

STOMATOLÓG

RECENZOVANÝ ODBORNÝ ČASOPIS SLOVENSKEJ
KOMORY ZUBNÝCH LEKÁROV

Slovenská komora zubných lekárov je organizácia, ktorá združuje zubných lekárov v Slovenskej republike, podporuje ich záujmy a ochraňuje ich stavovskú česť, zúčastňuje sa na utváraní podmienok na zvyšovanie odbornej úrovne poskytovanej stomatologickej starostlivosti. Spoluvytvára podmienky na zlepšenie orálneho zdravia obyvateľov SR. Chráni a rozvíja slobodný výkon povolania zubného lekára, ktorý má zásadný spoločenský význam a je v záujme samého pacienta.



ISSN 1335-0005

THE REVIEWED PROFESSIONAL JOURNAL
OF THE SLOVAK CHAMBER OF DENTISTS

Slovak Chamber of Dentists associates dentists of Slovak Republic, supports their professional interests and protects their professional rights. It also encourages the improvement of oral health of the public, and promotes the art and science of dentistry.

Šéfredaktor

Doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., mim. prof.

Redakčná rada

MUDr. Vladimír Balažič, CSc., MUDr. Dušan Hrubal'a, CSc., Prof., MUDr. Vladimír Javorka, CSc., MUDr. Anton Zadňančín, MUDr. Darina Matyašová, CSc., Prof. MUDr. Ivan Satko, DrSc., Doc. MUDr. Dagmar Stateľová, CSc., Doc. MUDr. Ján Vodrážka, CSc., Prof., MUDr. Neda Markovská, CSc.

Externí členovia:

Doc. MUDr. Jan Handzel, CSc., Doc. MUDr. Ivo Dřížhal, CSc., Dr. Med. Karol Vincze

Časopis STOMATOLÓG vydáva Slovenská komora zubných lekárov v spolupráci s ALL PRINT, s.r.o., Pribišova 47, 841 05 Bratislava. Vychádza 4-krát do roka. Cena jedného čísla je 150,- Sk. Predplatné na rok 2007 je 600,- Sk (bez poštovného). Objednávky na predplatné prijíma Sekretariát SKZL, Fibichova 14, 821 05 Bratislava, tel.: 00421 / 2 / 4329 3122, 4341 0517, 4341 0518, fax: 00421 / 2 / 4341 3198. Objednávky na inzerciu prijíma: ALL PRINT, s.r.o., Pribišova 47, 841 05 Bratislava, tel./fax: 00421 / 2 / 6531 6314, 6531 2478, e-mail: temdent@nexta.sk.

Prijem príspevkov a ohlasov: Doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc.,

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Rastislavova 43, 041 90 Košice.

Grafická úprava a sadzba: S-GRAF, Bratislava. Tlač: ALL PRINT, s.r.o., Bratislava.

Registračné číslo MK SR: 749/93. Medzinárodná registrácia: ISSN 1335-0005. Nevyžiadané rukopisy, ani obrazový materiál redakcia nevracia. SKZL neručí za kvalitu výrobkov ani služieb ponúkaných v reklame jednotlivých firiem.

OBSAH

CONTENTS

Polstoročie prevencie kazu fluoridivanou soľou (B. Novák, V. Javorka)	3	Half century of the tooth decay prevention fluorized salt (B. Novák, V. Javorka)
Vlastnosti a zvláštnosti mliečnej dentície (A. Nováková, S. Veselá)	8	Features and specialities of the milk dentition (A. Nováková, S. Veselá)
Zubný kaz a indikácie výplňovej terapie mliečnych molárov (A. Nováková, S. Veselá)	12	Tooth decay and indications of cavity therapy of milk molars (A. Nováková, S. Veselá)
Polymorfizmy génov orálnych baktérií a génov cytokinov: možné asociácie s kardiovaskulárnymi chorobami (A. Farkaš, P. Berezani)	15	Polymorphisms of oral bacterii genes and cytokines genes: possible associations with cardio-vascular diseases (A. Farkaš, P. Berezani)
Stomatologický pacient a antikoagulačná liečba (T. Siebert, P. Stanko, R. Siebert)	18	Stomatological patient and anti-coagulation treatment (T. Siebert, P. Stanko, R. Siebert)
Vplyv operácií zlomeniny spodiny očnice na obnovenie pohyblivosti bulbu u detí (D. Hollý, J. Mračna, A. Gerinec)	22	The effect of the orbital floor fracture operations on the ocular motility restoration in children (D. Hollý, J. Mračna, A. Gerinec)
Antiagregačná liečba a stomatologický pacient (T. Siebert, P. Stanko, R. Siebert)	25	Anti-aggregation treatment and stomatological patient (T. Siebert, P. Stanko, R. Siebert)
Epidemiológia oral leukoplakie, erythroplakia, ústna submukozná fibromatóza a lichen planus ústnych slizníc (T. Khalil, E. Ďurovič)	27	Epidemiology of oral leukoplakia, erythroplakia, oral submucosa fibrosis and oral lichen planus (T. Khalil, E. Ďurovič)
Xenobiotiká vo vzťahu k ochoreniam ústnej dutiny (J. Jenčová, A. Jenča, V. Hanušinová, M. Orenčák)	29	Relation of xenobiotics to oral cavity diseases (J. Jenčová, A. Jenča, V. Hanušinová, M. Orenčák)

Doc. MUDr. EUGEN ĎUROVIČ, DrSc., mim. prof. **životné jubileum**



Tohto roku sa dožíva významného životného jubilea doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., mim. prof. Naš jubilant sa narodil 7. augusta 1937 v Šahách. Maturoval vo Zvolene v r. 1956. Štúdium stomatológie absolvoval na LFUPJŠ v Košiciach v r. 1961. Od tohto času je jeho celý odborný profesionálny život nerozlučne spätý s LF UPJŠ v Košiciach a s jej stomatologickými pracoviskami. Na fakulte pracuje nepretržite už viac ako 45 rokov ako pedagóg, lekár a vedecký pracovník.

Za toto obdobie dosiahol všetky odborné a vedecko-pedagogické stupne – atestáciu I. a II. stupňa zo stomatológie, nadstavbu z parodontológie, vedecko-pedagogickú hodnosť CSc. a DrSc., docentúru a mimoriadnu profesúru zo stomatológie.

V rámci košických stomatologických kliník vykonával niekoľko rokov funkciu ich prednostu.

Pôsobil vo Vedeckej rade LF a v mnohých jej odborných komisiách. Venoval sa vedeckej príprave mnohých mladých lekárov a pozitívne pôsobil pri vymenúvacích habilitačných a inauguračných

pokračovaniach svojich kolegov.

Doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., mim. prof. je výraznou postavou slovenskej stomatológie. Mnoho rokov úspešne viedol košické stomatologické kliniky ako ich prednostu. Významnou mierou sa zaslúžil o rozvoj stomatológie a osobitne parodontológie a chorôb slizníc ústnej dutiny.

Je dlhoročným členom a aktívnym funkcionárom Slovenskej stomatologickej spoločnosti. Okrem iného je od r. 1961 členom výboru spoločnosti a od r. 1990 trvale vedeckým sekretárom SSS.

Je členom redakčných rád odborných časopisov. Výnimočne záslužná je jeho činnosť ako vedúceho redaktora jediného slovenského odborného časopisu Stomatológ.

Jeho významná vedecká aktivita sa premieta do výchovy veľkého počtu doktorandov, ktorým bol odborným školiteľom a do výraznej publikačnej aktivity. Je autorom a spoluautorom mnohých učebníc a vysokoškolských textov. V odborných časopisoch uverejnil okolo 200 prác a odprednášal okolo 450 prednášok väčšinou na odborných podujatiach Slov. stomat. spoločnosti. Za predchádzajúcu významnú odbornú, vedeckú a vzdelávaciu činnosť obdržal všetky medaily SLS a Čestné členstvo Slovenskej stomatologickej spoločnosti a nespočetné ocenenia zo strany LF a RUPJŠ v Košiciach.

Vážený pán profesor Ďurovič, milý Jenci,

chcel by som sa Ti pri tejto príležitosti v mene Slovenskej stomatologickej spoločnosti a za seba poďakovať za to mnohé, čo si urobil pre slovenskú stomatológiu, stomatológov a pre našu odbornú spoločnosť. Tvoje rôznorodé pôsobenie zanecháva výrazné stopy a bolo a stále je neoceniteľné.

Verím, že Tvoje hlboké vedomosti, poznatky a životné skúsenosti budeš aj naďalej odovzdávať v rámci Tvojho ďalšieho pôsobenia na fakulte a v odbornej spoločnosti v rámci priebežného vzdelávania stomatológov.

A v neposlednej miere aj v rámci stretnutí s priateľmi, ktorých budeš mať stále dostatok.

Jubilantovi blahoželáme do ďalších rokov života veľa zdravia, síl, radosti a duševnej pohody v práci a v sôkromnom živote.

Ad multos annos!

Prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.
prezident Slovenskej stomatologickej spoločnosti



POLSTOROČIE PREVENČIE KAZU FLUORIDOVANOU SOĽOU

HALF CENTURY OF THE TOOTH DECAY PREVENTION FLUORIZED SALT

MUDr. Bohuslav Novák

prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Bratislava

Prednosta: Prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.

SÚHRN

Článok sa venuje problematike fluoridácie soli a jej použitiu na prevenciu zubného kazu. Opisuje históriu jej používania v niektorých krajinách, metabolismus fluoridu prijatého z fluoridovanej soli a metódy kontroly príjmu fluoridu.

Kľúčové slová: fluoridácia, fluoridácia soli, história fluoridácie, prevencia kazivosti, preventívne programy

SUMMARY

The Article deals with the issue of salt fluorization and its usage for the tooth decay prevention. It describes the history of its usage in some countries, metabolism of fluoride received from the fluorized salt and methods of the fluoride intake control.

Keywords: fluorization, salt fluorization, fluorization history, tooth decay prevention, prevention programmes

ÚVOD

Fluoridovaná soľ sa v prevencii zubného kazu používa už 50 rokov.

V súčasnosti približne 160 miliónov ľudí na celom svete využíva preventívny protikazový účinok fluoridovanej soli.

17. októbra 2005 sa v Zürichu konala Konferencia venovaná 50. výročiu zavedenia fluoridácie soli vo Švajčiarsku. Poznatky a skúsenosti z tejto problematiky boli uverejnené v Schweizer Monatschrift für Zahnmedizin, Vol. 115, 2005, č. 8 – 9.

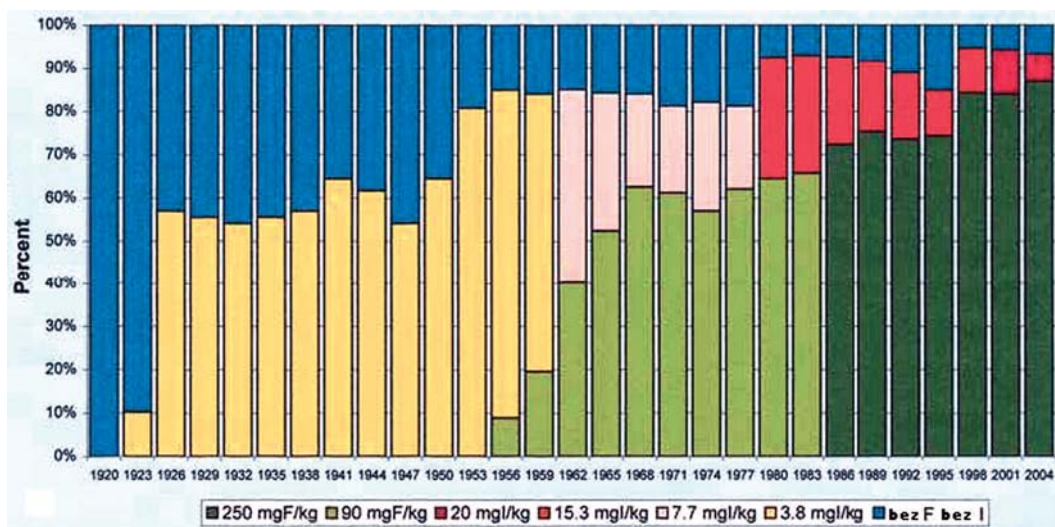
V priebehu posledných 80 rokov sa ukázala soľ ako spoľahlivý, bezpečný, lacný a stabilný nosič pre riešenie deficitu jódu vo veľkom. Soľ je dostupná a konzumovaná všade vo svete. Jej denná spotreba na osobu je v najrozličnejších kultúrnych podmienkach zhruba rovnaká, a to 8 až 12 g. Predávkovanie soli, a tým aj jódu je prakticky vylúčené. V súčasnosti je jódovaná soľ dostupná viac než 1 miliarde ľudí. Je to pravdepodobne najlacnejšie a najúčinné preventívne opatrenie, ktoré bolo kedy urobené. Jodizovanie soli vydĺžilo cestu pre zavedenie fluoridovanej soli a pre doplnenie iných stopových prvkov.

FLUORIDÁCIA SOLI VO ŠVAJČIARSKU /8/

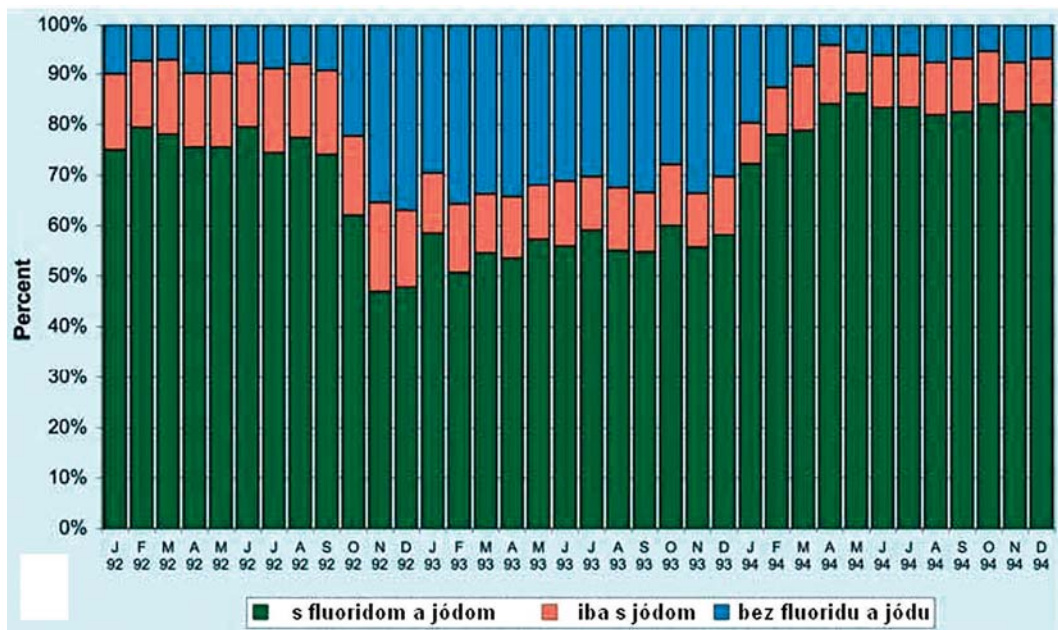
Na základe vynikajúcich výsledkov s jodizáciou soli, renomovaný gynekológ Wespi, ktorý bol jedným z hlavných podporovateľov používania jódovanej soli, v roku 1950 navrhol aby kuchynská soľ bola nielen jodizovaná, ale aj fluoridovaná na prevenciu zubného kazu /19/. Hlavné vďaka Wespiho iniciatívy v roku 1955 United Swiss Saltworks vyvinuli zariadenie

na dodávanie fluoridu sodného do soli v koncentrácii 90 ppm fluoridu. Predávala sa v 500 g baleniach a tvorila menej než 10 % všetkej kuchynskej soli. Zürichský kantón bol prvou štátnou jednotkou na svete, ktorý povolil používanie soli s jódom aj fluórom. V jeho rezolúcii zo 7. júla 1955 kantónská vláda nariadila, aby bola táto soľ s pridaným fluórom a jódom pre ich preventívne účinky proti zubnému kazu a strume, uvedená na trh v 1 kg balení v rovnakej cene ako jódovaná soľ. Od roku 1956 do roku 1982 sa schválilo používanie fluoridovanej soli aj v iných kantónoch. Fluoridovaná soľ si tak podrobila trh rovnako ako jódovaná soľ pred 33 rokmi. Nárast podielu fluoridovanej kuchynskej soli je uvedený v tab. 1.

V roku 1969 bol spravený dôležitý krok, keď sa kantón Vaud (500.000 obyvateľov) rozhodol fluoridovať všetku kuchynskú soľ na koncentraciu 250 ppm fluoridu. Podobne aj v kantóne Glarus (40.000 obyv.) bol v roku 1972 odštartovaný podobný projekt s cieľom získať viac údajov o kariostatických účinkoch fluoridovanej soli.



Tab. 1: Percentuálne zastúpenie domácej kuchynskej soli s fluoridom a jódom k celkovej predanej kuchynskej soli v rokoch 1922 – 2004 (United Swiss Saltworks). Hodnoty pre rok 2001 reprezentujú priemer rokov 1999 – 2001, a tie pre rok 2004 priemer rokov 2002 – 2004.



Tab. 2: Percentá predaja domácej kuchynskej soli v baleniach do 1 kg s fluoridom a jódom, iba s jódom, alebo bez fluoridu a bez jódu, v období od januára 1992 do decembra 1994 (United Swiss Saltworks).

V roku 1982 boli nové výsledky a ďalšie aspekty fluoridácie soli prezentované v druhom špeciálnom vydaní Swiss Dental Journal pod názvom „*Fluoridácia soli a prevencia kazu vo Švajčiarsku*“ /15/. Na základe predošlých údajov o znížení kazivosti v kantóne Vaud získaných v rokoch 1970 až 1978 /3/ a na základe zníženia kazivosti v kantóne Glarus v rokoch 1974 až 1979 /11/ bolo doporučené používanie fluoridovanej soli obsahujúcej 250 mg fluoridu na kg soli (250 ppm) pre celú krajinu. Začiatkom roka 1983 sa zmenila koncentrácia fluoridu v produkovanej soli z 90 ppm na 250 ppm.

Všetky kantóny majú historický monopol na trhu so soľou a do roku 1983 väčšinou schválili predaj fluoridovanej soli. Po tom, čo sa v roku 1983 zvýšil obsah fluoridu na 250 ppm, naďalej stúpala spotreba fluoridovanej soli. Prechodný pokles predaja nastal v roku 1992 vďaka nepriaznivým zmenám vo veľkosti balení (Tab. 2).

Od roku 1994 sa predáva vo viacerých veľkostiach balenia až do 1 kg jedine fluoridovaná soľ, kým iné druhy soli (s jódom alebo bez jódu) sú dostupné iba v 500 g baleniach (Tab. 3).

Tab. 3: Veľkosti balení rôznych typov kuchynskej soli vo Švajčiarsku.

	s fluoridom a jódom	iba s jódom	bez fluoridu a jódu
1968 – 92	1 kg	1 kg	1 kg
1992 – 93	500 g	500 g	1 kg
od roku 1994	500 g, 1 kg	500 g	500 g

V roku 2004 dosiahol podiel fluoridovanej kuchynskej soli 88 %. Fluoridovaná soľ je od roku 1976 dostupná aj v 25 kg balení a od roku 2001 aj vo veľkosti 12,5 kg pre používanie vo veľkých kuchyniach

Prieskumy prevalencie kazu v kantónoch Vaud a Glarus boli viackrát opakované v intervaloch štyroch až piatich rokov až do 90-tych rokov. Výsledky dokumentovali pokračujúci pokles v prevalencii kazu. Spomedzi mnohých publikovaných prác o epidemiológii kazu, uviedlo päť kľúčových publikácií konečné výsledky /4,2,12,14,1/. Špecifickým problémom týkajúcim sa detailnej interpretácie znížovania prevalencie kazu bolo intenzívne používanie lokálnych fluoridov ako pri čistení zubov, tak aj pri čistiacich programoch v školách s použitím fluoridových gélov s 12500 ppm F. Napriek tomu bolo dostupné množstvo štatistických

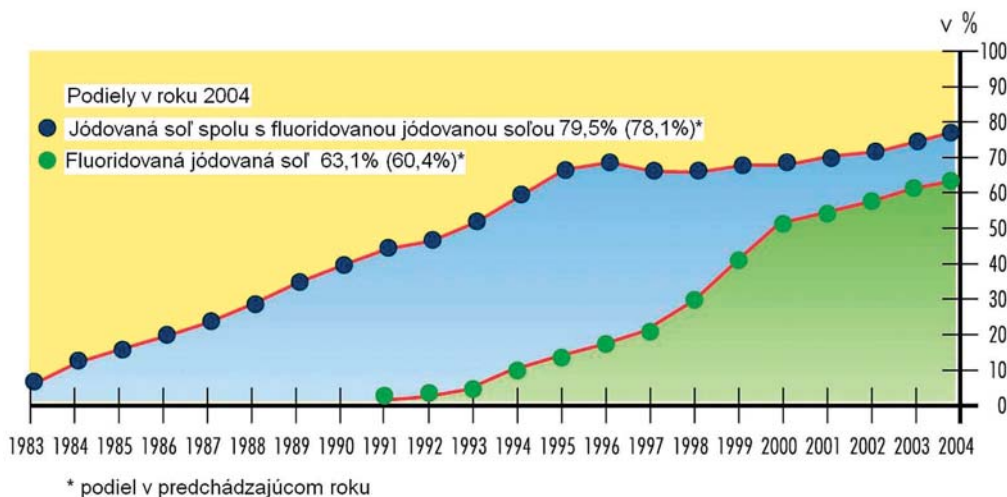
údajov podporujúcich hypotézu, že fluoridovaná soľ značne prispela k celkovému zníženiu kazivosti vo Švajčiarsku. Vzhľadom k zníženiu KPE-Z vo Švajčiarsku o 80 až 90 % je zrejmé, že používanie fluoridovanej soli sa podieľalo na znížení kazivosti menej, než používanie kombinovaných lokálnych fluoridov.

