva) ili na telefon 021/521-096.

INFORMATION FOR AUTHORS

Dental Review publishes papers from various fields of dentistry and contains the following types of articles.

1. Original studies (up to 12 pages) deal with the author's own investigations representative in a certain field of science. They contain detailed presentations and descriptions so that experiments can be repeated and analyses and conclusions tested.

2. Preliminary reports (up to 4 pages) contain scientific results of significant importance requiring urgent publishing; nevertheless, it need not provide detailed description for repeating the results.

3. Review articles (up to 10 pages) provide comprehensive overviews of specific areas or problems on the basis of already published papers, which are being analyzed or discussed.

4. Professional articles (up to 10 pages) examine or reproduce researches and represent a valuable source of knowledge adapting original investigations for current science and practice.

5. Case reports (up to 6 pages) have some characteristics of professional articles and deal with practice and casuistry important for physicians involved in treatment of patients.

The journal also publishes feuillets, book reviews, reports from foreign literature, congress reports, reports on activities of certain health organizations, branches and sections, editorial board announcements, letters to editorial board, novelties in medicine, questions and answers, professional news and in memoriam. Manuscripts are not returned.

Mail 2 copies of your manuscript to the Editorial Board Secretary: Društvo lekara Vojvodine Srpskog lekarskog društva, Vase Stajića 9, 21000 Novi Sad.

When preparing manuscripts for publishing authors must strictly follow the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals of the International Committee of Medical Journal Editors published in JAMA 1993;269:2282-6 and BMJ 1991;302:338-41, whose most important parts are given below.

1. Preparation of manuscript

Mail 2 copies (original and first copy) of the manuscript including supplementary material (it should be prepared following instructions from section 2). Papers, including the summary, tables, figures, references may take 4-12 pages, depending on the kind of article.

Please respect the following instructions:

1.1. Title page should carry the title of the article, which should be short, informative, without abbreviations and a **short title** of no more than 40 characters. Below the title print name(s) and last name(s) of author(s) (**up to 6**) indexed with numbers corresponding to institutions where authors are employed. At the bottom of this page print the name, address and academic degree of the first author. Furthermore, authors may use a footnote for acknowledgements, information and so on. Manuscripts must be accompanied by a covering letter including name, address, telephone and **e-mail address** of the author responsible for correspondence, as well as the type of submitted paper.

1.2. Summaries in Serbian and English language must be short, no more than 150 words, without abbreviations, including precise presentation of the problem, purpose of the study, methods and procedures, principal results and conclusions. Below the summary identify up to 10 key words.

1.3. Manuscripts must be accompanied by statements signed by all coauthors. This must include information on prior publication or duplicate publication or submission elsewhere.

2. Tables and illustrations (graphs, schemes and photographs)

2.1. Use a separate sheet of paper for tables, graphs and schemes providing they are black-and-white, clear so that when reduced for publication each item will still be legible. Explain in footnotes legends and all non-standard abbreviations that are used in each table. Number tables consecutively in the order of their first citation in the text.

2.2. Type or print out each table double-spaced, including the title and column headings both in Serbian and English. The shorter the text, the better. Print the table numbers and brief title above and legends below, both in Serbian and English.

2.3. Graphs and figures should be professionally drawn on drawing or tracing paper, with text both in Serbian and English. Type numbers, titles and legends with detailed explanations double-spaced on a separate sheet, in Serbian and English.

3. References

Identify references in text, tables and legends by Arabic numbers in parentheses. Number references consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. The titles of journals should be abbreviated according to the style used in Index Medicus. Yugoslav journals which are not indexed in Index Medicus should be abbreviated according to the style used in the List of Abbreviated Titles of Yugoslav Serial Publications. Vancouver Group's Criteria precisely define the order of data, publication marks and examples of correct forms of references are given below. List all authors, but if the number exceeds six, give six followed by: et al.

In order to provide correct reference data and make the preparation procedure of journal easier for the Editorial Board, consult the Library of Medicine Novi Sad (phone: 021/6622-597).

4. Additional requirements

For papers that are close to final acceptance, authors are required to provide final versions of manuscripts in electronic form, on diskettes. After processing files, diskettes are returned to authors.

Call the technical secretary for all additional information (Tel: 021/521-096), or come personally to the Office of the Society.