FLUORIDÁCIA SOLI VO FRANCÚZSKU /18/

Francúzsko schválilo používanie fluoridovanej soli v roku 1985. Fluoridovaná kuchynská soľ je na trhu od roku 1986, spolu s kuchynskou soľou bez obsahu fluoridu. Bolo doporučené, aby sa fluoridovaná soľ používala iba v oblastiach, kde je obsah fluoridu v pitnej vode nižší než 0,5 mg F na liter. V roku 1993 bolo schválené používanie fluoridovanej soli v školských jedálňach, avšak jej prevádzkovateľ sa musí ubezpečiť, že pitná voda neobsahuje viac než 0,5 mg F na liter. Vo Francúzsku je dostupných len niekoľko epidemiologických štúdií o fluoridácii soli, ale všetky ukazujú zhodne na pokles hodnot KPE-Z v rokoch 1986 až 1993, ale minimálny v rokoch 1993 až 2002. V rokoch 1999 a 2002 boli robené porovnávacie epidemiologické štúdie v Montpelieri a Heidelbergu u 12-ročných detí /16,7/. V Montpelieri nebolo zistené signifikantné zníženie kazivosti, ale v Heidelbergu k zníženiu dokázateľne došlo. Na druhej strane, tieto mestá vykazovali určité odlišnosti vyplývajúce z inej organizácie zdravotníctva, individuálnych návykov k prevencii a skoršom uvedení fluoridácie soli vo Francúzsku. Podiel detí používajúcich fluoridovanú soľ doma a v školských jedálňach bol v Montpelieri v rokoch 1999 a 2002 zhruba rovnaký, kým v Heidelbergu v tom istom období stúplo používanie fluoridovanej soli, a zároveň bola robená lokálna fluoridácia a pečatenie fisúr.

FLUORIDÁCIA SOLI V NEMECKU /17/

V Nemecku je fluoridovaná soľ predávaná v baleniach pre



Graf 1: Vývoj tržových podielov fluoridovanej jódovanej soli a jódovanej soli vzhľadom k celkovo predanej kuchynskej soli v Nemecku.

domácnosť od roku 1991. Fluorid draselný alebo fluorid sodný je pridávaný do jodizovanej soli v koncentrácii 250 mg/kg. Používanie fluoridovanej soli je oficiálne doporučované Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (DGZMK) a inými združeniami z verejného zdravotníctva. V priebehu 13 rokov vzrástol tržový podiel fluoridovanej a jódovanej soli v Nemecku na 63,1 % (graf 1).

Avšak tento pozitívny vývoj nesmie zatieniť fakt, že fluoridovaná a jódovaná soľ ešte stále nie je povolená pre používanie v reštauráciách a bufetoch. Toto obmedzenie je potrebné zrušiť, pretože mnoho detí, mladých ľudí a dospelých konzumuje hlavné jedlá v reštauráciách alebo bufetoch. Vedecké štúdie jednoznačne potvrdili, že používanie fluoridovanej a jodizovanej soli nepredstavuje žiadny zdravotný problém.

VÝVOJ FLUORIDÁCIE SOLI V AMERIKE /5/

Fluoridácia pitnej vody sa ukázala ako účinné opatrenie na prevenciu zubného kazu. Avšak veľa rozvojových krajín Ameriky má viacero systémov rozvodu vody a ekonomiku, ktorá nedovoľuje použitie tohto preventívneho opatrenia. V niektorých krajinách Ameriky je miera kazivosti najvyššia na svete. Fluoridácia soli sa preto ukazovala ako možné riešenie naliehavého problému zabezpečenia prevencie zubného kazu pre milióny ľudí s obmedzeným prístupom k stomatologickému ošetrovaniu. V Kolumbii sa v roku 1963 začala štúdia fluoridácie soli, po ktorej úspešnom ukončení sa získali výsledky porovnateľné s fluoridáciou vody. Fluoridácia soli sa potom zaviedla aj v iných krajinách a bola podporovaná rezolúciami WHO, PAHO, regionálnymi zdravotnými organizáciami a FDI. Spôsob pridávania fluoridu bol podobný ako pri jodizácii, a zároveň boli tieto prvky kompatibilné. V období 1972 až 2004 realizovalo desať krajín Ameriky národné alebo miestne programy fluoridácie soli, a päť ďalších takéto programy zaviedlo. Výsledky dosiahnuté s fluoridáciou soli pri koncentrácii 200 – 250 mg F /kg ukázali zníženie kazivosti u 12-ročných detí v rozsahu od 84 % na Jamajke, 73 % na Kostarike po 40 % v Uruguaji, pri priemerných nákladoch 0,06 amerického dolára na osobu a rok.

FLUORIDÁCIA SOLI V STREDNEJ A VÝCHODNEJ EURÓPE /9/

Stredoeurópske krajiny sa zaujímali o preventívnu stomatológiu desaťročia. Fluoridácia vody hrala významnú úlohu v Nemeckej demokratickej, ako i v Československej republike, a menšiu v Poľsku. Po roku 1989 boli tieto projekty prerušené. Rozsiahle výskumy všetkých aspektov fluoridácie soli boli spravené v Maďarsku v rokoch 1966 až 1984, ale pokusy o jej zavedenie v celej krajine nemali úspech. Fluoridácia soli bola zrealizovaná v Českej a Slovenskej republike

v polovici 90-tych rokov. Tržový podiel fluoridovanej soli dosiahol v Českej republike 35% a nakoniec sa stala súčasťou preventívnej stratégie, ktorá zahŕňa aj školské programy čistenia zubov s lokálnymi fluoridmi. Slovenský solivar vyrába taktiež fluoridovanú kuchynskú soľ. Ďalšie štyri krajiny uvažovali o fluoridácii soli, ale konkrétne kroky nepodnikli. Občasné protifluoridačné aktivity niekedy brzdili pokroky v prevencii kazu a tiež niektorí uznávaní zubní lekári roky vyslovovali svoj postoj proti fluoridácii. Prevalencia kazu je u 12-ročných o 1 až 3 KPE-Z vyššia než v západnej Európe. Usudzuje sa, že fluoridácia soli, ktorá je najlacnejším prostriedkom na zníženie kazivosti chrupu, by mohla významne zlepšiť úroveň ústneho zdravia nezávisle od ekonomického vývoja.

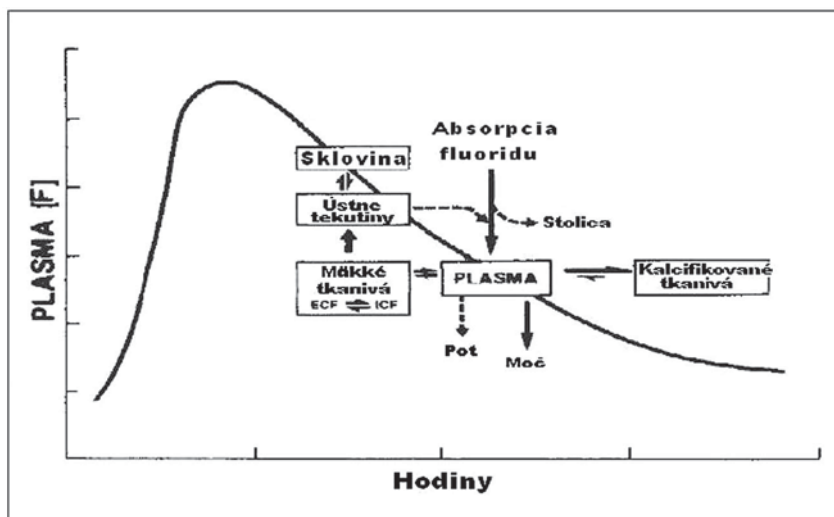
FLUORIDÁCIA V ČESKEJ REPUBLIKE

Až do roku 1989 mala Česká republika program fluoridácie vody. Bol tiež vyvinutý aparát na fluoridáciu vhodný pre stredne veľké mestá. Fluoridácia vody sa začala v Táboře v roku 1958 a bola čiastočne zavedená vo viacerých stredne veľkých mestách. V Brne sa začala fluoridácia v roku 1960 a v roku 1962 sa začala aj v Prahe. Desať ďalších menších miest začalo s fluoridáciou v rokoch 1963 až 1965. V nasledujúcich rokoch približne jedna tretina populácie profitovala z fluoridácie. Pre mimo mestské oblasti bolo doporučené a čiastočne aj vykonávané užívanie fluoridových tabliet. S koncom roku 1989 bola celoplošná starostlivosť o ústne zdravie populácie predovšetkým v školách prerušená. Fluoridácia vody bola s výnimkou niekoľkých miest ukončená v roku 1993. Neskoršie štúdie po týchto zmenách ukázali mierne zvýšenie prevalencie kazu.

FLUORIDÁCIA NA SLOVENSKU

Na zavedení výroby fluoridovanej soli na Slovensku má zásluhu Česko-slovensko-švajčiarska lekárska spoločnosť pod vedením Dr. Michala Čierneho. Priniesla švajčiarske know-how a v spolupráci s domácimi odborníkmi presadila výrobu fluoridovanej soli u nás /6/.

Na Slovensku sa začala vyrábať fluoridovaná soľ v roku 1994 v Prešove a jej podiel na trhu je viac než 5 %. Na výrobu sa používa varená jedlá soľ, do ktorej sa ako prísada



Graf 2: Hlavné rysy metabolizmu fluoridu

pridáva fluorid draselný čistý v množstve 675 – 795 mg.kg⁻¹ a jodičnan draselný čistý v množstve 15 – 35 mg.kg⁻¹ (ako KI) (maximálny obsah fluoridu je 261,6 mg/kg). Varená jedlá soľ jódovaná sa balí do krabice o hmotnosti 0,5 kg alebo do potlačeného papierového obalu o hmotnosti 1 kg – spotrebiteľské balenie. Súborné balenie 10 kg, t.j. 20 ks krabičiek v PE obale, alebo 12 kg, t.j. 12 ks 1 kg papierových sáčkov v papierovom obale.

METABOLIZMUS FLUORIDU PRIDANÉHO DO SOLI /20/

Graf 2 ukazuje hlavné rysy metabolizmu fluoridu. Po rýchlej a rozsiahlej absorpcii fluoridu zo žalúdka a hornej časti tenkého čreva je fluorid prítomný v plazme, ktorou je distribuovaný do celého tela.

Po príjme rozpustných fluoridov ako sú NaF a KF, je maximálna plazmatická koncentrácia dosiahnutá v priebehu 30 až 60 minút, ale môže byť aj oneskorená ak sú prijaté spolu s jedlom. Maximálna koncentrácia je nasledovaná prudkým poklesom kvôli rýchlemu vychytávaniu fluoridu kalcifikovanými tkanivami a exkrécii močom. Prinajmenšom 99% fluoridu v organizme sa nachádza v kalcifikovaných tkanivách, hlavne v kostiach kde je fluorid silno, ale reverzibilne viazaný. V závislosti od viacerých faktorov je približne 50 % prijatého fluoridu je vylúčených močom.

Metabolizmus fluoridu prijatého zo soli je po absorpcii zo žalúdka a čriev identický s metabolizmom fluoridu prijatým z vody alebo iných nosičov. Avšak pretože fluoridovaná soľ je prijímaná skoro vždy s jedlom, absorpcia z gastrointestinálneho traktu môže byť spomalená alebo znížená. Správy zaoberajúce sa touto problematikou ukázali, že absorpcia fluoridu je spomalená, a preto sú najvyššie plazmatické koncentrácie nižšie, ako pri fluoride prijatom z vody. Resorpcia fluoridu môže byť znížená až o 50 % iba v prípade požitia jedla obsahujúceho vysoký podiel vápnika. Fluoridovaná soľ je taktiež prijímaná menej často než fluoridovaná voda. Údaje ukazujú, že veľkosť dávky a častosť príjmu majú len malý vplyv na retenciu fluoridu v organizme, na koncentrácie v plazme, v kostiach a sklovine.

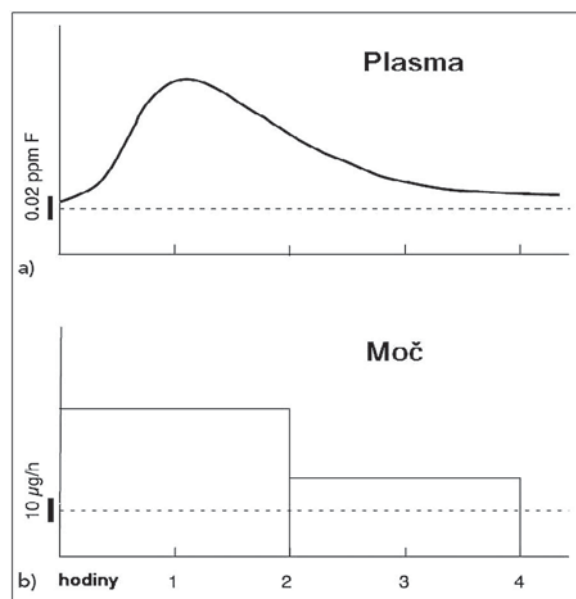
MONITOROVANIE PROGRAMOV FLUORIDÁCIE SOLI POMOCOU ŠTÚDIÍ EXKRÉCIE MOČA /10/

Krvná plazma, sliny a moč sú užitočnými tekutinami na monitorovanie expozície, alebo skôr príjmu fluoridu /23/. Po absorpcii je časť fluoridu uložená do kostí, kým iná časť je vylúčená močom. Stolicou odchádza približne 10% prijatého fluoridu /22/.

Graf 3 ilustruje koncentráciu fluoridu v plazme a korešpondujúcu exkréciu močom.

Deti vo veku 9 až 14 rokov po zjedení soleného jedla na obed vylúčili priemerne 45 µgF/h. Ranné a večerné exkrécie boli iba 16 µgF/h, ale výnimkou boli deti ktoré jedli chlieb pripravovaný s fluoridovanou soľou (25 µgF/h). Vylučovanie fluo-

ridu bolo u detí pijúcich fluoridovanú vodu s 0,6 až 0,8 ppmF podobné, ale odchýlky v 24 hodinovej perióde boli menšie. Vo vyspelých krajinách s nízkou kazivosťou sa často vyskytujú prípady krátkodobo vysokej exkrécie fluoridu močom. Možnými zdrojmi sú príjmy fluoridu z koncentrovaných prostriedkov lokálnej fluoridácie, minerálnych vôd, čaju alebo fluoridových tabliet. Tieto problémy však neovplyvňujú množstvo fluoridu vo vzorkách nechtov, ktoré sa zdajú byť vhodné na bežný monitoring príjmu fluoridu.



Graf 3: Hladiny fluoridu:

- a) v plazme – typický obraz koncentrácie po príjme 2mg fluoridu hladujúcimi osobami (prerušovaná čiara znázorňuje koncentráciu počas hladovania),
- b) v moči – typický obraz exkrécie fluoridu močom v 2 hodinových odberoch korešpondujúcich s krivkou plazmatickej koncentrácie ukázaných ako a). Prerušovaná čiara znázorňuje exkréciu počas hladovania.

MONITOROVANIE EXPOZÍCIE FLUORIDU POMOCOU VZORIEK NECHTOV /21/

Fluorid sa zabudováva do nechtov na ich rastúcej strane, pričom

distálny koniec dosiahne za približne 3 mesiace. Koncentrácia fluoridu vo vzorke nechťov odráža priemerný príjem fluoridu a plazmatickú koncentráciu počas obdobia kedy bola vzorka sformovaná. Preto je koncentrácia vo vzorke nechťu priamo úmerná priemernej expozícii fluoridu ku ktorej dochádzalo počas obdobia 1 až 2 týždňov (v závislosti na dĺžke nechťu) približne pred 3 mesiacmi a nie nedávnej a možno variabilnej expozícii počas dňa. Publikované štúdie ukázali, že koncentrácie vo vzorkách nechťov odrážajú expozície fluoridu z pitnej vody, zubnej pasty, pracovného prostredia a dá sa očakávať, že to tak bude s akýmkoľvek zdrojom príjmu fluoridu, vrátane fluoridovanej soli.

DENTÁLNA FLUORÓZA PRI PROGRAMOCH FLUORIDÁCIE SOLI /13/

Prevalencia fluoridom podmienených opacít (FOP) a fluoridom nepodmienených opacít (non-FOP) bola zisťovaná v dvoch Švajčiarskych kantónoch s rôznymi programami fluoridácie soli. V Zürichskom kantóne bolo vyšetřovaných 305 školských detí (9 – 10 ročných) z ôsmich komunít v roku 1995, a 900 detí (8 – 16 ročných) z jednej komunity v roku 2002. V kantóne Glarus bolo vyšetřovaných 144 detí (9 – 10 ročných) zo 14 komunít v roku 1996. V Zürichskom kantóne 84 % detí požívalo fluoridovanú kuchynskú soľ (250 ppm) v prvých piatich rokoch života. V kantóne Glarus bola korešpondujúca hodnota 87 %. Navyše asi polovica testovaného chleba v kantóne Glarus vykazovala vyšší obsah fluoridu (>3 ppm). Boli spravené štandardizované fotografické snímky rezákov osušených stlačeným vzduchom (15 sekúnd) a vyhodnotené s použitím Thylstrup-Fejerskov indexu.

Prevalencia FOP bola 21 % v ôsmich komunitách kantónu Zürich (1995) a 22 % v štrnástich komunitách kantónu Glarus (1996). Neboli zistené žiadne rozdiely medzi týmito dvoma kantónmi, aj keď bol príjem fluoridu vyšší v kantóne Glarus, vďaka používaniu fluoridovanej soli pekárňami. Nedávne vyšetřenie v jednej komunite Zürichského kantónu (2002) ukázalo nižšiu prevalenciu 11 %. Prevalencia non-FOP bola vo všetkých oblastiach medzi 17 % a 23 %.

Prevalencia FOP bola vo Švajčiarsku nižšia, v porovnaní s medzinárodnými štúdiami používajúcimi rovnaký index. Najpriateľnejším vysvetlením tohto rozdielu je široké používanie fluoridových zubných pást s nízkym obsahom fluoridu (250 ppm) deťmi do 6 rokov. Tieto zubné pasty boli zavedené v roku 1986 a ich spotreba kontinuálne narastala až do roku 1992. Nízkou prevalenciu FOP nemožno považovať za problém verejného zdravia, a ani tak nie je obyvateľstvom vnímaná. Z toho sa dá vyvodit' záver, že Švajčiarska stratégia fluoridácie bola počas posledných dvoch desaťročí správna aj preto, že prevalencia kazu trvalých zubov u Švajčiarskych školákov patrí medzi najnižšie na svete.

ZÁVER

V súčasnosti existujú spoľahlivé dôkazy, ktoré potvrdzujú, že účinnosť fluoridácie soli je v prevencii kazu porovnateľná s fluoridáciou pitnej vody ako u trvalej, tak u mliečnej dentície. V celosvetovom meradle sa fluoridácia soli ukázala ako efektívne opatrenie na zlepšenie verejného zdravia. Fluoridácia soli môže byť prospešná predovšetkým v rozvojových krajinách,

pretože je to najlacnejšia metóda prevencie kazu a je plne kompatibilná s používaním fluoridových zubných pást.

LITERATÚRA

1. Burt, B. A., Marthaler, T. M.: Fluoride tablets, salt fluoridation, and milk fluoridation. In: Fejerskov, O., Ekstrand, J., Burt, B. A. (eds.): Fluoride in Dentistry, 2nd edition. Munksgaard 1996, Copenhagen.
2. De Crousaz, P., Marthaler, T. M., Menghini, G. M., et al.: Fluoruration du sel alimentaire en Suisse. Revue Européenne D'Odontologie, «Réalités Cliniques» 4, 1993, s. 343 – 350.
3. De Crousaz, P., Marthaler, T. M., Robert, A.: Prophylaxie collective de la carie dans le canton de Vaud: Fluoruration du sel alimentaire. Schweiz. Monatsschr. Zahnheilk., 90, 1980, s. 790 – 795.
4. De Crousaz, P., Marthaler, T. M., Wiesner, V., et al.: Caries prevalence in children after 12 years of salt fluoridation in a canton of Switzerland. Helv. Odont. Acta., 29, s. 21 – 31. In: Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 95, 1985, s. 805 – 815.
5. Gillespie, G. M., Baez, R.: Development of salt fluoridation in the Americas. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 663 – 669.
6. Javorka, V.: Fluoridácia jedlej kuchynskej soli. Stomatológ, 4, 1993, 2, s. 23 – 24.
7. Klemme, B., Tramini, P., Niekusch, U., et al.: Relationship between caries prevalence and fissure sealants among 12-year-old German children at three educational strata. Soz. Präventivmed., 49, (5), 2004, s. 344 – 351.
8. Marthaler, T. M.: Overview of salt fluoridation in Switzerland since 1955, a short history. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 651 – 655.
9. Marthaler, T. M., Pollak, G. W.: Salt fluoridation in Central and Eastern Europe. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 670 – 674.
10. Marthaler, T. M., Schulte, A. G.: Monitoring salt fluoridation programs through urinary excretion studies. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 679 – 684.
11. Marthaler, T. M., Steiner, M.: Kariesstatistische Ergebnisse im Kanton Glarus, vier Jahre nach Einführung fluoridierten Salzes. Schweiz. Monatsschr. Zahnheilk., 91, 1981, s. 9 – 20.
12. Marthaler, T. M., Steiner, M.: Kariesstatistische Ergebnisse im Kanton Glarus, vier Jahre nach Einführung fluoridierten Salzes. Schweiz. Monatsschr. Zahnheilk., 91, 1981, s. 9 – 20.
13. Menghini, G.: Dental fluorosis in salt fluoridation schemes. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 1026 – 1030.
14. Menghini, G. D., Steiner, M., Marthaler, T. M., Bandia, A.: Kariesbefall bei Schülern des Kantons Glarus in den Jahren 1974 bis 1992, Wirkung der Salzfluoridierung. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 208, 1995, s. 467 – 473.
15. Salt Fluoridation and Caries Prevention in Switzerland. Swiss Dental Journal, 4, April 1982.
16. Schulte, A. G., Rossbach, R., Tramini, P.: Association of caries experience in 12-year-old children in Heidelberg, Germany, and Montpellier, France, with different caries preventive measures. Community Dent. Oral. Epidemiol., 29, 2001, s. 354 – 361.
17. Schulte, A. G.: Salt fluoridation in Germany since 1991. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 8.
18. Tramini, P.: Salt fluoridation in France since 1986. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 656 – 658.
19. Wespi, H. J.: Fluoridiertes Kochsalz zur Cariesprophylaxe. Schweiz. Med. Wschr., 80, 1950, s. 561 – 564.
20. Whitford, G. M.: Fluoride metabolism when added to salt. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 675 – 678.
21. Whitford, G. M.: Monitoring fluoride exposure with fingernail clippings. Schweiz. Monatsschr. Zahnmed., 115, 2005, s. 685 – 689.
22. Whitford, G. M.: The Metabolism and Toxicity of Fluoride, 2nd edition (Ed: Myers H M). S Karger, Basel 1996.
23. WHO, World Health Organization: Fluorides and Oral Health. WHO Technical Report Series, 846, 1994, Geneva.

Adresa: MUDr. Bohuslav Novák, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava.



VLASTNOSTI A ZVLÁŠTNOSTI MLIEČNEJ DENTÍCIE

FEATURES AND SPECIALITIES OF THE MILK DENTITION

MUDr. Andrea Nováková

Doc. MUDr. Stanislava Veselá, CSc.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA v Bratislave

Prednosta: Prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.

SÚHRN

Článok sa zaoberá špecifickými anatomickými, histologickými a fyziologickými vlastnosťami mliečného chrupu. Zameriava sa na objasnenie spätosti medzi štruktúrami tvrdých zubných tkanív, vzniku a postupu kazového procesu.

Kľúčové slová: mliečny chrup, anatómia, histológia, fyziológia

SUMMARY

The Article deals with specific anatomical histological and physiological features of the milk dentition. It focuses on clarification of the connections between the structures of hard dental tissues, formation and advance of tooth decay process.

Keywords: milk dentition, anatomy, histology, physiology

ÚVOD

Anatomický tvar a zloženie mliečnych zubov sú v zásade rovnaké ako u trvalých zubov. Odlišujú sa niektorými vlastnosťami, ktoré ovplyvňujú tak priebeh ako aj liečbu ich ochorení.

ANATOMICKÉ POMERY

Mliečnych zubov je len 20; 8 rezákov, 4 očné a 8 stoličiek. V porovnaní so zubami trvalého chrupu je korunková aj koreňová oblasť zubov menšia a jemnejšia.



Obr. 1: Tvar mliečnych zubov

Zuby mliečného chrupu sú v porovnaní s trvalými zubami biele až namodralé. Tento dojem spôsobuje tenší plášť tvrdých zubných tkanív okolo dreňovej dutiny. Na najhrubších miestach je jeho maximálny rozmer 2,5 mm.

Tab. 2: Hrúbka skloviny mliečnych zubov v mieste kontaktného bodu (v mm). (Reichenbach)⁽⁸⁾

Zuby	vestibulárne	orálne	meziálne	distálne	okluzálne
Rezáky					
H	0,32	0,32	0,52	0,52	0,31
D	0,26	0,20	0,31	0,31	0,22
Očné					
H	0,48	0,40	0,58	0,56	0,42
D	0,51	0,33	0,43	0,44	0,39
1. molár					
H	0,48	0,40	0,41	0,45	0,47 – 0,58
D	0,41	0,38	0,43	0,30	0,71 – 0,75
2. molár					
H	0,42	0,48	0,35	0,54	0,66 – 0,72
D	0,27	0,23	0,29	0,37	0,60 – 2,60

Tab. 1: Rozmery korúnok a krčkov mliečnych zubov (v mm). (Reichenbach)⁽⁸⁾

Zuby	Šírka korunky		Výška korunky	Šírka krčku	
	meziodistálne	vestibuloorálne		meziodistálne	vestibuloorálne
Rezáky					
H	4,5 – 6,5	5,0	6,05	5,0	5,0
D	3,4 – 4,0	4,0	5,0	3,0	3,0
Očné					
H	5,5		6,0	5,5	5,5
D	5,2		5,2	5,0	5,0
1. molár					
H	6,8 – 7,0	7,7	4,1 – 5,6	5,5 – 6,9	5,8
D	7,1 – 7,5	8,6	6,8 – 9,9	6,0 – 7,7	6,0
2. molár					
H	8,7 – 9,5	9,6	5,5 – 7,6	5,6 – 9,0	7,6
D	8,3 – 10,0	8,6	4,9 – 6,3	7,0 – 7,7	7,1

Korunky sú nízke, akoby stlačené. V oblasti krčku sa nachádza sklovinné zhrubnutie – cingulum. Sklovina prominuje viac vestibulárne, čo je najcharakteristickejšie na zaoblení u prvého molára. Za touto sklovinovou vyvýšeninou hneď nasleduje výrazné zúženie krčka. Krčok sa zdá byť tenším a akoby zaškrteným. Korunka potom široko leží na gingíve.

Meziodistálny rozmer mliečnych molárov je v porovnaní s ich trvalými nástupcami (dentes praemolares) väčší. Platí, že súčet meziodistálnych rozmerov prvého a druhého mliečného molára je približne o 1/3 väčší ako

Tab. 3: Hrúbka dentínu mliečnych zubov v mieste kontaktného bodu (v mm). (Reichenbach)⁽⁸⁾

Zuby	vestibulárne	orálne	meziálne	distálne	okluzálne
Rezáky					
H	1,32	1,46	2,01	2,08	2,55
D	1,00	0,99	1,90	1,85	1,89
Očné					
H	1,66	2,01	2,56	2,63	2,60
D	1,63	1,59	2,21	2,27	2,05
1. molár					
H	1,66	1,69	1,88	1,82	2,27
D	1,64	1,71	1,85	1,67 – 1,73	1,97 – 2,10
2. molár					
H	2,26	2,30	2,18	2,18 – 2,23	2,54 – 2,59
D	1,84	1,75	2,08	2,07 – 2,28	2,16 – 2,60

súčet meziodistálnych rozmerov trvalých nástupcov (prvého a druhého premolára) (tab.1).

Pri pohľade na **okluzálnu plošku** mliečnych molárov je táto v bukoorálnom rozmere úzka. Bukálne a orálne steny konvergujú okluzálne. Úzka okluzálna plocha je zreteľnejšia u prvého ako u druhého mliečného molára.⁽³⁾ Aproximálne plošky mliečnych zubov sú plochejšie a tak vytvárajú väčšiu kontaktnú plochu so susedným zubom ako je to v trvalom chrupe. Kontaktné plochy sa približujú ku gingíve od stredu zuboradia smerom distálne. Vestibuloorálny rozmer zubov je väčší ako meziodistálny.

Hrúbka tvrdých zubných tkanív obkľučujúcich dreňovú komoru je u mliečnych zubov zreteľne menšia. V porovnaní s trvalými zubami je ich vrstva o tretinu až polovicu tenšia. Graovac (1974) udáva hrúbku tvrdých zubných tkanív aproximálne 2,1 – 2,7 mm a okluzálne 2,6 – 3,9 mm. Vrstva skloviny je v pomere rovnako hrubá ako u trvalých zubov, tenší obal je na úkor hrúbky dentínu.⁽¹⁾

Hrúbka **skloviny** na predilekčných miestach kazu (dno fisúr a kontaktné plochy) je len 0,3 – 0,6 mm (tab.2). Fisúry mliečnych zubov sú pomerne veľmi hlboké a ich okraje sú drsné. Sklovina pri mliečnom zube neprebíha stenčene, rovnomerne od krčka ako pri trvalých zuboch, ale tvorí vypukliny, keďže dentín je tu vyklenutý.

V odbornej literatúre sa uvádza, že **dentín**, ktorý sa tvorí v ranom detstve je menej pevný ako dentín trvalých zubov, nakoľko obsahuje viac organických látok a vody.⁽²⁾ Hrúbka dentínu mliečnych zubov sa pohybuje v rozmedzí od 1,89 mm do 2,6 mm na žuvacej ploške. Najtenšia hrúbka je na vestibulárnych a orálnych plochách, a to v rozmedzí od 0,99 u rezákov do 2,30 u molárov (tab.3). Thewlis (1940) referoval, že periférnych 0,1 mm dentínu pri dentínosklovinovej hranici je menej hustých ako ostatný dentín. Keď sa študovala kalcifikácia dentínu na reze, zistilo sa, že klesá smerom k dreni, kým nedosiahne určitú vzdialenosť od nej a potom už zostáva konštantná.

U mliečnych zubov sú veľké individuálne rozdiely v konfigurácii **pulpovej komory**. Po prerezaní zuba je veľká, vekom sa vplyvom abrázie a funkcie apozíciou dentínu zmenšuje. Vonkajší obrys pulpovej komory sleduje kontúry zuba. Veľkosť pulpovej komory je proporcionálna veľkosti zuba, ale vzhľadom

na tenkú vrstvu obalujúcich ju tvrdých tkanív sa zdá byť väčšia (tab. 4). Pulpové rohy viac vyčnievajú a sú bližšie k povrchu zuba ako u trvalých zubov. Najbližšie je komora k povrchu zuba aproximálne. Rohy drene sú vzhľadom na hrbčeky dlhšie a špicatejšie a vybiehajú smerom k nim viac, ako by sa podľa ich výšky očakávalo.

Mliečne moláre v maxile majú tri pulpálne rohy zodpovedajúce trom **koreňom** (meziobukálny, distobukálny, palatálny). Najviac vybieha distálny roh pulpy u horných prvých molárov. V mandibule vybieha pulpa mliečnych molárov do štyroch pulpálnych rohov, ktoré zodpovedajú polohe hrbčiek (meziobukálny, meziolinguálny, distobukálny, distolinguálny). Prvý mliečny molár v mandibule má medziálne okluzný val, pod ktorým sa nachádza roh pulpy. Tento roh pulpy môže byť veľmi jemný a zasahovať až pod okluzálny val skloviny. Mliečne moláre majú dva korene a dva alebo tri koreňové kanáliky. Spodina

Tab. 4: Rozmery pulpovej komory mliečnych zubov (v mm). (Reichenbach)⁽⁸⁾

	Šírka pulpovej komory		Výška pulpovej komory
	meziodistálne	vestibuloorálne	
Rezáky			
H	1,4	1,4	3,3
D	1,1	1,1	2,7
Očné			
H	1,7	1,7	3,1
D	1,1	1,1	2,5
1. molár			
H	3,5	2,1	1,8 – 2,3
D	4,4	2,5	2,3 – 2,4
2. molár			
H	4,7	3,3	2,4 – 2,5
D	4,3	3,1	1,9

pulpovej komory je porózna s mnohými spojkami, zasahujúcimi interradykulárne.⁽⁴⁾

V závislosti od štádia vývoja sú **korene** dlhé a tenké. U molárov sú korene sploštené, mierne rozbiehavé a na konci zahnuté. Sú dlhšie a meziodistálne užšie ako u trvalých následníkov. Zahnuté korene mliečnych molárov klepetovite obkľúčujú zárodok trvalého nástupcu. Priebeh koreňových kanálikov zodpovedá zakriveniu koreňov. Majú väčší počet akcesórnych kanálikov a ramifikácii v ich celom priebehu.

Asi dva roky pred fyziologickým vypadnutím dochádza k začiatku **resorpčných procesov** na koreňoch mliečnych zubov. Je to okolo štvrtého roku života a prvé znaky resorpcie sú na dolných rezákoch. Najskôr sa stratí kostná vrstva, ktorá je medzi mliečnym zubom a zárodkom trvalého zuba. Resorpcia koreňa začína v oblasti najbližšej korunke trvalého nástupcu. U rezákov je to orálna strana apikálnej tretiny koreňa, u očných zubov hroty koreňov a u stoličiek interradykulárny priestor priľahlých tvrdých tkanív. V pokročilejších štádiách je klinicky zistiteľná kývavosť mliečného zuba a vidno zaoblenie gingívy nad erupujúcim zárodkom.

ZLOŽENIE A HISTOLÓGIA

Zloženie mliečnych zubov je v základe identické so stavbou trvalých zubov. Rozdiely spočívajú v rozdielnej mineralizácii a v nepravidelnej štruktúre.

V **sklovine** podľa Ebnera nájdeme veľký počet Retziových pásov, ktoré netvoria jemné pásy, ale sú širšie a nepravidelne rozdelené.⁽⁶⁾ Tieto pásy vyjadrujú zníženú kalcifikačnú činnosť. Sklovina je tvorená prevažne z kryštálov hydroxyapatitu obklopených vrstvou tesne viazanej vody. Prítomnosť hydratovaného povrchu ukazuje, že kryštály sú elektricky nabité a tak môžu priťahovať ióny, ktoré pomáhajú remineralizácii. Zvyšná voda vyplňa priestor medzi sklovinovými prizmatami. Tieto póry tvoria hlavnú cestu pre difúziu iónov do a zo skloviny.

Na pozdĺžnom reze zuba vidno priamy priebeh priziem, len v oblasti dentínosklovinovej hranice sa niekedy uhybajú. Smer priziem sa mení aj v komplikovanejších štruktúrach ako sú hrbčeky, incizálne hrany ryhy a jamky. Na povrchu ležia prizmy šikmo k hrbčekom, kým v ryhách a jamkách sú rovnobežné s dlhou osou korunky. U mliečnych molárov prebiehajú prizmy v oblasti žuvacej plošky kolmo k povrchu, v krčkovej oblasti majú okružný smer.⁽⁹⁾

Výskumy ukázali, že povrchová vrstva skloviny mliečnych zubov má inú morfológiu a rozdielnu orientáciu kryštálov, ako pod ňou ležiaca sklovina a aj ako sklovina trvalých zubov. Nazýva sa aprizmatická sklovina. Pri pozorovaní v riadkovacom mikroskope má amorfny vzhľad, lebo prizmy nedosahujú až na povrch zuba. Zakončenie priziem vidno len na abradovaných zuboch. Vyskytuje sa u všetkých mliečnych zubov na rozdiel od 70 %-ného výskytu u trvalých zubov, kde býva hlavne v krčkovej oblasti. U mliečnych zubov chýba len výnimočne na silne exponovaných miestach. Aprizmatická vrstva je na celom povrchu korunky mliečnych zubov asi v hrúbke 30 mikróv, na očných zuboch je tenšia. Gwinnett a Buonocore ju našli v strede korunkovej oblasti alebo na vrchole hrbčeka v 86 % prípadov.⁽¹⁵⁾

V sklovine mliečnych zubov sú odlišné proporcie základných stavebných zložiek v porovnaní so sklovinou trvalých zubov. Sklovina novorodenca obsahuje 35 % anorganických látok v nekryštalickom stave a 5 % organických (u zrelej skloviny trvalých zubov je to 2 – 4 % organických látok). Postupom času v mliečnych zuboch ubúda vody a pomer organických a anorganických látok sa mení v prospech anorganických.

Bird a kol. (1940) zistili zmenšený obsah anorganických látok a väčší obsah vody v sklovine mliečnych zubov o 1 %. Stack (1953) uvádza, že množstvo organických látok je tu zväčšené asi o 0,1 %. Zistili sa rozdiely aj v obsahu niektorých stopových prvkov v porovnaní s trvalými zubami. Tieto rozdiely sú aj medzi jednotlivými mliečnymi zubami podľa ich lokalizácie v ústnej dutine. U mliečnych zubov sa zistila vyššia koncentrácia selénu a kadmia. Obsah dusíka bol vyšší s výnimkou vonkajšej vrstvy skloviny.

Permeabilita tkanív je u mliečnych zubov celkovo nízka a rýchlo klesá v období pred ich vypadnutím. V rozsahu celej korunky je rovnaká na rozdiel od zubov trvalých, kde je u mladých jedincov v krčkovej oblasti väčšia ako v ostatnej časti korunky.

Weidman a kol. (1967) referovali o menšej špecifickej hustote skloviny mliečnych zubov v celej jej hrúbke, čo sa vysvetľuje väčším objemom jej pórov. V zrelej sklovine trvalých zubov póry zaberajú 0,1 – 0,2 % celkového objemu. U mliečnych zu-

bov Silverstone zistil vo vnútornej tretine skloviny objem 1 %, niekedy sa uvádza dokonca 5 %. Ripa referoval o väčších medzikryštalických priestoroch v sklovine mliečnych zubov.

Hustota skloviny nie je rovnaká v celej jej hrúbke. V povrchovej vrstve 0,1 mm hrubej je najväčšia a klesá k dentínosklovinovej hranici. Táto sklovina je aj podstatne tvrdšia ako vo vnútornej vrstve. Hustota teda smerom dovnútra klesá, ale rozdiel medzi vonkajšou a vnútornou sklovinou nepresahuje 4 %.

Hmotu zuba tvorí **dentín**. Je produktom odontoblastov. Základná hmota dentínu je prestúpená početnými dentínovými kanálkami (tubuli dentinales). Dentínové kanáliky sú široké, čo umožňuje rýchle šírenie kazu, uľahčuje prienik chemických škodlivín a prestup baktérií smerom k pulpe. V mliečnom zube je priebeh dentínových kanálikov nepravidelný, kľukatý oproti zubom trvalým, kde prebiehajú priamejšie a sú bohatšie.⁽⁶⁾ Interglobulárne priestory mliečnych zubov sú malé. Tomesova zrnitá vrstva býva prítomná aj u mliečnych zubov. Tomesove vlákna sú vlastne výbežky odontoblastov. Odontoblasty sú bunky, ktorých činnosťou dentín vzniká. Sú to hraničné bunky uložené medzi dentínom a dreňou uloženou v dreňovej dutine. Patria ku štruktúre drene, aj keď ich telá sú vysunuté na pulpálny povrch dentínu a ich výbežky zasahujú do dentínu. Niektorí autori ich radia k štruktúram dentínu⁽⁵⁾. Sú zoradené palisádovito v jednej vrstve. Medzi jednotlivými bunkami je vzájomný kontakt v podobe dezmozómov. Sú to vysoko špecializované bunky zodpovedné za tvorbu nielen primárneho, ale aj sekundárneho a terciárneho dentínu.

V práci Martina a kol. (1973) sa skúmali **dentínové kanáliky** jedincov vo veku 3 – 55 rokov. Našli sa tri základné typy: s hladkým povrchom v priečnom reze, s nodulárnym povrchom a kanáliky s transverzálnymi hrebeňmi sklonenými k ose kanáliku. U mladých jedincov je priebeh kanálikov esovitý, jeho šírka sa mení zvlášť vplyvom patologických procesov a objavujú sa medzi nimi anastomózy. U starších sa kanáliky vetvili málo a vcelku mali menej povrchových nepravidelností. Podľa Setzera a Bendera je peritubulárny dentín menej mineralizovaný ako intertubulárny, ktorý práve u dospelých rýchle mineralizuje, a tak sa kanálik zužuje. Mineralizácia intertubulárneho dentínu nie je u mliečnych zubov všade rovnaká. Okrem odontoblastov vidno na stene kanálikov globulky, ktoré sa podobajú globulom v intertubulárnom dentíne. Na niektorých úsekoch je kanálikov menej a sú vyplnené amorfnou hmotou alebo zrnitým materiálom, podobným globulom peritubulárneho dentínu.

Dentín mliečnych zubov obsahuje väčšie percento organických látok a vody ako dentín trvalých zubov, preto obranný proces hypermineralizácie nie je taký výrazný, a tým postup kazovej lézie je u mliečnych zubov urýchlenný. Dentínové kanáliky mliečnych zubov sú široké a navzájom poprepájané množstvom anastomóz, čo umožňuje šírenie kazu nielen ku dreni, ale výraznejšie aj laterálnym smerom. Navyše hrúbka dentínovej vrstvy je menšia ako u zubov trvalých, a tým dochádza omnoho rýchlejšie k zápalom zubnej drene. Z týchto dôvodov je aj klasifikácia kazov mliečnych zubov upravená s ohľadom na vyššie uvedené špecifiká.

Samotná **zubná dreň** je bohato vaskularizované a inervované riedke spojivové tkanivo. V mladosti jeho stavba zodpovedá typu riedkeho rôsolovitého väziva. Najpočetnejšie bunky drene sú fibroblasty, ktoré produkujú vláknitú aj amorfnú základnú hmotu. Voľných buniek je v zdravej dreni obmedzené množstvo. Sú to hlavne histiocyty a lymfoidné blúdivé bunky.

V zdravej dreni sú v klúde, hrajú však dôležitú úlohu pri zápalových procesoch v dreni – ako makrofágy.⁽¹⁵⁾

Mikroskopická štruktúra drene mliečnych zubov je taká istá ako u trvalých zubov. Významné rozdiely sú v anatomických a histologických pomeroch v apikálnej oblasti. Následkom resorpcie prerezávania trvalých zubov podlieha táto oblasť neustálym zmenám, ktoré majú klinický význam.

Resorpčný proces, na ktorom sa zúčastňuje aj dreň zuba, má vplyv na jej štruktúru a biologickú reaktivnosť. Obranyschopnosť drene mliečnych zubov sa znižuje s nastupujúcou resorpciou koreňov, pri ktorej začínajú prevažovať regresívne zmeny. Tieto sa prejavujú na spojivovom tkanive, cievnom systéme a v degeneratívnom ukladaní minerálií u zubov bez kazu a abrázie. Ďalšia resorpcia je sprevádzaná dystrofickými zmenami nervových vlákien a endodontálnou insuficienciou krvného obehu. Trofika a senzibilita zuba je vtedy silne redukovaná.⁽¹⁴⁾

Klinicky významná je relatívna blízkosť drene kazovému procesu. U hlbokého kazu blízkeho dreni je táto skoro vystavená noxe, ktorá môže spôsobiť jej ochorenie. Napriek niektorým autorom, ktorí tvrdia, že dreň mliečnych zubov má v porovnaní s trvalými horšiu obranyschopnosť⁽⁷⁾, je dokázaná, pri pôsobení škodliviny jej obranná reakcia. Sekundárny dentín sa tvorí dokonca pohotovšie, len je menej pravidelný ako u trvalých zubov. Napriek tomu dreň mliečnych zubov ľahšie podlieha patologickým zmenám, reaguje menej intenzívne na termické a chemické podráždenie a priebeh jej ochorenia môže byť často bez príznakov.

Uvedené fakty neopravňujú k názoru, že dreň mliečnych zubov by bola menejcennejšia a bez odporu podliehala každému patologickému procesu. Príčinou častého postihnutia drene bude rýchly priebeh demineralizácie pri kaze. Kazový proces dosiahne dreňové tkanivo skôr, ako je schopné sa s noxou vypořadať, prípadne zmobilizovať obranné reakcie. V prípade ochorenia zubnej drene vidno určitý prejav obrannej reakcie vo forme ukladania terciárneho dentínu v blízkosti kazu, ukladanie tvrdých hmôt po vitálnej amputácii a nasvedčuje tomu aj pomerne častý priebeh chronických zápalov a tvorba polypov.

Krvné zásobenie a inervácia sú zabezpečené bohatou sieťou krvných kapilár a bohatým rozvetvením senzitívnych a vegetatívnych vlákien. Nervové vlákna vstupujú do zuba spolu s cievmi cez apikálne otvory. V dreňovej dutine sa bohato vetvia a tvoria pod odontoblastami subodontoblastickú sieť, ktorej terminálne zakončenia zasahujú až do dentínových tubulov a končia na Tomesových vláknach.

Inervácia pozostáva z dvoch typov nervových vlákien: myelinizovaných rýchloreagujúcich A (delta) neurónov (sprostredkujúcich ostrú, krátkotrvajúcu bolesť) a nemyelinizovaných C neurónov (sprostredkujúcich tupú pretrvávajúcu bolesť).⁽²⁾ V mliečnych zuboch (s výnimkou očných zubov) je na rozdiel od trvalých zubov menšie množstvo myelinizovaných nervových vlákien.⁽¹³⁾ Zubná dreň je teda mäkké tkanivo podporujúce dentín a jeho funkcie tým, že zabezpečuje tvorbu a zachovanie dentínu jednak vo fyziologických a jednak v záťažových podmienkach.

ZÁVER

Špecifickými vlastnosťami mliečnej dentície sú:

1. tenký obal tvrdých zubných tkanív a rozsiahla pulpová komora s vysoko vybiehajúcimi rohmi,
2. vyšší obsah vody a širšie kanáliky v dentíne,
3. väčšia plocha kontaktu zubov,
4. menšia mineralizácia sklovinového povrchu pre kratšiu dobu do eliminácie zuba.

Z uvedeného vyplýva akútnosť a rýchle šírenie kazového procesu. Rozdielom musí byť prispôbená technika ošetrovania i voľba výplňového materiálu.

LITERATÚRA

1. Andlaw R.J., Rock E.P.: A Manual of Paediatric Dentistry, Churchill Livingstone, New York 1996, 107-117.
2. Jenkins G.N.: The Physiology and Biochemistry of the Mouth. Fourth Edition, Blackwell Scientific Publications, 1978.
3. Kenedy D.B., Curzon M.E.J., Roberts J.F.: Kenedy's Pediatric Operative Dentistry, Wright, 1996, 197.
4. Klepáček I., Mazánek J. a kol.: Klinická anatomie ve stomatologii, Grada publishing a.s., 2001, 332.
5. Klika E., Jarkovská D., Pohunková H.: Cytologie, histology a mikroskopická anatomie pro stomatologii I., II., SPN, Praha 1987, 84-107.
6. Komínek J.: Dětská stomatologie, Avicenum, Praha, 1988, 326.
7. McDonald R.E., Avery D.R.: Dentistry for The Child and Adolescent, Mosby, St. Louis 1994, 428-452.
8. Reichenbach E.: Kinderheilkunde im Vorschulalter, J.A.Barth, Leipzig, 1969.
9. Silverstone L.M.: The Histopathology of Early Approximal Caries in the Enamel of Primary Teeth, J.Dent.Child., 37, 1970, 3, 201-208.
10. Vávrová M., Veselá S., Šebestová B.: Diagnostika a terapia začínajúcich sa kariéznych lézií mliečnych molárov, Stomatológ XIII, 2003, 1, 9-11.
11. Veselá S.: Sledovanie kazivosti mliečného chrupu u predškolských detí, Kandidátska dizertačná práca, LFUK Bratislava 1982.
12. Veselá S., Čičelová B., Vávrová M.: Zubný kaz a jeho následky v mliečnom chrupe, Stomatológ IX, 1999, 4, 11-13.
13. Wei S.H.I.: Pediatric Dentistry: Total Patient Care, Lea and Febinger, Philadelphia 1988, 298-312.
14. Welbury R.R.: Pediatric Dentistry, Oxford University Press, Oxford, 1997, 141-158.
15. Zdarileková A.: Skloionoméry vo výplňovej terapii mliečnych molárov, Písomná práca k dizertačnej skúške, LFUK Bratislava, 2006, 102.

Adresa: MUDr. Andrea Nováková, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava.

ZUBNÝ KAZ A INDIKÁCIE VÝPLŇOVEJ TERAPIE MLIEČNÝCH MOLÁROV

TOOTH DECAY AND INDICATIONS OF CAVITY THERAPY OF MILK MOLARS

MUDr. Andrea Nováková

Doc. MUDr. Stanislava Veselá, CSc.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA v Bratislave

Prednosta: Prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.

SÚHRN

V januári 2006 sa vyšetril chrup detí v materských školách a jasliach v centre Bratislavy. Účelom bolo zistenie dynamiky kazov molárov na jednotlivých zubných ploškách s indikáciou terapeutického postupu a výplňového materiálu.

Kľúčové slová: kazivosť mliečnych molárov, aproximálny kaz, skloionomérny cement

SUMMARY

In January 2006, dentition of children in kindergartens and crèches in the center of Bratislava was examined. The purpose was to find out the molar tooth decay dynamics on individual tooth surfaces with the indication of therapeutic method and filling material.

Keywords: milk molars cariosity, approximate tooth decay, glass-ionomer cement

ÚVOD

Pre ošetrenie kazov mliečnych molárov je konvenčným výplňovým materiálom stále amalgám. Má dobré mechanické vlastnosti a pomerne krátku dobu aplikácie s potrebou suchého pracovného poľa. Problémom je ošetrenie aproximálnych kazov, pretože vyžaduje klasickú preparáciu retenčnej kavity s možným ohrozením zubnej drene. Tento postup by bol opodstatnený v situácii, keď kazová lézia je hlbšia, je zborený okluzoaproximálny val a k ohrozeniu drene už došlo. Ide väčšinou o deti so zlou stomatologickou starostlivosťou, hygienou a nezáujmom o ošetrenie zo strany rodičov, resp. o nespokojujúce deti.

Existujú argumenty proti používaniu amalgámu u detí. Ak ho treba niekde eliminovať, tak by to malo byť v prvom rade v predškolskom veku. Tu sa vždy doporučovalo robiť v jednej návšteve maximálne jednu až dve malé výplne.

Napriek zlej situácii v zachytnosti predškolských detí treba mať na zreteli cieľ, ktorý by sa mal v modernej, preventívne zameranej stomatológii dosiahnuť – systematická starostlivosť od ranného veku. Okrem prevencie by bolo náplňou diagnostikovať zubný kaz už v iniciálnom štádiu a ošetriť ho šetriacimi preparačnými postupmi neohrožujúcimi zubnú dreň. Umožňuje to vývoj nových výplňových materiálov indikovaných pre mliečny chrup – skloionomérne cementy a kompozity.

Na stomatologickej klinike v Bratislave sa viac rokov sledovala možnosť použitia kompozitov pri ošetrovaní aproximálnych kazov mliečnych molárov. Menšia mechanická odolnosť je vzhľadom na menšie žuvacie sily postačujúca, sú biologicky a adhezívne výhodné. Nevýhodou je dĺžka pracovného postupu a suchého pracovného poľa, čo vyžaduje dobrú spoluprácu dieťaťa. Otázka je aj ochota rodičov zaplatiť za nadštandardnú výplň u zuba, ktorý aj tak vypadne. Tento postup možno doporučiť u menších kazov starších predškolských detí, napríklad v špeciálnej situácii ak mliečny molár nemá trvalého nástupcu. Hlavnou alternatívou amalgámu v mliečnom chrupe sú skloionomérne cementy (SIC). Sú vhodné u oboch typov aproximálnych kazov molárov- aj so zborením okluzoaproximálneho valu i pri jeho zachovaní u malých kazov. Mechanická odolnosť je dostačujúca, biologické a adhezívne vlastnosti sú výborne, dĺžka pracovného postupu a suchého poľa sa môže modifikovať voľbou materiálu- svetlom tuhnúcim. Veľkou výhodou je

možnosť šetriacej preparácie, niekedy s podložením tuhnúcim $\text{Ca}(\text{OH})_2$ preparátom. Medzi skloionomérne materiály patrí napr. Kavitan Pro, Kavitan LC, Ketac Molar, Photac, Vitremer, Aqua Ionofil, Ionofil Molar, Fuji LC.

MATERIÁL, METODIKA A CIEĽ PRÁCE

V januári 2006 sa vyšetril chrup 267 detí v materských školách a jasliach v centre Bratislavy vo veku od 3 do 6 rokov. Vyšetrenie sa robilo sondou a zrkadielkom v triedach pri dobrom dennom osvetlení. Záznam sa robil ploškovým indexom.

Podľa pokynov WHO sa u 5-ročných hodnotí len 12 zubov mliečneho chrupu – očné zuby a stoličky, tzv. zuby opornej zóny, pretože u rezákov už dochádza k ich vypadávaniu. V štúdiu sa nebrali do úvahy ani u mladších detí, aby to neskreslilo porovnateľné hodnoty. Nakoľko očné zuby boli zdravé, pre účel práce sa hodnotili iba moláre.

Kritériom pri hodnotení kazivosti je index kpe z / 1 dieťa a percento detí so zdravým chrupom.

Cieľom práce bolo na základe vyšetrenia mliečneho chrupu predškolských detí urobiť analýzu dynamiky aproximálneho kazu molárov s indikáciou terapeutického postupu a výplňového materiálu.

VÝSLEDKY

Tabuľka č.1 zobrazuje súbor vyšetrených predškolských detí. Vyšetrených bolo 267 detí, z toho 53 % chlapcov a 47 % dievčat. Trojročných detí bolo 71, štvorročných 69, päť a šesťročné deti sa hodnotili spolu v jednej skupine a bolo ich 127. Percentuálny pomer medzi pohlaviami bol v každom veku približne rovnaký.

Tab. 1: Súbor vyšetrených predškolských detí

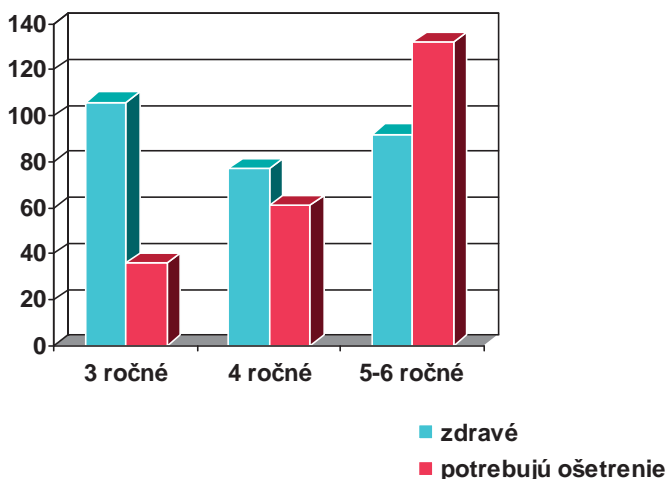
	3-6 ročné		3- ročné		4- ročné		5-6 ročné	
	n	%	n	%	n	%	n	%
CH	141	52,8	37	47,2	35	50,7	69	54,0
D	126	47,2	34	47,8	34	49,3	58	46,0
Spolu	267		71		69		127	

Tabuľka 2 a graf 1 ukazujú stav kazivosti predškolských detí, t.j. hodnotia počet a percento detí, ktoré majú chrup zdravý, alebo naopak, ktoré potrebujú stomatologické ošetrovanie. So stúpajúcim vekom klesá počet detí so zdravými molármi. Celkove v predškolskom veku potrebovalo ošetrovanie 45 % detí 3 – 6 ročných. U trojročných detí potrebuje ošetrovanie 23,9 %, u štvorročných 43,5 % a v skupine päť a šesťročných detí je to až 56,7 %.

Tab. 2: Stav kazivosti predškolských detí

Vek (roky)	Počet detí	Zdravý chrup		Potrebuje ošetrovanie	
		n	%	n	%
3	71	54	76,1	17	23,9
4	69	39	56,5	30	43,5
5-6	127	55	43,3	72	56,7
3-6	267	148	55,5	119	44,5

Graf 1:



Tabuľka 3 znázorňuje počet a percento kazov okluzálnych a deštruujúcich u detí v závislosti na veku. Z celkového počtu kazov molárov okluzálne kazy predstavujú u 3-ročných 53,8 %, u 4-ročných 34,6 %, nad 5 rokov 33,0 %. Ich ošetrovanie nepredstavuje problém, ale neskôr sa na zube môže objaviť aj aproximálny kaz. Použitý materiál je vecou voľby – amalgám alebo skloionomérny cement (SIC). Zuby s väčšou deštrukciou zubných tkanív je vhodnejšie ošetriť so SIC, nakoľko amalgám nemá dostačujúce zakotvenie. Často už ale ide o zuby s postihnutím drene rôznej diagnózy.

Tabuľka 4 predstavuje kazy vzniknuté aproximálne alebo okluzoaproximálne. Aproximálne kazy alebo kazy s minimálnym zasiahnutím okluzoaproximálneho valu predstavujú z celkového počtu kariéznych molárov vo veku 3 rokov 2,9 %, 4 rokov 8,5 % a nad 5 rokov 12,1 %. Tu by bola indikovaná šetriaca preparácia vo forme štrbinovej kavity s použitím SIC. U starších detí a spolupracujúcich by bolo možné použiť aj kompo-méry.

Kazové lézie okluzoaproximálne zasahujú vo väčšom rozsahu aj okluzálnu plochu, resp. aproximálny kaz splynie s okluzálnym. Z celkového počtu kariéznych molárov predstavujú vo veku 3 rokov 10,5 %, 4 rokov 15,4 % a nad 5 rokov 34,7 %.

Tu už je situácia ohrozenia drene samotným kazovým procesom alebo následkom preparácie. Amalgám by vyžadoval preparáciu pre dobré zakotvenie a zaistenie odolnosti výplne aj s priestorom pre izoláciu podložkou. Navyše je tu problém riešenia gingiválneho schodíka. Preto je optimálnou voľba výplne z SIC so spomínanými výhodami. Pre rýchlosť manipulácie sú najvýhodnejšie svetlom tuhnúce druhy.

Pomer kazov okluzálnych, aproximálnych, okluzoaproximálnych a deštruujúcich vyjadruje graf 2.

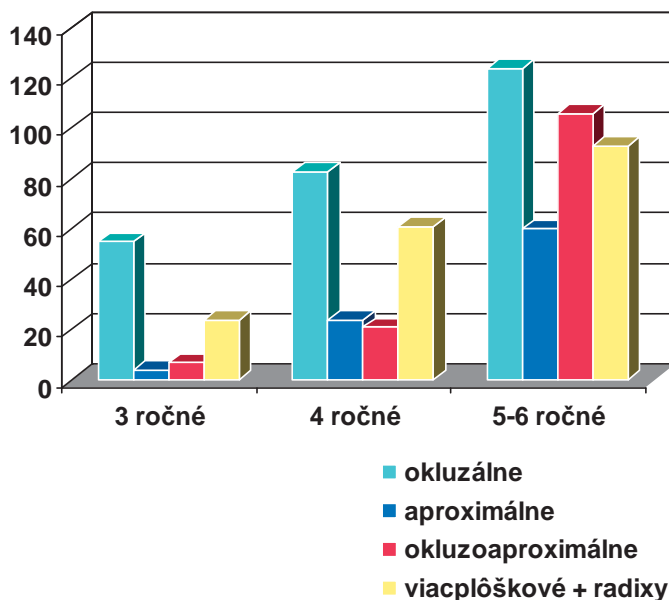
Tab. 3: Stav mliečnych molárov predškolských detí (kazy okluzálne a deštruujúce)

Vek (roky)	Kariézne zuby		Okluzálne kazy		Deštruujúce kazy	
	n	%	n	%	n	%
3	67	11,8	36	53,8	22	32,8
4	130	23,5	45	34,6	54	41,5
5-6	282	28,0	93	33,0	57	20,2

Tab. 4: Stav mliečnych molárov predškolských detí (kazy aproximálne a okluzoaproximálne)

Vek (roky)	Kariézne zuby		Aproximálne kazy		Okluzoaproximálne kazy	
	n	%	n	%	n	%
3	67	11,8	2	2,9	7	10,5
4	130	23,5	11	8,5	20	15,4
5-6	282	28,0	34	12,1	98	31,7

Graf 2:



ZÁVER

Z výsledkov našej štúdie vyplýva dôležitosť pravidelných prehliadok a ošetrovania začínajúcich štádií kazu v čo najmladšom veku. Popri možnosti remineralizácie sú podmienky pre šetriace preparácie s použitím SIC. Výhodou je 1. menšia časová záťaž, 2. menšia bolestivosť, 3. lepšia prognóza drene

Sme si vedomí, že pri vyšetovaní v kresle a umelom osvetlení, resp. snímkami v náhryze by sa diagnostikovalo viac lézií v iniciálnych štádiách. Ale k uvedenému spôsobu vyšetrenia nás donútila situácia, že napriek informácii rodičia neprídu na vyšetrenie, prípadne včasné ošetrenie.

Cieľom bolo urobiť analýzu stavu mliečnych molárov, s prihliadnutím na lokalizáciu kazových lézií a voľbu výplňového materiálu.

Napriek tomu nás prekvapil pomerne dobrý stav chrupu pri porovnávaní ukazovateľov. Okrem náhodnosti a určitej selekcie starostlivejších rodičov, nebola to náhoda – v 3 z 5 materských škôl si deti pravidelne po každom jedle čistili chrup. Ak berieme do úvahy tento faktor, vlastne naše výsledky prezentujú situáciu, akú je možné dosiahnuť, keby sme sa skutočne zamerali týmto smerom.

LITERATÚRA

1. Croll T. P.: Alternativity k amalgámovým a kompozitným výplniam v detské stomatológii, Quintessenz, 8.roč., 1999, 1, 7-12.
2. Croll T. P., Killian C.M.: Výplně kariéznych lézií II. třídy u dočasných molárů zhotovených ze světlem tuhnutího skloionomerního pryskyřičného cementu Quintessenz, 3. roč., 1994, 2, 60-64.
3. Kenedy D.B., Curzon M.E.J., Roberts J.F.: Kenedy's Pediatric Operative Dentistry, Wright, 1996, 197.
4. McDonald R.E., Avery D.R.: Dentistry for The Child and Adolescent Mosby, St. Louis 1994, 428-452.
5. Vávrová M.: Použitie kompozitných materiálov v mliečnom chrupu, Písomná práca k dizertačnej skúške doktorandského štúdia, LFUK Bratislava, 1999.
6. Vávrová M., Veselá S., Šebestová B.: Diagnostika a terapia začínajúcich sa kariéznych lézií mliečnych molárov, Stomatológ XIII, 2003, 1, 9-11.
7. Veselá S.: Sledovanie kazivosti mliečného chrupu u predškolských detí (Kandidátska dizertačná práca), Katedra stomatologickej chirurgie a záchovej stomatológie LFUK, Bratislava 1982, 14-21, 24-34.
8. Welbury R.R.: Pediatric Dentistry, Oxford University Press, Oxford, 1997, 141-158.
9. Zdarileková A.: Skloionoméry vo výplňovej terapii mliečnych molárov, Písomná práca k dizertačnej skúške, LFUK Bratislava, 2006.

Adresa: MUDr. Andrea Nováková, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Heydukova 10, 812 50 Bratislava.

POLYMORFIZMY GÉNOV ORÁLNYCH BAKTÉRIÍ A GÉNOV CYTOKINOV: MOŽNÉ ASOCIÁCIE S KARDIOVASKULÁRNymi CHOROBAMI

POLYMORPHISMS OF ORAL BACTERII GENES AND CYTOKINES GENES: POSSIBLE ASSOCIATIONS WITH CARDIO-VASCULAR DISEASES

MUDr. Anton Farkaš

Súkromná zubná ambulancia MUDr. Jána Hollého, Bardejov

Doc. MUDr. Peter Brezani, PhD.

Ústav lekárskej biológie LF UPJŠ, Košice

SÚHRN

Autor sa zaoberá možným vplyvom polymorfizmov génov baktérií na vývoj kardiovaskulárnych ochorení. Definuje niektoré súvisiace základné pojmy z genetickej terminológie s následnou identifikáciou génov niektorých kompetentných baktérií a cytokinov. V článku sa ďalej uvádza nový postup na identifikáciu génov „in vivo“. Článok uzatvára biologické interakcie polymorfizmov génov a prostredia s novšou infekčnou etiológiou aterosklerózy ako vidinou budúcnosti.

Kľúčové slová: chronická parodontitis, kardiovaskulárne choroby, gény, cytokiny, polymorfizmus

SUMMARY

The Author deals with possible influence that polymorphisms of bacterii genes can have in the development of cardio-vascular diseases. He defines some essential genetic terminology and subsequently the genes identification of some competent bacterii and cytokines. The Article also introduces new method for identification of genes „in vivo“. The Article is closed with biological interactions of the genetic polymorphisms and an environment with newer infection ethiology of arterial sclerosis as a vision of the future.

Keywords: chronical parodontitis, cardio-vascular diseases, genes, cytokines, polymorphism

ÚVOD

Epochálne dešifrovanie ľudského genómu na rozhraní dvadsiateho a dvadsiatprvého storočia má významný dopad na medicínu(2); jeho gény zaujímajú významné miesto pri diagnostike a terapii chorôb človeka. Gény sú určujúcim kauzálnym faktorom u mongénnych chorôb a ďalej – popri environmentálnych rizikových faktoroch – zaujímajú väčšie-menšie zastúpenie a vplyv v patogenéze chronických chorôb. Medzi tieto chronické choroby patria chronické parodontitidy (CP – Chronic periodontitis) a kardiovaskulárne choroby (CVD – Cardiovascular diseases (6, 8).

V poslednom desaťročí sa sleduje vplyv alternatívnych foriem génov – ich polymorfizmov – na lokusoch génov vo vzájomných interakciách: na jednej strane baktérie ako pôvodcovia chronických chorôb spolu s environmentálnymi faktormi, na druhej strane následné reakcie imunitných obranných systémov hostiteľa – ľudského organizmu. Výskumy sa uskutočňujú na jednoduchých jednonukleotidových polymorfizmoch (SNP – Single Nucleotide Polymorphism) a ich skupinových variantoch (minisatellity) a jednak na úrovni génov samotných cytokinov a ďalších mediátorov (7, 10, 13, 4, 14).

DEFINÍCIE, POJMY

Alternatívne formy génov, ktoré sa nachádzajú na chromozómových lokusoch, sa nazývajú **alely**. Počet alel v jednotlivých génoch môže byť rôzny. **Polymorfizmus** (PMF) v molekulárnej genetike znamená zmenu v postupnosti nukleotidov v DNA, ktoré sa dajú detekovať na základe rozdielov v dĺžke fragmentov DNA. Fragmenty vzniknú po účinku špecifických reštrikčných enzýmov (9).

PMF vychádza z mutácie. Všetky organizmy podstupujú spontánne mutácie ako efekt normálnej bunkovej funkcie alebo ako náhodné interakcie s prostredím. Alterácie, týkajúce sa zmeny len jedného bázeového páru, sa nazývajú **bodové mutácie**. Niektoré sa opravujú ad normam, iné sa môžu dedične transmittovať do ďalších generácií. Najčastejšou formou bodových mutácií sú **tranzície**. Ide o substitúciu bázeových párov: Guanidín-Cytosín s Adenín-Tymín (GC s AT) alebo opačne (9). Takéto zmeny sa označujú: **jednonukleotidový polymorfizmus** (SNP).

Ten nemusí sprevádzať nijaký efekt, ale môže mať aj dôležitý biologický efekt, napr. keď dôjde ku tranzícii v regióne kódujúceho génu, môže nastať substitúcia aminokyseliny s následnou zmenou štruktúry celého proteínu a – zmenou jeho funkcie.

Keď mutácia nastane v oblasti **promótoru** génu (obr. 1), môže nastať alterácia génovej regulácie; nastane buď inhibícia alebo redukcia exprese génu alebo alternatívne zvýšená expresia génu, zrejme s biologickými následkami. SNPs sa vyskytujú oveľa častejšie ako iné typy génového polymorfizmu; ich frekvencia v genóme je 0,3 – 1,0 na tisíc bázeových párov (kb). Iné typy génového PMF sú **inzercie a delécie**. Najčastejším ich typom je prítomnosť opakujúcich sa bázeových párov (bp) alebo opakujúcich sa nukleotidov kódujúcich génov v génovej oblasti. Keď sa opakujú len 2,3 alebo 4 bp, tomu sa hovorí **mikrosatellity**. Pri opakovaní niekoľkých stoviek bpn, ide o **minisatellity**. Vyššie sme uviedli, že alelické varianty génov môžu vyrábať identické proteíny alebo odlišné formy proteínov. Následne môže dôjsť ku menším, ba až dramatickým zmenám v štruktúre proteínov alebo až ku zablokovaniu funkcie. Takým zmenám, ktoré dramaticky alterujú funkcie proteínov, hovoríme **mutácie** a sú v populácii zriedkavejšie – menej ako 0,1 % výskytu v populácii. Keď špecifické alely sa vyskytujú najmenej v 1% populácii, to je **genetický polymorfizmus** (8). V protiklade ku mutáciám, polymorfizmus sa považuje za normálny variant, ktorý mení funkciu proteínov, ale tá zmena je reálne mierna.

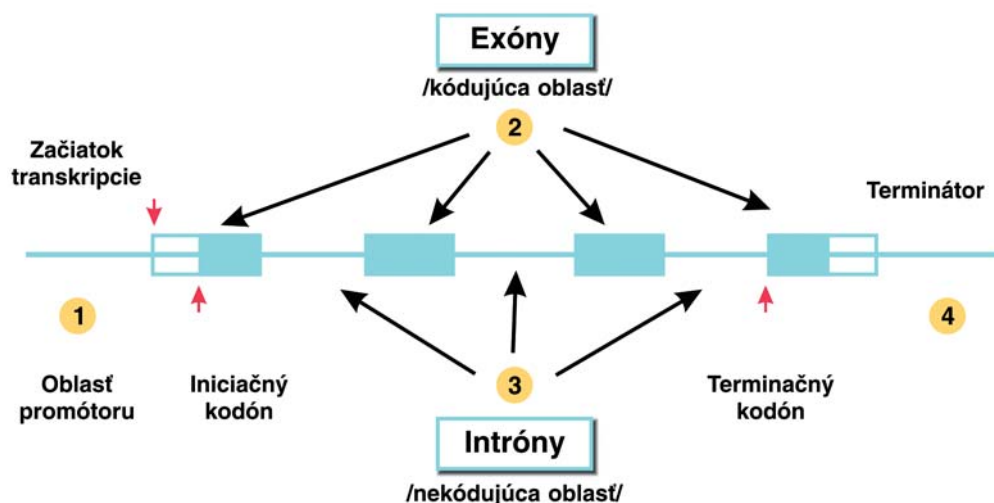
Môžeme bližšie špecifikovať výskyt PMF ľudských génov (12):

- a) v oblasti promótoru,
- b) v oblasti exónov (kódujúce miesta génu),
- c) v oblasti intrónov (miesta medzi exónmi),
- d) v netranslatovanej oblasti (obr. 1).

Zložité multifaktoriálne choroby ako CVD, reumatoidná artritída, diabetes a – parodontitis sú podmienené mnohými génmi, ktoré v samostatnom obsadení majú slabší efekt, ale v spojení s inými vplyvnými rizikovými faktormi prostredia (zubné povlaky, fajčenie a i.) podmieňujú zložité prejavy chorôb (6). SNPs génov majú príčinný vzťah ku zmenám v expresii, štruktúre a funkcii proteínov.

SNP PRI PARODONTÁLNYCH OCHORENIACH

Genetické vybavenie ľudí ovplyvňuje ich vnímavosť ku rôznym



Obr. 1: Všeobecná štruktúra ľudského génu.

Miesta, kde sa môže vyskytnúť PMF sú označené číslami v žltých kružkoch. Oblasť promótoru je nepostrádateľné miesto, v ktorom sa aktivuje RNA-polymeráza, ktorá prepisuje genetickú informáciu do m-RNA. U funkcie schopných génov sa vyskytuje najmenej v jednom exemplári, ktorý sa nachádza na začiatku génu. Ukončenie génu je vyjadrené prítomnosťou tzv. terminátoru, kde sa ukončuje práca RNA-polymerázy.

ochoreniam. Parodontitis, chronické zápalové ochorenie, spôsobujú G negatívne mikroorganizmy v parodontálnom vaku. V posledných rokoch sa poukazuje v mnohých publikovaných článkoch na to, že gény ovplyvňujú individuálnu predispozíciu pre rozvoj a progresiu chronických zápalových zmien parodontu. Takúto analýzu publikovali autori Takashi a Naruishi a v nej poukázali na polymorfne gény vo vzťahu ku progresii CP (12). Originálne články (140) rozdelené do 6 skupín podľa toho, ktoré gény cytokínov a mediátorov v tej ktorej skupine boli sledované. Najväčšiu pozornosť venovali polymorfizmom génov cytokínov IL1A, IL1B a TNFA a ich, resp. nimi kódovaným proteínom v poradí: **interleukin-1 α** , **interleukin-1 β** a **TNF- α** . SNPs sa ďalej sledovali u HLA alel, u imunoreceptorov (FcR), proteáz a v štrukturálnych molekulách (Cathepsin C a Vit.D). Celkové zhodnotenie je také, že až u 76 autorov sa dokázal pozitívny vzájomný vzťah polymorfizmov študovaných génov s parodontálnym nálezhom. Negatívny vzájomný vzťah sa skonštatoval len u 31 autorov.

Súhrnne sa dá povedať, že bola zistená pozitívna korelácia, ale boli aj odporujúce výsledky. Príčiny týchto diskrepancií autori hľadajú v súvislosti s faktormi prostredia (12).

GENETICKÁ PREDISPOZÍCIE ETIOLÓGIE ATROSKLERÓZY

Genetická predispozícia aterosklerózy sa v súčasnosti všeobecne akceptuje. Jedným z mechanizmov priameho vplyvu môže byť individuálne determinované správanie monocytov, lymfocytov a PMN. Tieto bunky štartujú aterogénny proces alebo menia štruktúru už vytvoreného aterogénneho platu a zachytávajú sa na povrchu arteriálnej steny, trvalo sa usadzujú v subendotelálnom priestore. Polymorfizmus v promótoru génu pre povrchový receptor CD 14 monocytov ukazuje, že alela T zvyšuje počet receptorov na bunkovej membráne u pacientov s dokázanou aterosklerózou (11). Podobne polymorfizmus v géne pre jednu z metaloproteináz v arteriálnej stene je schopný identifikovať osobu s väčšou pravdepodobnosťou ruptúry plaku. Táto genetická determinácia sa výraznejšie uplatňuje u fajčiarov (11).

Orálne tkanivá a ich funkcie sú funkčnou časťou veľkého množstva interakcií, prebiehajúcich v ľudskom organizme. V súčasnosti sa referuje o škodlivom pôsobení akútnej a chronickej bakteriálnej infekcie na patogenézu aterosklerotického

ochorenia ciev. Z mnohých infekčných interakcií, prebiehajúcich v organizme, práve chronická dentálna infekcia býva najčastejšie považovaná za významný faktor v etiopatogenéze aterosklerotického ochorenia (12).

POLYMORFIZMUS GÉNOV BAKTÉRIÍ

Pôvodcovia infekčných zásahov do interakcií medzi chronickými chorobami v orálnom prostredí a systémovými chorobnými prejavmi (napr. CVD) sú baktérie. V súčasnosti dokážeme spoznávať vplyv baktérií nielen prostredníctvom samotných génov už dešifrovaných genómov príslušných baktérií, ale aj ich mutácií (4).

Prvý dešifrovaný genóm baktérie vôbec sa týka baktérie *Haemophilus influenzae*. Uskutočnil sa v r.1995. Veľkosť jej genómu ob-

náša 1,8 miliónov básových párov s počtom génov 1 740. Odvtedy sa počet sekvenovaných genómov rapídne zvyšuje. V roku 2002 už bolo sekvenovaných 69 mikrobiálnych genómov a 174 sa skúmalo. Medzi sekvenovanými genómami sa objavil aj *Staphylococcus aureus* so 40 virulentnými génmi (3). V popredí záujmu stomatológa – vo vzťahu ku CVD – pôjde hlavne o baktérie v dutine ústnej; nielen o parapatogény (*Porphyromonas gingivalis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) ale aj o ostatné baktérie, ktoré sa vyskytujú v ústach (napr. *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus aureus*).

IDENTIFIKÁCIA GÉNOV „IN VIVO“

Je veľmi nepravdepodobné, aby sa všetky virulentné determinanty ľudských patogénov identifikovali len v laboratóriu; jednoducho sa nemôže technicky stanoviť a napodobniť celý komplex zmien stimulov prostredia, ktoré prebiehajú v mieste infekcie (5). Preto viacerí pracovníci vo výskume zdôrazňovali a presadzovali potrebu študovať virulenciu baktérií, pôsobiacej v **aktuálnom infekčnom procese**. Konečným cieľom mala byť identifikácia tých génov, ktoré sa exprimujú počas infekcie „in vivo“ – **IVI (In Vivo Induced)**. Tieto gény a nimi exprimované proteíny, sú schopné priamo podnietiť schopnosť spôsobiť ochorenie. IVI gény môžu poslúžiť aj ako vynikajúce objekty pre vývoj nových vakcín, diagnostiky a stratégie liečby antibiotikami.

V tejto súvislosti bol zavedený nový prístup na identifikáciu IVI génov, ktorý bol označený pomenovaním: **IVIAT (In Vivo Induced Antigen Technology)**. Ako prototyp, prvý sa sledoval *Actinobacillus actinomycetemcomitans* u lokálnej agresívnej parodontitis. Úspešná, dokonalá identifikácia IVI génov tohto patogénu bola prevedená bez použitia zvieračích modelov s využitím špecifických protilátok v sére pacientov. Reakcia týchto protilátok s genovými produktami genovej knižnice patogénneho mikroorganizmu, umožňuje identifikovať gény, ktoré sú exprimované v aktuálnom infekčnom procese. V poradí druhým genómom, vyšetrovaným IVIAT metódou, bol **genóm *Porphyromonas gingivalis***. Tu bolo identifikovaných viac ako 100 génov, exprimovaných počas infekčného procesu. **Pozoruhodné je, že opísanou technológiou poprvé boli spracované dve parodontálne patogénne baktérie (5).**

Skôr ako sa dostaneme ku interakciám polymorfizmov génov baktérií a cytokínov, v predstave uvediem spôsobom IVIAT

spracovaný **génom *Candida albicans***. Ide o najčastejšie sa vyskytujúci plesňový ľudský patogén. Štyridsaťsedem IVI génov tejto plesne bolo identifikovaných následovne: 16 génov pre reguláciu transkripcie; 8 génov pre metabolizmus plesne a syntetické pochody výživy; 7 génov pre cytoskelet a štruktúru, organizáciu a biosyntézu bunčných stien; 7 génov pre reakciu na stres a adaptáciu; 4 gény transportné a 5 génov pre ostatné funkcie (7). Poznanie génov, aktivovaných v priebehu infekčného procesu, umožňuje ďalej analyzovať ich možné polymorfizmy a identifikovať tie, ktorých expresia je v pozitívnej (alebo negatívnej) korelácii s virulenciou.

Génové polymorfizmy genómov orálnych baktérií môžu v poslednej fáze expresie navodiť zmenu špecifických proteínov natoľko, že môže dôjsť k neočakávanej agresivnosti tangovaných baktérií v systémovej arteriálnej rievke; následne s možným nárastom virulencie baktérií, môže nastať výrazne zhoršenie chorobne postihnutých tkanív, resp. môže dôjsť ku vyvolaniu nových patologických procesov.

BIOLOGICKÉ INTERAKCIE POLYMORFIZMOV GÉNOV A PROSTREDIA

Vzhľadom na pokroky v lekárskej výskume, očakávame, že v blízkej budúcnosti odborníci sa zhodnú v tom, že príčinou bežných chronických ochorení, vrátane aterosklerózy – je infekcia. Tento názor pertraktuje na sympóziách rôznych častí sveta profesor biológie a špecialista na evolučnú medicínu **Paul W. Ewald (1)**. Práve v prípade aterosklerózy poukazuje na orálne baktérie: *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Cytomegalovirus* a *Chlamidia pneumoniae*. V súvislosti s CVD prichádzajú do úvahy streptokoky (najmä viridans) a v poslednom desaťročí aj *Staphylococcus aureus*. Tieto baktérie za istých okolností môžu produkovať také chemické štruktúry, ktoré budú aktivovať obranný systém hostiteľa; ide hlavne o monocyty, lymfocyty a PMN. Tie následne začnú produkovať prozápalové cytokiny a ďalšie mediátory. V podstate ide o sekretorické produkty povrchových molekúl bakteriálnych buniek, ktoré vyvolávajú reakcie cytokinov. Alterované gény (polymorfizmy) týchto cytokinov – cestou replikácie, transkripcie a translácie – môžu následne produkovať nefunkčné, patologické proteíny v nadmernom množstve. Tieto polymorfizmy môžu vzniknúť na chromozómových lokusoch vo frekvencii 1 – 3 % na kilobázu. Môže ísť o jednoduché polymorfizmy (SNP-tranzície) alebo môže ísť o niekoľko básových párov v zmysle delécie alebo inzercie (minisatelity). Vyššie spomínané génové variácie môžu násled-

ne ovplyvniť štruktúru translatovaných špeciálnych proteínov, v našom prípade cytokinov.

Loos a kol. vo svojej práci z roku 2005 uvádza 35 génov cytokinov a mediátorov, ktoré kódujú práve toľko špeciálnych proteínov (9). V tomto počte bolo zahrnutých: 10 interleukínov, 3 matrix metaloproteinázy, 4Fc gama receptory a ďalšie. V problematike vzťahov CP a CVD najviac zaujímajú: IL-1 α , IL-1 β a TNF- α . Pri ich vzájomnom pôsobení môže ísť o nulový dopad, čiže stav ostáva v norme. Ale môže ísť o škodlivý efekt v zmysle poškodenia toho ktorého tkaniva. Biologické interakcie prebiehajú na úrovni: gén x gén alebo gén x prostredie (povlaky na zuboch, fajčenie a i.).

Takýto by mal byť náčrt vzájomných vplyvov polymorfizmov génov cytokinov na systémové ochorenia, vrátane aterosklerózy, umocnený pôsobením polymorfizmami génov orálnych a niektorých ďalších baktérií (obr. 2).

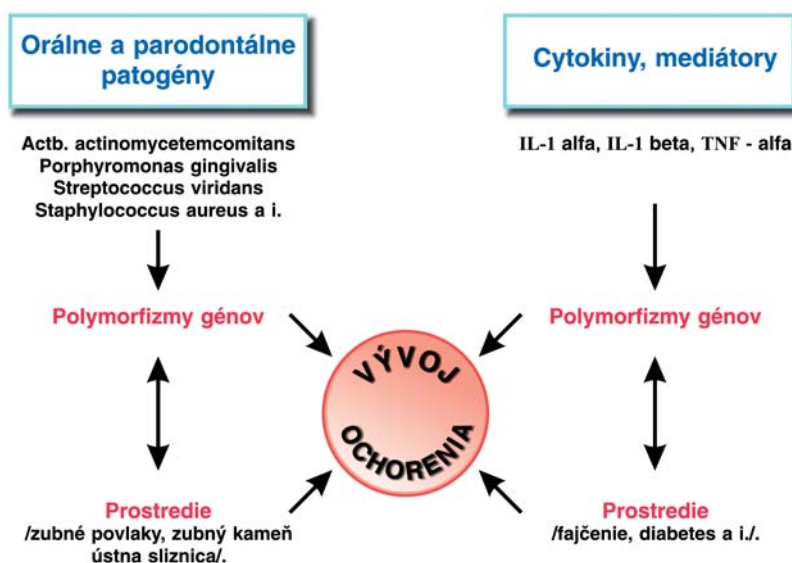
ZÁVER

Prevážna väčšina geneticky determinovaných rizík aterogénneho procesu je polygénna. Je pravdepodobné, že pre porozumenie často sa vyskytujúcich polygénnych chorôb, budú mať hlavnú úlohu interakcie medzi génmi samými a ďalej environmentálnymi vplyvmi na ich expresiu. Toto môžeme aplikovať aj na vzájomný vplyv medzi CP a CVD. I tu sa dostávajú do vzájomných vzťahov interakcii polymorfizmy génov parodontopatických baktérií s génmi cytokinov a nimi kódovanými proteínami v simultannom pôsobení vnútorných a vonkajších environmentálnych faktorov.

Sledovanie týchto vzájomných interakcií v longitudinálnych štúdiách v budúcnosti by mohlo dopomôcť jednak ku vyriešeniu dilemy priameho alebo nepriameho vplyvu CP na CVD s aterosklerózou a jednak ku akceptácii infekčnej etiológie aterosklerózy ako chronického ochorenia.

LITERATÚRA

1. Brockman, J.: Přístích padesát let. Věda v první polovině 21. století. Praha 2004, dokořán a Argo. Preklad Aleš Drobek z angl. originálu: The Next Fifty Years. Science in the First Half of the Twenty-First Century, 2002.
2. Davis, K.: Rozluštění genomu (Cracking the Genome, the Free Press New York, 2001). Český preklad Kotyk, A.: Paseka, 2003.
3. Farkaš, A.: Stomatológia v XXI. storočí z aspektu genodiagnostiky a genoterapie. K vývoju univerzálného genomu. Stomatológ 2006, XVI/3:13-16.
4. Feng, Z., Weinberg, A.: Role of bacteria in health and disease of periodontal tissues. Periodontology 2000, vol.40, 2006:50-76.
5. Handfield, M., Progulski-Fox, J., Hillman, J.D.: In vivo induced genes in human diseases. Periodontology 2000, Vol.38, 2005:123-134.
6. Hyman, J., Win, D.M., Reid, B.C.: The Role of Cigarette Smoking in the Association Between Periodontal Disease and Coronary Heart Disease. J. Periodontol 2002, 73: 988-994.
7. Jansson, H. a kol.: Analysis of the interleukin-1 and interleukin-6 polymorphisms in patients with chronic periodontitis. A pilot study. Swed Dent J 2006, 30: 17-23.
8. Kinane, D.F., Shina, H., Hart, T.C.: The genetic basis of periodontitis. Periodontology 2000. Vol.39, 2005: 91-117.
9. Loos, B.G., John, R.P., Laine, M.L.: Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action. J Clin Periodontol 2005, 32 (Suppl.6): 159-179.
10. Noack, B. a kol.: CARD15 gene variants in aggressive periodontitis. J Clin Periodontol 2006, 33: 779-783.
11. Šimon, J. a kol.: Epidemiologie a prevence ischemické choroby srdeční. Grada Publishing 2001, 134-158.
12. Takashiba, S., Nishihara, K.: Gene polymorphisms in periodontal health and disease. Periodontology 2000. Vol.40, 2006:94-106.
13. Taylor, J.J., Preshaw, P.M., Donaldson, P.T.: Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontology 2000, Vol.35, 2004:158-182.
14. Thompson-Thompsonová: Klinická genetika, 4. vyd., 1986. Vydavateľstvo Osveta, Martin, ČSSR.



Obr. 2: Génové a environmentálne interakcie.

Adresa: MUDr. Anton Farkaš, Kukučínova 2, 085 01 Bardejov.

STOMATOLOGICKÝ PACIENT A ANTI-KOAGULAČNÁ LIEČBA

STOMATOLOGICAL PATIENT AND ANTI-COAGULATION TREATMENT

MUDr. Tomáš Siebert

Dentálne Centrum, s.r.o., Jeruzalemská 19, Trnava

Doc. MUDr. Peter Stanko, PhD.

Stomatologická klinika, OÚSA Bratislava

MUDr. Roman Siebert

PZA, Zigmundíka 334, Vrbové

Antikoagulanciá sú látky, ktoré znižujú zrážanlivosť krvi a antikoagulačná liečba navodzuje stav v hemostatickom systéme, pri ktorom dosahujeme umelé zníženie zrážanlivosti krvi. Cieľom antikoagulačnej liečby je terapia a prevencia vzniku venózne, vnútrošrôbovej a vzácnejšie intraarteriálnej trombózy a uplatňuje sa pri pooperačnej prevencii vzniku trombov (17). Antikoagulačné látky sa delia podľa spôsobu účinku na priame a nepriame. Priamo pôsobiace vedú k inhibícii koagulačnej kaskády aktiváciou antitrombínu III a ich účinok nastáva okamžite po kontakte s krvou. Ich účinok sa využíva aj v terapii pacientov v urgentných prípadoch, ich antikoagulačné pôsobenie je prítomné aj „in vitro“. Hlavným predstaviteľom tejto skupiny je heparín. Nepriame antikoagulanciá vedú k inhibícii syntézy koagulačných faktorov, ktoré sa tvoria v pečeni a sú závislé na prítomnosti vitamínu K. Ich antikoagulačný účinok nastupuje s určitou latenciou, trvá niekoľko dní a vedú k vzniku nefunkčných faktorov sekundárnej hemostázy. Typickým predstaviteľom sú perorálne podávané kumarínové deriváty – warfarín.

Priame antikoagulancia:

Nefrakcionovaný heparín UFH

frakcionovaný – nízkomolekulový heparín LMWH.

Heparín UFH má po i.v. aplikácii krátky plazmatický polčas (1 – 2 hod.), jeho účinok je namierený predovšetkým proti trombínu, a tým bráni, aby pokračovala v koagulačnej kaskáde premena fibrinogénu na fibrín. Cez antitrombín III je schopný heparín ovplyvňovať všetky serínové proteázy – koagulačné faktory s výnimkou kofaktorov hemostatického procesu. K udržaniu účinnej plazmatickej hladiny je v klinickej praxi nutná trvalá infúzia alebo opakované podávanie heparínu. K sledovaniu účinku i.v. nefrakcionovaného heparínu UFH sa používa vyšetrenie aktivovaného parciálneho tromboplastínového času (aPTT). Cielené dosiahnutie účinnej antitrombotickej terapie je predĺženie času aPTT na hodnoty 1,5 až 2-násobok fyziologických hodnôt. Antidotom heparínu UFH je protamínsulfát alebo protamínchlorid.

LMWH sa získavajú z heparínu depolymerizáciou a frakcionáciou, a ich účinok je namierený len proti aktivovanému faktoru Xa, ktorý inaktivujú prostredníctvom antitrombínu III. LMWH inhibujú relatívne viac faktor Xa ako trombín (IIa). K antitrombotickým účinkom LMWH prispieva ešte mnoho ďalších vplyvov. 70 – 80 % látky obsiahnutej v LMWH pôsobí cez mechanizmy, ktoré sú nezávislé na antitrombíne. Nové zistenia o efektívnosti heparínu ukazujú na to, že heparín ovplyvňuje nielen vnútorný systém, ale zasahuje výrazne aj do vonkajšieho systému koagulácie (27). Pri podaní LMWH sa zvyšuje aktivita TFPI (tissue factor pathway inhibitor) a selektívne dochádza k inhibícii faktora Xa. Táto inhibícia nastane bez nutnej väzby na antitrombín, t. z. priamou blokádu vonkajšej cesty

aktivácie hemokoagulácie. LMWH majú vynikajúcu biologickú dostupnosť, pri s.c. podaní sa uvádza nad 90 %, majú dlhší plazmatický polčas, čo umožňuje s.c. podanie 2x denne (v profylaktickom použití 1x denne). V porovnaní s UFH majú predvídateľný efekt, možno ich podávať s.c., čo umožňuje aj ambulantnú liečbu. Menej ovplyvňujú funkciu Tr a majú malé riziko vzniku trombocytopenie. Pri liečbe LMWH nie je potreba monitorovanej terapie (17).

INDIKÁCIE HEPARÍNOV (17)

Terapeutické: pľúcna embólia, hlboká venózna trombóza, akútne arteriálne uzávery, akútny koronárny syndróm, ischemická CMP, diseminovaná intravaskulárna koagulácia.

Profylaktické: profylaxia venózneho tromboembolizmu v chirurgii a hlavne v ortopédii, profylaxia u dlhodobo imobilizovaných pacientov.

MONITORING LIEČBY HEPARÍNOM

K sledovaniu účinku UFH sa využíva test aPTT, ktorým stanovujeme nepriamo koagulačnú aktivitu UFH. Pri stabilizovanej liečbe sa prevádza 1x denne. V prvých dvadsiatich dňoch je nutné sledovať počet Tr za účelom vylúčenia vzniku heparínom indukovanej trombocytopenie (HIT) (18). K sledovaniu účinku LMWH za účelom úpravy dávky sa aPTT nehodí, a ani neprevádza. Stanoviť by sa mohla hladina anti-Xa aktivity, ale ako bežná súčasť sledovania účinku antitrombotickej terapie sa však neprevádza a stanovenie tejto aktivity ani nie je vyžadované (17).

STOMATOLOGICKÉ OŠETRENIE A TERAPIA HEPARÍNOM

S pacientmi, ktorí užívajú priame antikoagulačné látky zo skupiny heparínov, sa stretávajú najčastejšie zubní lekári na lôžkových oddeleniach. V prípadoch, že je u pacientov indikovaný terapeutický postup tzv. „miniheparinizácia“, t. z., že je u nich aplikované množstvo, ktoré nepresahuje dávku 15 000 jednotiek heparínu, môžeme použiť v bežnom ambulantnom postupe chirurgické ošetrenie (jednoduché extrakcie) s použitím štandardným prostriedkov lokálnej hemostázy (26). Také isté pravidlo platí aj pre tých pacientov, ktorí užívajú tzv. udržovaciu dávku LMWH. V prípadoch využitia tzv. terapeutickú dávku LMWH, je nutné po dohovore s ošetrovujúcim lekárom znížiť hladinu pred prevedením stomatochirurgického zákroku. A to takým spôsobom, že sa vynechá ranná dávka LMWH alebo sa podá polovičná dávka, čo je výhodnejší spôsob (26). Zákrok možno vykonať aj pri plnej antitrombotickej terapii, ale stoma-

tologický výkon sa musí previesť medzi šiestou až dvanástou hodinou od podania poslednej dávky nefrakcionovaného heparínu UFH (15).

NEPRIAME ANTIKOAGULANCIA

Patrí sem v minulosti využívaný, ale v súčasnosti stále menej používaný dikumarolový derivát etylbiskumacetát (PELENTAN) a vo všeobecnosti používaný warfarín sodný (WARFARIN, LAWARIN). Warfarín zabraňuje recyklácii aktívnej formy vitamínu K, a tým inhibuje syntézu koagulačných faktorov závislých na vitamíne K (f. II, VII, IX a X). Terapia nepriamymi antikoagulanciami nemá priamy efekt na už vytvorený stabilizovaný trombus, a ani nezvráti ischemické poškodenie tkanív. Zabraňuje však ďalšiemu narastaniu trombu, a tak sa uplatňuje v sekundárnej prevencii tromboembolických komplikácií, ktoré môžu mať vážne až fatálne dôsledky. K hypoprotrombinémii dochádza obvykle za 36 – 72 hodín, doba účinku je 4 – 6 dní (17, 18).

Z klinických dôsledkov farmakokinetiky kumarínových antikoagulancií je závažná nepriama úmera účinku týchto látok k obsahu vitamínu K v organizme. Vitamín K je obsiahnutý v zelených častiach rastlín, preto sa doporučuje obmedziť listovú zeleninu a zelené časti rastlín (zelená paprika, brokolica, petržlen, pažitka, pór, ale aj bylinkové odvary a zelený čaj). Určitou nevýhodou kumarínových antikoagulancií sú časté a niekedy nepredvídateľné interakcie s niektorými liekmi.

Účinnosť antikoagulačnej liečby môže byť ovplyvnená mnohými nefarmakologickými prostriedkami. Antikoagulačný efekt zvyšuje horúčka, malnutícia, hnačkové ochorenia, hypoalbuminémia, pokročilé malígne ochorenia, insuficiencia pečene. Ďalším klinickým dôsledkom je oneskorený nástup a možný hyperkoagulačný stav na začiatku terapie kumarínovými derivátmi. Tento efekt môže mať dve príčiny:

– dochádza postupne k nastaveniu účinnej hladiny liekov v organizme musí dôjsť k zmetabolizovaniu účinných hemokoagulačných faktorov.

Preto zahájenie antikoagulačnej liečby warfarínom sprevádza podávanie heparínových prípravkov počas 5 dní. Až po dosiahnutí cieľového rozmedzia – účinnej hladiny INR, najskôr však na druhý deň prestávame podávať heparínové prípravky.

Obnova plnej funkcie hemostatického systému – plnej zrážanlivosti krvi trvá niekoľko dní po samotnom vysadení warfarínu. Obnova plnej zrážanlivosti krvi trvá niekoľko hodín (4 – 24 hod.) po aplikácii vitamínu K, a preto sa z tohto dôvodu toto prechodné obdobie musí prekryť podaním chýbajúcich faktorov, pretože nástup vitamínu K je príliš pomalý (17).

Pri ukončení liečby warfarínom dochádza k vzniku väčšieho množstva koagulačne účinných faktorov a obvykle hrozí tzv. „rebound fenomén“ s následným zvýšeným rizikom vzniku trombózy. Preto sa warfarín vysadzuje postupne (17).

LABORATÓRNA KONTROLA ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY

Terapeutická šírka je dosť úzka, pri poddávkovaní je efekt nedostatočný, pri predávkovaní hrozí riziko krvácania. Antikoagulačná liečba sa kontroluje laboratórne protrombínovým testom, tzv. Quickov test. Je to hemokoagulačná laboratórna

Tab. 1: Odporúčané hodnoty INR (12)

2 – 3	Profylaxia hlbkovej venóznej trombózy vrátane vysokorizikových chirurgických pacientov.
	Liečba hlbkovej venóznej trombózy.
	Embólia do pľúc, systémové tromboembólie.
	Prevencia tromboembolizmu pri IM.
	Mitrálne stenóza s tromboembolickými prejavmi.
	Tranzitórne ischemické cerebrálne ataky.
3 – 4	Fibrilácia predsiení s tromboembolickými prejavmi.
	Recidivujúca hlbková venózna trombóza s pľúcnou embóliou.
	Niektoré akútne arteriálne a trombotické ochorenia vrátane akútneho IM.
	Umelé srdcové chlopne.

metóda, ktorou zisťujeme aktivitu faktorov protrombínového komplexu. Čím nižšia je aktivita faktorov VII, X, V, II a hladina fibrinogénu, tým dlhší je nameraný čas. Čas normálnej plazmy sa pohybuje okolo 13 s. Dnes sa používa vyjadrenie Quickovho testu spoľahlivejším indexom INR – International Normalised Ratio, kde sa hodnotí pomer protrombínového času pacienta k protrombínovému času normálnej plazmy – použitý je medzinárodne štandardizovaný tromboplastín. Toto umožňuje porovnať hodnoty INR z rôznych laboratórií (12, 14, 16, 18, 19). Optimálne a cieľové INR u pacienta s účinnou antikoagulačnou liečbou sa má pohybovať v rozmedzí 2,0 – 3,5. Na začiatku liečby prebieha monitoring denne, po dosiahnutí stabilných hodnôt 1 x za 4 – 6 týždňov (18).

KOMPLIKÁCIE ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY

Najzávažnejšou komplikáciou je krvácanie, môže sa jednať o krvácanie s predávkovania antikoagulancií alebo je prítomné krvácanie v terapeutickom rozmedzí INR. Ďalej sa uvádza warfarínová nekróza kože, syndróm purpurových prstov a vznik osteoporózy (17).

Všetky tieto stavy rieši ošetrojúci lekár – internista, kardiológ, hematológ. Určitú komplikáciu antikoagulačnej liečby predstavuje prevedenie chirurgického zákroku, či už akútneho alebo plánovaného. Zo stomatologického hľadiska sa najčastejšie jedná o extrakcie zubov v dutine ústnej.

STOMATOLOGICKÉ RIZIKÁ A KOMPLIKÁCIE ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBY KUMARÍNOVÝMI PRÍPRAVKAMI

Pri každom invazívnom zákroku v dutine ústnej nastane krvácanie určitého stupňa. U pacientov na antikoagulačnej liečbe musíme zohľadniť fakt, že užívanie kumarínových preparátov predstavuje vitálnu indikáciu. Preto zásah do antitrombotickej terapie predstavuje riziko vzniku tromboembolických príhod (8).

U pacientov menej ako 3 mesiace po venóznej trombóze alebo embólii do a. pulmonalis a u pacientov menej ako 1 mesiac po arteriálnej trombóze by mali byť nenaliehavé a plánované operácie odložené. (8) Vhodná doba pre prevedenie stomatologického zákroku u pacienta na antikoagulačnej terapii sú minimálne 3 mesiace po prekonanej trombotickej komplikácii.

MOŽNOSTI PODANIA A INTERAKCIE NIEKTORÝCH LIEČIV V STOMATOLÓGII VO VZŤAHU K PACIENTOM NA ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBE

Pri stomatologickom ošetrovaní u pacientov na antikoagulačnej terapii musíme zohľadniť aj možné liekové a neliekové interakcie warfarínu. Počas stomatologických zákrokov alebo v stomatologickej terapii môžu nastať situácie, kedy si daný stav vyžaduje podanie alebo dlhšie užívanie niektorých liekov. Pri nerespektovaní možných interakcií nastane stav, kedy pacientovi hrozí rozvoj krvácaných komplikácií na jednej strane alebo na strane druhej sa antikoagulačná liečba môže utlmiť.

Účinnou sa javí konzultácia s internistom, kardiológom alebo hematológom pred zavedením systémového podania liekov.

Tab. 2: Neliekové, liekové interakcie a stomatologické ošetrovanie

POTENCUIJÚ	TLMIA
Horúčka, hnačkové ochorenia, sepsa	Zelený čaj
Etanol	Listová zelenina
Gingko, harmanček	Azolové antimykotiká
Aspirín	Carbamazepín
Cefalosporíny II. a III. generácie	Koenzým Q10
Diclofenac	Kortikoidy
Chinolóny	Vitamín C
Makrolidy	Vitamín K
Metronidazol	
Tetracyklíny	
Tramadol	

MOŽNOSTI PREVEDENIA EXTRAKEIÍ VO VZŤAHU K ANTIKOAGULAČNEJ LIEČBE

A. Postup so zásahom do antikoagulačnej liečby:

1. Vysadenie antikoagulačnej liečby – perorálnych antikoagulantov a prechod na nízkomolekulový heparín (LMWH) pri poklese PT pod hodnotu 2,0 INR.
Antikoagulačná terapia sa vysadzuje 4 – 6 dní pred plánovaným chirurgickým zákrokom, pri poklese PT pod hodnotu 2,0 INR sa začnú podávať nízkomolekulové heparíny LMWH (napr. Fraxiparin). Pri klesnutí hodnoty PT pod 1,5 INR sa doporučuje urobiť chirurgický zákrok (napr. extrakcie), poprípade väčšie chirurgické ošetrovanie (sériové extrakcie) s dôrazom na šetrné prevedenie výkonu a ošetrovanie rany lokálnymi hemostatickými prostriedkami. Warfarín sa nasadzuje 12 – 24 hodín po stomatochirurgickom zákroku, ak je hemostáza stabilizovaná. Do času, keď nie sú dosiahnuté stabilizované hodnoty PT antikoagulačnej terapie, je pacientovi stále podávaný LMWH (napr. Fraxiparin). Nevýhodou tohto postupu je opakované stanovovanie hodnoty PT, aplikácia LMWH a možné riziko spôsobené zásahom do antikoagulačnej terapie (7).
2. Krátkodobé vysadenie alebo zníženie dávky perorálnych antikoagulantov s cieľom dosiahnutia PT s hodnotami medzi 1,5 – 2,5. Pri vysadení warfarínu na dva dni sa predpokladá

zníženie hodnoty INR (približne o 1,0) a následne je možné extrahovať (7). Inou možnosťou je redukcia dávok warfarínu na dobu niekoľkých dní pred výkonom, pri ktorom sa zníži hodnota INR. Warfarín sa nasadzuje 12 – 24 hodín po chirurgickom zákroku, ak je hemostáza stabilizovaná. Nevýhodou tohto postupu môžu byť neskoršie svojvoľné zmeny terapie pred samotnou návštevou u stomatológa z obavy výskytu krvácaných komplikácií.

Tieto postupy ošetrovania sa doporučujú z obavy pred väčším krvácaním po prekročení stomatochirurgického zákroku. Niektorí autori doporučujú vysadenie alebo zníženie antikoagulačnej terapie (3, 5, 8, 10, 11, 15, 20, 28). Predpokladá sa len zníženie jej účinnosti bez rizika vzniku tromboembolizmu a s minimálnym rizikom krvácania po extrakciách. Za týmito postupmi je snaha znížiť riziko krvácania a dyskomfort pacienta. Problémom sa javí stabilizácia a dosiahnutie účinnej hladiny antikoagulačnej terapie po takomto prerušení liečby. Niektorí autori však upozorňujú na riziko vzniku tromboembolickej príhody pri znížení alebo pri zasahovaní do antikoagulačnej terapie, ktoré môže mať i fatálne dôsledky (8, 24, 29, 30). Toto riziko stúpa pri opätovnom nasadzovaní warfarínu pre popísaný tzv. „rebound fenomén“, ktorý môže navodiť hyperkoagulačný stav.

B. Postup bez zásahu do antikoagulačnej liečby:

V deň stomatochirurgického zákroku sa zistí hodnota PT (INR) a pokiaľ nepresahuje hornú hranicu terapeutického rozmedzia (4,0 INR), extrahuje sa s dôrazom na lokálne ošetrovanie extrakčnej rany (8, 9, 15, 23, 30). Možnosti lokálneho ošetrovania sú:

1. po extrakcii zuba sa vyplní alveol hemostatickou hubkou a slizničné okraje rany sa komprimujú založenou atraumatickou vstrebateľnou sútúrou.
2. postup uvedený pod bodom a) sa doplní o výplachy ústnej dutiny roztokom antifibrinolytika (napr. kyselina tranexamová 2 – 7 dní po extrakciách).
3. postup pod bodom a. je možný doplniť o aplikáciu fibrinového lepidla (Beriplast, Tissucol). Lepidlo sa aplikuje po založení sútúry.

Hospitalizácia nie je nutná pri prevedení jednoduchých zákrokov do hodnoty 2,5 INR, pri prevedení rozsiahlejších zákrokov alebo hodnote INR vyššej ako 2,5 sa hospitalizácia odporúča (9, 16, 21, 23, 26). Pacient je poučený o režime a takisto o možných komplikáciách po stomatochirurgickom zákroku. V súčasnej dobe sa v literatúre doporučuje stomatologické ošetrovanie s využitím postupov bez zásahu do antikoagulačnej terapie (1, 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 30). Takisto nie sú v literatúre zmienky o väčšom život ohrozujúcom krvácaní po extrakciách u pacientov na antikoagulačnej terapii, ale naopak sú popisované tromboembolicke komplikácie po vysadení alebo pri zmenách terapie (24, 29, 30). Práve možnosť vzniku tromboembolickej príhody v protiklade ku krvácaným komplikáciám je dôvodom pre preferovanie postupov bez zásahu do antikoagulačnej terapie. Vo všetkých súboroch pacientov na antikoagulačnej liečbe bez zásahu do tejto terapie sa vyžaduje určité percento krvácaných komplikácií mierneho až stredného stupňa bez ohľadu na spôsobe lokálneho ošetrovania (9). Vo všetkých prípadoch bolo krvácanie zastavené pomocou lokálnych prostriedkov (9).

LITERATÚRA

1. Alexander, R.E.: Eleven myths of dentoalveolar surgery. *J Am Dent Assoc* 1998; 129: 1271-79.
2. Alexander, R., Ferretti, A.C., Sorensen, J.R.: Stop the nonsense not the anticoagulants: A matter of life and death. *N Y State Dent J* 2002; 68: 24-26.
3. Antalovská, Z., Bartáková, V., Novák, L.: Stomatologické ošetření u rizikových pacientů, Praha, SPN 1989, s. 26-27.
4. Barrero, M.V. et al.: Oral surgery in the patients undergoing oral anticoagulant therapy. *Medicina Oral* 2002; 7: 63-70.
5. Bartáková, V., Novák, L.: Jednoduché stomatochirurgické výkony u nemocných s antikoagulační terapií. *Prakt. zub. lékařství*, 8/1989, s. 243-246.
6. Beirne, O.R., Koehler, J.R.: Surgical management of patients on warfarin sodium. *J Oral Maxillofac Surg* 54:1115-8, 1996.
7. Bulík, O.: Problematika stomatochirurgického ošetření v průběhu antikoagulační terapie. Souborný referát. Část. II. *Čes. Stomat*, 103; 2003, č. 4: 143 – 148.
8. Bulík, O.: Extrakce zubů a antikoagulační terapie – srovnání různých postupů. *Prakt. zub. Lék*, 52; 2004, č. 3: 68 – 77.
9. Bulík, O.: Stomatochirurgické ošetření v pacientů s antikoagulační terapií, Doktorská dizertační práce, Brno, 2002, 87s.
10. Campbell, J.H., Alvarado, F., Murray, R.A.: Anticoagulation and minor oral surgery: Should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 58:131-5, 2000.
11. Devani, P., Lavery, K., Howell, C.: Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 1998; 35:107-111.
12. Džurík, R., Trnovec, T.: Štandardné terapeutické postupy, *Osveta Martin* 2002, s. 352 – 359.
13. Evans, I.L., Sayers, M.S., Gibbons, A.J. et al.: Can warfarin be continued during dental extraction? Results of a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2002; 40: 248-252.
14. Hirsh, J., Poller, L.: The international normalized ratio. A guide to understanding and correcting its problems [see comments]. *Arch Intern Med* 1994;154:282-8.
15. Houba, R., Zemen, J.: Hlavní zásady oštrování rizikových pacientů ve stomatologické ordinaci. *Progresdent* 5/1998, s.16 -22.
16. Chestnutt, I.G., Gibson, J.: *Churchill's Pocketbook of Clinical Dentistry*. London: Churchill Livingstone 1998, s.402 – 403.
17. Chlumský, J. a kol.: *Antikoagulační léčba*, Praha: Grada Publishing 2005, 219 s.
18. Kessler, P.: *Léčba orálními antikoagulanty*. Orion – yhtymä Oyj, Orion Pharma 2002.
19. Kovich, O., Otley, C.C.: Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 233-37.
20. Pawalk, D.F., Itkin, A.B. et al.: Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. *J Oral Surg* 36:944-7, 1978.
21. Scully, C., Wolff, A.: Oral surgery in patients on anticoagulant therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 57-64.
22. Schmelzeisen, R.: Zahnärztliche Chirurgie bei Patienten mit Antikoagulationstherapie, *Dtsch. Zahnärztl. Zschr.*, 2002, 57, 3, s. 140 - 141.
23. Siebert, T.: Problematika antitrombotické terapie u stomatologického pacienta, písomná práca k dizertačnej skúške doktorandského štúdia, Bratislava, 2006.
24. Siebert, T.: Komplexní stomatologická sanace pacienta s dilatační kardiomyopatií. Sborník přednášek, PDD Praha 13.10 -16.10.2005.
25. Souto, J.C., Oliver, A., Zuazu-Jausoro, I. et al.: Oral surgery in anticoagulated patients without reducing the dose of oral anticoagulant: A prospective randomized study. *J Oral Maxillofac Surg* 1996; 54: 27-32.
26. Ščigel, V.: Repetitorium klinické farmakologie I: Antikoagulační a antiagregační léčba, *LKS* 1/2003, s. 10 – 15.
27. Špác, J., Vitovec, J.: Antitrombotika, In: *Farmakoterapie kardiovaskulárního systému*, Dostupné na internete: www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xml/3141_6761.html ISSN1214-3227.
28. Vaněk, J., Semrád, B.: Kardiovaskulární rizika ve stomatologické chirurgii a jejich prevence. In: Kilian J. et al.: *Prevence v stomatologii*, Praha: Galén – Karolinum 1999, s. 192.
29. Wahl, M.J.: Dental surgery in anticoagulated patients. *Arch Intern Med* 158:1610-16, 1998.
30. Wahl, M.J.: Myths of dental surgery in patients receiving anticoagulant therapy. *J Am Dent Assoc* 131:77-81, 2000.

Adresa: MUDr. Tomáš Siebert, Dentálne Centrum,s.r.o., Jeruzalemská 19, Trnava.

VPLYV OPERÁCIÍ ZLOMENINY SPODINY OČNICE NA OBNOVENIE POHYBLIVOSTI BULBU U DETÍ

THE EFFECT OF THE ORBITAL FLOOR FRACTURE OPERATIONS ON THE OCULAR MOTILITY RESTORATION IN CHILDREN

MUDr. Dušan Hollý¹
Doc. MUDr. Jozef Mračna, CSc.¹
Prof. MUDr. Anton Gerinec, CSc.²

¹ Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LFUK a OÚSA, Oddelenie maxilofaciálnej chirurgie,
 Heydukova 10, 812 50 Bratislava

Prednosta: Prof. MUDr. Vladimír Javorka, CSc.

² Klinika detskej oftalmológie LF UK – DFNSP, Limbová 1, 833 40 Bratislava

Prednosta: Prof. MUDr. Anton Gerinec, CSc.

SÚHRN

Cieľom tejto štúdie je spresnenie indikácií operácií zlomeniny spodiny očnice a vplyv chirurgickej a konzervatívnej terapie na pohyblivosť bulbu a diplopiu. Je v nej zahrnutých 26 detí vo veku od 3 do 11 rokov ošetrovaných na Klinike detskej oftalmológie a Oddelení maxilofaciálnej chirurgie Stomatologickej kliniky LF UK za obdobie rokov 1990 – 2000 s blow-out zlomeninou.

Kľúčové slová: blow-out zlomenina, orbitotómia, kolagénová membrána

SUMMARY

The purpose of this study is the refinement of the indications to operation of the orbital floor fracture and the report about surgical and non-surgical treatment influence on the ocular motility and diplopia. It included 26 children aged 3 to 11 treated in Pediatric Ophthalmology Department and Department of Maxillofacial Surgery, Clinic of Stomatology of Comenius University Bratislava in the period from 1990 to 2000 with blow-out fracture.

Keywords: blow-out fracture, orbitotomy, silicone implants

ÚVOD

Zlomeniny spodiny očnice znamenajú vždy vážny úraz, čo znamená anatomickejšiu, kozmetickú a funkčnú poruchu očných štruktúr. Táto klinická jednotka v očnej traumatológii bola zavedená Conversom a Smithom v roku 1957 pod názvom Blow-out zlomenina [2]. Veľký pokrok v diagnostike a terapii priniesli vyšetrenia CT a MR a použité rôznych implantátov na prekrytie kostného defektu.

METODIKA

Na Klinike detskej oftalmológie a Oddelení maxilofaciálnej chirurgie Stomatologickej kliniky LF UK v Bratislave bolo v rokoch 1990 až 2000 ošetrovaných 26 detí s blow-out zlomeninou vo veku od 3 do 11 rokov. Z tohto počtu boli 2 dievčatá.

Vyvolávajúce príčiny v etiológii boli nasledovné:

1. úder do oka (tenisovou loptičkou, palicou, kopnutím, úderom do oka kolenom alebo laktom) - 16
2. pády - 6
3. dopravné nehody - 4

Všetky úrazy vznikli ako dôsledok pôsobenia hrubej sily na očný bulbus s náhlym zvýšením očného tlaku. Jeho pôsobením došlo k zlomeniu spodiny očnice a poškodeniu mäkkých tkanív oka.

V symptomatológii boli pozorované početné nálezy typické pre blow-out zlomeniny (obr.1, 2):

- znížená vertikálna pohyblivosť oka - 19 detí
- enoftalmus - 7
- edém - 16
- posunutie bulbu kaudálne a dorzálne - 2



Obr. 1



Obr. 2

- ekchymóza očnice a viečka a edém - 4
- prehlbenie supratarzálneho sulku a zúženie očnej štrbiny - 2
- tranzientný exoftalmus - 2
- infraorbitálna hypestézia - 3
- subkutánnny, subkonjunktiválny emfyzém - 3
- kontúzia oka - 4

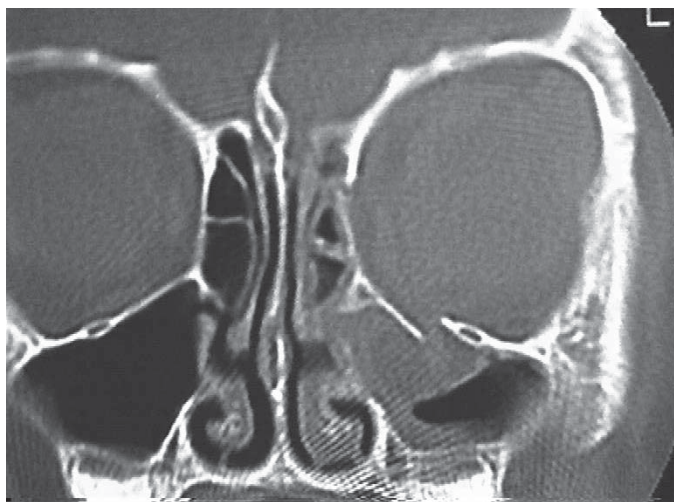
Subjektívne príznaky: - diplopia u 24 detí
- zhoršenie vízu u 10 detí
- bolesť u 23 detí

Medzi týmito znakmi blow-out zlomenín môžeme rozlíšiť 2 hlavné klinické typy:

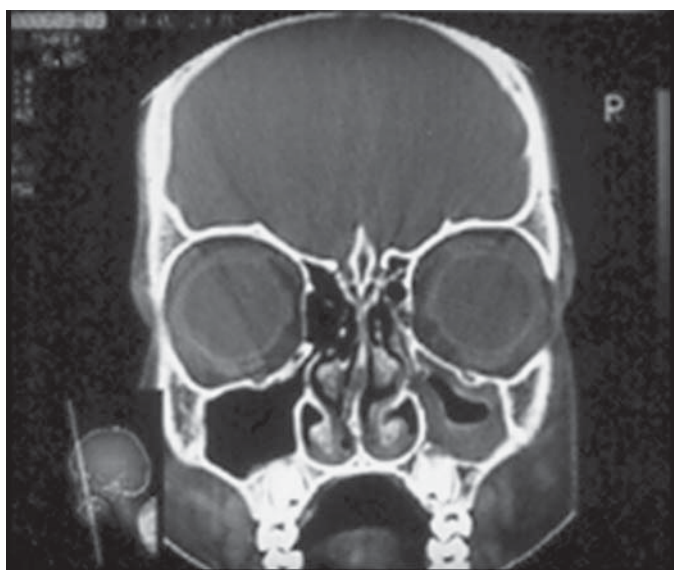
- 7 - enoftalmický – prevláda zväčšenie orbity
- 19 - diplopický – prevláda inkarcerácia okohybných svalov

Diagnóza bola stanovená v rozmedzí 1 až 10 dní po úraze na základe 3 hlavných príznakov:

- symptomatológia
- nútený dukčný test so znížením očnej pohyblivosti
- RTG + CT + NM znamenajú dôkaz poškodenia kosti (obr. 3, 4)



Obr. 3



Obr. 4

Veľký význam pre diagnostiku má porušenie spodiny očnice s prolabovaním alebo inkarcerovaním mäkkých tkanív do sinus maxilaris na RTG-CT a MRI obraze.

Deti boli liečené ihneď po úraze alebo po diagnóze:

- 10 detí bez chirurgickej liečby antibiotikami, antiedematóznou terapiou a rehabilitáciou očnej hybnosti
- 16 detí bolo operovaných

Orbitotomia bola prevedená kožnou incíziou nad dolným okrajom očnice, repozíciou prolabovaného alebo inkarcerovaného tkaniva do očnice a subperiostálnym prekrytím kostného defektu kolagénovou membránou

Indikácie na operáciu:

obdobie 2 – 4 týždne po úraze ak po ústupe opuchu pretrvávajú:

- znížená vertikálna pohyblivosť oka
- diploopia
- obmedzený pohyb pri trakčnom teste

Komplikácie operácií boli minimálne a pozostávali z:

- peroperačne - krvácanie - 4 deti
- poškodenie infraorbitálneho nervu - 2
- pooperačne - skoré – edém - 2
- neskoré – intraorbitálne zrasty - 4

VÝSLEDKY (obr. 5, 6)

26 detí s blow-out zlomeninou bolo sledovaných 1 až 6 rokov po liečbe. Pohyblivosť bulbu sa obnovila okamžite po operácii u 16 detí. U 10 neoperovaných pacientov pretrvávala niekoľko týždňov. Naše dlhodobé výsledky sú zjavné zo schémy:

1. Obnovenie očnej hybnosti - kompletná - 22 detí
- nekompletná - 4
2. Vymiznutie diplopie - 25
3. Normálna zraková ostrosť - 23
4. Stereoskopické funkcie - 23



Obr. 5



Obr. 6

DISKUSIA

Blow-out zlomeniny predstavujú takmer 80 % všetkých zlomenín očné [5]. Hlavným patogenetickým faktorom je náhle zvýšenie očného tlaku následkom hrubej sily. Najčastejšie vyvolávajúce faktory u detí sú údery do oka, pády a dopravné nehody [1].

V skorej diagnóze použitím CT a NM je veľmi dôležité, aby bol zhodnotený kostný defekt a očné tkanivá prolabované do maxilárneho sínusu [4, 7].

V liečbe sú veľmi dôležité indikácie na operáciu. Bez chirurgickej liečby je možné vyliečiť 40 % pacientov, čo sa zhoduje s našim pozorovaním [5]. Orbitotómia je indikovaná 2 – 3 týždne po úraze, ak pretrváva porucha vertikálnej hybnosti a diplopia [3]. Držíme sa tejto zásady. Použili sme viaceré autogénne, heterogénne, homogénne štepy a syntetické materiály na prekrytie kostného defektu [6]. S použitím kolagénových membrán máme veľmi dobré skúsenosti.

Priaznivým predpokladom sú prognostické faktory ako spontánne zlepšenie motility, neodložená operácia, laterálna zlomenina orbity, minimálny rozsah zlomeniny, minimálne obmedzenie pri prednom trakčnom teste a absencia infekcie.

Dlhodobé výsledky s operáciami blow-out zlomenín sú priaznivé s minimálnymi komplikáciami [4, 6]. Naše skúsenosti potvrdzujú túto skutočnosť.

ZÁVER

Blow-out zlomeniny predstavujú vážny úraz u detí. Veľmi dôležitá je skorá diagnóza a následná správna liečba s načasovaním operácie. Použitie kolagénových membrán u našich pacientov sa ukázalo ako efektívne.

LITERATÚRA

1. al-Qurainy, I. A., Stassem, L. F., Dutton, G. N., Moos, K. F., el Attar, A.: The characteristics of midfacial fractures and the association with ocular injury: a prospective study. *Br-J-Oral. Maxillofac. Surg.*, 29/5, 1991, 291-301.
2. Converse, J. M., Smith, B.: Enopthalmos and diplopia in fractures of orbital floor. *Brit. J. Plast. Surg.*, 9, 1957, 758-66.
3. deMan, K., Wijngaerde, R., Hes, J., de Jong, P. T.: Influence of age on the management of blow-out fractures of the orbital floor. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 20/6, 1991, 330-36.
4. Elsas, T., Anda, S.: Orbital CT in the management of blow-out fractures of the orbital floor. *Acta Ophthalmol. Copenh.*, 68/6, 1990, 710-714.
5. Otradovec, J.: Choroby očné. Avicenum, Praha, 1986, 312 s.
6. Sugar, A. W., Kuriakose, M., Walshaw, N. D.: Titanium mesh in orbital wall reconstruction. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.*, 21/3, 1992, 140-44.
7. Tonami, H., Yamamoto, I., Matsuda, M., Tamamura, H., Yokota, H., Nakagawa, T., Takarada, A., Okimura, T.: Orbital fractures: surface coil MR imaging. *Radiology*, 179/3, 1991, 789-94.

Adresa: MUDr. Dušan Hollý, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UK a OÚSA, Oddelenie maxilofaciálnej chirurgie, Heydukova 10, 812 50 Bratislava.

ANTIAGREGAČNÁ LIEČBA A STOMATOLOGICKÝ PACIENT

ANTI-AGGREGATION TREATMENT AND STOMATOLOGICAL PATIENT

MUDr. Tomáš Siebert

Dentálne Centrum, s.r.o., Jeruzalemská 19, Trnava

Doc. MUDr. Peter Stanko, PhD.

Stomatologická klinika, OÚSA Bratislava

MUDr. Roman Siebert

PZA, Zigmundíka 334, Vrbové

Úlohou antiagregačnej liečby je ovplyvnenie aktivácie Tr, ktorá týmto mechanizmom zabraňuje vývinu trombu. Liečba má najvyšší efekt v prevencii trombóz spojených s arteriálnym systémom. Indikácie na jej aplikáciu s individuálnou voľbou prípravkov patria do kompetencie odborných lekárov, prípadne všeobecných lekárov prvého kontaktu. Preto stomatológ nesmie zasahovať do kompetencie odborného lekára, ktorý indikoval antiagregačnú liečbu, samotný prípravok a spôsob jeho užívania. Takisto samotný pacient nesmie svojvoľne ovplyvňovať priebeh antiagregačnej liečby.

1. INDIKÁCIE ANTIAGREGAČNEJ LIEČBY (3)

ICHs: prevencia IM, náhlejšie smrti u chorých s angina pectoris, prevencia oklúzie štepov po A-K bypasse, akútne IM (ako aditívum s trombolitikami).

Ischemické cerebrovaskulárne ochorenia: prevencia mozgového infarktu pri predchádzajúcich ischemických záchvatoch

Ochorenie periférnych artérií: prevencia KVS príhod u chorých s obliterujúcou aterosklerózou periférnych artérií, arteritídy

Diabetes mellitus: sekundárna prevencia KVS ochorení, retinopatie

Obmedzenie trombogénnych vlastností umelých materiálov: náhrady srdcových chlopní, prevencia restenózy cievnych femoropopliteálnych bypassov, mimotelový krvný obeh.

Iné: nefroskleróza, membránovoproliferatívna glomerulonefritída, transplantácia obličiek, preeklampsia...

Liekom prvej voľby a doteraz tzv. zlatým štandardom liečby s najväčším klinickým použitím a účinkom je kyselina acetylsalicylová (ASA). Inhibícia je ireverzibilná, pretrváva počas celej existencie Tr (7 – 10 dní). Keďže každý deň vzniká asi 10% nových Tr, po piatich dňoch po vysadení antiagregačnej terapie asi polovica Tr funguje normálne.

Lieky druhej voľby sú v porovnaní s ASA takisto účinné, ale ich použitie je obmedzované pre vyššiu cenu. Ich preferencia závisí od jednotlivých klinických štúdií alebo od rozhodnutia jednotlivého špecialistu (3). Ticlopidín, dipyridamol a clopidogrel inhibujú funkcie Tr ireverzibilne po celý život Tr (15). Ibustrin má reverzibilný účinok, Tr do 24 hodín po vysadení terapie majú plnú schopnosť pôsobiť v hemostatickom deji (7, 15).

2. ANTIAGREGAČNÉ (PROTIDOŠTIČKOVÉ) LIEKY

Kľúčové sú tri základné kroky pri vzniku primárneho trombu – adhézia, aktivácia a agregácia, snaha je ovplyvniť tieto reakcie tam, kde vznik trombu je pre organizmus nevýhodný.

2.1 Blokátory adhézie Tr

V súčasnej dobe bolo navrhnutých niekoľko postupov, ako za-

brániť prichyteniu Tr k štruktúram subendoteliálneho priestoru. Žiadny liek neprekročil fázu klinického skúšania (15).

2.2 Blokátory aktivácie Tr

Na tomto princípe pôsobí prevažná väčšina antiagregačných liekov. Pôsobia v skoréj fáze tvorby doštičkového trombu a zabraňujú tak degranulácii granúl obsahujúcich chemoreaktanty (ADP, serotonin), prokoagulačné proteíny (doštičkový faktor 4, b- trombomodulín), adhezívne proteíny alebo rastové faktory.

2.2.1 Ovpľyvenenie tromboxanovej cesty aktivácie

Tromboxan A₂ je dôležitou súčasťou hemostatických dejov a zaisťuje aktiváciu Tr a vazokonstrikciu. Novotvorba tromboxanu A₂ sa dá na niekoľkých miestach zablokovat' využitím látok inhibujúcich cyklooxygenázu alebo tromboxansyntázu. Alternatívna cesta zabráneniu účinkov tromboxanu A₂ môže byť blokáda tromboxanových receptorov. Novinkou sú multipotentné blokátory aktivácie Tr, vo vývoji sú inhibítory fosfolipázy A₂ (PLA₂), tento enzým uvoľňuje kyselinu arachidónovú z bunkových membrán (1).

Kyselina acetylsalicylová – ASA – navodzuje dlhotrvajúci funkčný defekt Tr, ktorý je klinicky detekovateľný ako predĺžené krvácanie (3). Základným mechanizmom pôsobenia ASA je ireverzibilná acetylácia enzýmu cyklooxygenázy – syntázy H₂, ktorý je prekursorom tromboxanu A₂ v Tr a megakaryocytoch a prostacyklínu PGI₂ v endoteliálnych bunkách. Vzhľadom k tomu, že Tr je bezjadrová bunka, nevie syntetizovať cyklooxygenázu de novo, výsledkom podania ASA je zníženie tvorby proagregačne a vazokonstrikčne pôsobiaceho tromboxanu A₂ po dobu celej životnosti Tr, t. j. 7 – 10 dní. Optimálna dávka ASA sa pohybuje v hodnote 100 mg denne podaná v jednorazovej dávke (3, 7, 15).

Prípravky: ASPIRIN, ANOPYRIN, GODASAL, KARDÉGIC.

Indobufén – blokuje reverzibilne trombocytárnu cyklooxygenázu s následnou zníženou tvorbou tromboxanu B₂. Efekt je podobný ako pri podaní ASA, ale vzhľadom na reverzibilnú blokádu pôsobí indobufén krátkodobo, po prerušení liečby sa funkcie Tr upravujú do 24 hodín (7, 9, 15). V súčasnosti nie je dost' podkladov k jednoznačnému určeniu indikácie, nemal by sa podávať ako alternatíva k ASA. Býva preferovaný u pacientov s anamnézou vredovej choroby, tento postup nie je však opodstatnený (15). Indikáciou použitia indobufénu je krátkodobá terapia rizikových osôb pri potrebe rýchleho ukončenia terapie pred plánovaným chirurgickým zákrokom.

Prípravok: IBUSTRIN

2.2.2 Inhibítory fosfodiesterázy

Zabraňujú adhézii Tr k poškodenému endotelu, aktivujú prostacyklín, inhibíciou trombocytárnej fosfodiesterázy pôsobia anti-

tromboticky. Majú odlišné pôsobenie ako ASA, a preto je možné dipyridamol s ASA kombinovať s cieľom zvýšiť farmakologický efekt. Indikáciou je udržiavanie priechodnosti A-K bypassev, v kombinácii s antikoagulantmi k profylaxii trombotických komplikácií chlopňových vád (6).

Prípravky: PERSANTYL, CURANTYL, AGGRENOL – kombinovaný prípravok ASA a dipyridamol.

2.2.3 Blokáda aktivácie sprostredkovanej receptormi pre ADP

Na povrchu Tr sa nachádzajú tri rôzne receptory pre ADP, dva (P2X1, P2Y1) sú zodpovedné za aktiváciu a potencujú agregáciu, úloha tretieho (P2Y12) je nejasná (15).

Tienopyridíny – clopidogrel a tiklopidín sú selektívni antagonisti ADP receptorov Tr, inhibujú väzbu ADP na špecifický receptor P2Y12. Účinok tienopyridínov je asi 1 týždeň (7,15). Pri porovnaní s ASA sú tienopyridíny účinnejšie, možno ich však spolu kombinovať. V súčasnosti je hlavnou indikáciou ticlopidínu terapia pacientov po implantácii stentu v periférnom alebo koronárnom riečisku. Clopidogrel našiel využitie v prevencii aterotrombotických príhod – IM, úmrtia z KVS príčin a u pacientov v sekundárnej prevencii – stav po IM, ICHS a zníženie rizika KVS príhod (2,4).

Vo vývoji je tzv. druhá generácia tienopyridínov a blokátory netienopyridínové. Ich hlavnou výhodou by mal byť rýchlejší nástup účinkov oproti skupine tienopyridínov (15).

Prípravky: ticlopidín – TICLID, clopidogrel – PLAVIX, ISCOVER.

2.2.4 Blokáda aktivácie sprostredkovaná serotonínovými receptormi

Aktivácia Tr takouto cestou je pomerne slabá, blokáda tejto cesty aktivácie má malý klinický význam (15).

2.3 Blokátory agregácie Tr

Antagonisti trombotických glykoproteínových receptorov IIb/IIIa, bránia väzbe fibrinogénu alebo vWF k membránovým receptorom Tr obsadením tohto receptora. Neovplyvňujú adhéziu Tr a ani koagulačné faktory, preto sa môžu podávať spolu s antiagregačnými látkami alebo s antikoagulantmi. Výhodou týchto látok je prevencia vzniku doštičkových agregátov, ale majú aj schopnosť disolúcie už vzniknutého trombu (7,15). V klinickej praxi sú tri látky pre i.v. podanie – abciximab, tirofiban a eptifibatid. Sú indikované u vysoko rizikových pacientov (pozitívny troponín, diabetici) a pri výkonoch na degeneratívne zmenených A-K bypasseoch (4,5).

Prípravky: abciximab – ReoPro, tirofiban – AGGRASTAT, eptifibatid – INTEGRILLIN

2.4 Stabilizácia Tr

Stabilizáciou Tr sa snažíme znížiť ich odpoveď na aktivačné podnety. Existujú dva súbežné systémy, ktoré stabilizujú trombocyty: cyklický guanozínmonofosfát (cGMP) a cyklický adenozínmonofosfát (cAMP). Oba systémy sa dajú farmakologicky ovplyvniť, jednak blokovaním degradácie cAMP, druhý spôsob spočíva v uvoľnení NO, ktorý následne zvyšuje syntézu cGMP.

3. STOMATOLOGICKÉ OŠETRENIE A ANTIAGREGAČNÁ TERAPIA

Problematika antiagregačnej liečby v stomatológii zahŕňa niekoľko aspektov. Prvý problém nastáva vtedy, ak pacient a v mnohých prípadoch aj zubný lekár pred prevedením sto-

matochirurgického zákroku vysadia príslušnú terapiu. To môže viesť k neskorším svojvoľným zmenám terapie pred akoukoľvek návštevou zubného lekára, a nielen pred plánovaným zákrokom, kde sa očakáva krvácanie. Druhý problém nastáva pri samotnom stomatochirurgickom zákroku, kde rana krváca intenzívnejšie a dlhšie. Toto krvácanie nebýva významné a dá sa dobre zvládnuť použitím prostriedkov lokálnej hemostázy (14). Pred prevedením samotného zákroku sa nevyžadujú laboratórne vyšetrenia, pretože nebola potvrdená súvislosť medzi hodnotami týchto vyšetrení a následným stomatologickým prístupom (1). V prístupe k pacientom na antiagregačnej liečbe teda existujú dva postupy:

- vysadenie antiagregancia na dobu 7 – 10 dní do plnej obnovy funkcie Tr. Potom môžeme pristúpiť k prevedeniu samotného zákroku. Výnimku tvorí ibustrin, kde po 24 hodinách môžeme k zákroku pristúpiť. Treba si však uvedomiť, že pacienti užívajú antiagregancia za účelom zabránenia vzniku trombu, a tým možných aj fatálnych komplikácií vzniku trombózy. Vysadenie terapie na 2 – 3 dni pred zákrokom nemá žiadny opodstatnený dôvod. Ďalší nedostatok tohto postupu sa týka tzv. urgentných zákrokov, 7 – 10 dní predstavuje relatívnu dlhú „čakaciu dobu“ do vykonania zákroku.
- ponechanie antiagregancií nepredstavuje podľa súčasnej literatúry riziko prevedenia stomatochirurgického zákroku (8, 9, 10, 12, 13, 14). Rana je za bežných okolností dobre zvládnuteľná a ošetrí sa prostriedkami lokálnej hemostázy.

LITERATÚRA

1. Brennan, M. T., Shariff, G., Kent, M. L., Fox, P. C. and Lockhart, P. B.: Relationship between bleeding time test and postextraction bleeding in a healthy control population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 94: 439-43.
2. Clinical pharmacology: clopidogrel. In: *Clinical Pharmacology 2000* [online database]. Tampa, FL: Gold Standard Multimedia Inc.; 2000.
3. Dzúrik, R., Trnovec, T.: Štandardné terapeutické postupy, Osveta Martin 2002, s. 352 – 359.
4. Fredrickson, B.J., Turner, N.A., Kleiman, N.S. et al.: Effects of abciximab, ticlopidine, and combined abciximab/ticlopidine therapy on platelet and leukocyte function in patients undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 2000;101:1122-9.
5. Gomma, A., Collinson, J., Purcell, H. et al.: The role of tirofiban in acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract* 2000; 54:121-4.
6. Handin, R. I.: Anticoagulant, fibrinolytic, and antiplatelet therapy. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. *Harrison's principles of internal medicine*. 14th ed. New York: McGraw - Hill; 1998. p. 744-749.
7. Harenberg, J., Huhle, G., Hoffmann, U.: *Antithrombotische Therapie, Moderne Behandlungsstrategien*, Der Internist, 1999, 8, 885 – 893.
8. Houba, R.: Extrakce zubů u nemocných s poruchou koagulace. *Doktorská dizertační práce*, Plzeň, 2006, 79s.
9. Houba, R., Zemen, J.: Hlavní zásady ošetrování rizikových pacientů ve stomatologické ordinaci. *Progresdent* 5/1998, s.16 -22.
10. Pawalk, D. F., Itkin, A. B. et al.: Clinical effects of aspirin and acetaminophen on hemostasis after exodontics. *J Oral Surg* 36:944-7, 1978.
11. Pazdera, J., Marek, O.: *Neodkladné situace ve stomatologii*, Praha: Grada Publishing 2005, s. 104 – 110.
12. Schwartzová, A., Koperdanová, V., Kyseľ, M.: Ošetrovanie rizikových pacientov – hematologický pacient, *Stomatológ* 2/2005, s. 6-8.
13. Siebert, T.: Problematika antitrombotickej terapie u stomatologického pacienta, písomná práca k dizertačnej skúške doktorandského štúdia, Bratislava, 2006.
14. Ščigel, V.: Repetitória klinické farmakológie I: Antikoagulační a antiagregační léčba, *LKS* 1/2003, s. 10 – 15.
15. Špác, J., Vítovec, J.: *Antitrombotika*, In: *Farmakoterapie kardiovaskulárního systému*, Dostupné na internete: www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/3141_6761.html ISSN1214-3227

Adresa: MUDr. Tomáš Siebert, Dentálne Centrum,s.r.o., Jeruzalemská 19, Trnava.

EPIDEMIOLOGIA ORAL LEUKOPLAKIE, ERYTHROPLAKIA, ÚSTNA SUBMUKOZNÁ FIBROMATÓZA A LICHEN PLANUS ÚSTNYCH SLIZNÍC

EPIDEMIOLOGY OF ORAL LEUKOPLAKIA, ERYTHROPLAKIA, ORAL SUBMUCOSA FIBROSIS AND ORAL LICHEN PLANUS

MUDr. Talal Khalil

Doc. MUDr. Eugen Ďurovič, DrSc., mim. prof.

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Košice.

Prednosta: Prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc.

SÚHRN

Epidemiologické štúdie ochorení pomáhajú autorom sledovať vývoj ochorení v populácii. V našej štúdii o prekancerózach napomáhajú stanoviť potenciál vývoja týchto malígnych ochorení vo svete.

Kľúčové slová: oral leukoplakia (OL), oral Erythroplakia, ústna submukozná fibromatoza (OSMF), Lichen planus ústnych slizníc (LP)

SUMMARY

The epidemiology study of the disease is helping the authors to find out the progress of the disease in the population, in our study about the precancerous disease it will help us to understand the potential progress of those malignant diseases around the world.

Key words: oral leukoplakia (OL), Erythroplakia, Oral Submucosa fibrosis (OSMF), Oral Lichen planus (LP)

INTRODUCTION

Today a variety of oral precancers are successfully evaluated and managed as a routine facet of oral health care, despite the inevitable controversies and differing definitions. Each of these has its own level of risk and because of the potentially fatal consequences it is extremely important for each clinician to remain knowledgeable and updated on the diagnostic and prognostic features of all premalignancies of the head and neck region. It is especially important to remember that a premalignancy is not guaranteed to eventually transform into cancer, as was believed in the not too distant past. Many, in fact, only do so in a small proportion of cases. This means that the clinician may have to make some very real choices relative to the management of such lesions as leukoplakia, erythroplakia, smokeless tobacco keratosis and lichen planus, and it means that the best choice may not be complete surgical removal, but rather a good, rational follow-up protocol (6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

A logical review of any controversial issue must begin with a number of definitions. Fortunately, the World Health Organization (WHO) has provided simple but workable definitions of oral precancerous conditions and lesions (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

The following variations of the WHO definitions are recommended for use with oral precancers:

Precancerous Lesion (Precancer, Premalignancy): A benign, morphologically altered tissue which has a greater than normal risk of containing a microscopic focus of cancer at diagnosis or of transforming into a malignancy after diagnosis (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

Precancerous Condition: A disease or patient habit which does not necessarily alter the clinical appearance of local tissue but is known to have a greater than normal risk of precancer or cancer development (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

Leukoplakia: A chronic white mucosal macule which cannot be scraped off, cannot be given another specific diagnostic name, and does not typically disappear with removal of known etiologic factors (4, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

Erythroplakia: A chronic red mucosal macule which cannot be given another specific diagnostic name and cannot be attributed to traumatic, vascular or inflammatory causes (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 20).

Oral submucosa fibrosis: is a chronic disease of oral mucosa characterized by inflammation and progressive fibrosis of lamina propria and deeper connective tissues, followed by stiffening of an

other wise yielding mucosa resulting in difficulty in opening the mouth (5, 15, 16, 18).

Oral lichen planus: is a chronic inflammatory disease that causes bilateral white striations, papules, or plaques on the buccal mucosa, tongue, and gingivae. Erythema, erosions, and blisters may or may not be present (1, 14, 15, 17, 18).

Malignant Potential: The risk of cancer being present in a precancerous lesion or condition, either at the time of initial diagnosis or at a future date. The potential for mucosa without precancerous lesions or conditions is termed „normal“ (2, 3, 19, 21, 22, 23, 24, 25).

Table 1: Precancerous lesions of the oral, pharyngeal and laryngeal mucosa, clinical terms only (modified from Speight PM, Farthing PM, Bouquot, J. E., Curr Diag Path 1996; 3:165-177)

Disease Name	Malignant Transformation Potential
Proliferative verrucous leukoplakia (PVC)	*****
Erythroplakia	*****
Oral submucous fibrosis	*****
Erythroleukoplakia	****
Lichen planus (erosive forms)	**

*: The level of malignant potential

The following tables show the statistical prevalence of the oral precancerous diseases according to WHO.

CONCLUSION

The epidemiology of oral precancerous disease according WHO shows that the incidence of oral leukoplakia (table 2) is between 0.37 – 73.2 % which is highest in Taiwan, the incidence oral erythroplakia (table 3) is between 0.01 – 1.5 %, the incidence of oral submucosa fibrosis (table 4) is between 0.06 – 0.2 %, while the incidence of oral lichen planus (table 5) is between 0.08 – 7.9 %.

The malignant transformation potential is the highest in verrucous leukoplakia then erythroplakia and oral submucosa fibrosis.

REFERENCES

1. Allen, C. M., 1998. Is lichen planus really premalignant? Oral Surgery

Table 2: (Incidence Leukoplakia according WHO)

Year	Name of the author	Country (City)	Number of the patient	Age	The per cant
2000	Kovac-Kovacic. M Skalerce. V	Slovenia	555	25 – 75	3.1 %
2001	Pearson N. el. al	Bangladesh	188	>40	25.0 %
2001	Campisi. G Margiotou	Italy	118	>40	13.8 %
2001	Yang Y. H. el. al	Taiwan	312	>20	42.4 %
2002	Gareia-Pola Vallejo M. J. el. Al	Spain	308	>30	1.16 %
2003	Scheifele e. el. Al	Germany	16.128	40 – 49	0.37 %
2003	Jahanbani. G	Iran (Tehran)	1.167	18 – 69	3.7 %
2003	Nagao T. el. Al	Japan	484	>30	3.3 %
2003	Lee Ch.el.al	Taiwan	876	—	73.2 %
2004	Ali a. a. el. al	Yemen	2500	>20	22.4 %
2005	Nagao T. el. al	Japan	9536	40 – 95	38.9 %
2005	Chung Ch. el. al	Taiwan	1075	>15	12.7 %
2005	Oakely. E. el. Al	Saipan (Micronesia)	309	16	13.0 %

Result WHO 0.37 – 73.2 %

Table 3: (Incidence Erythroplakia according WHO)

	Year	Author	Country (city)	Patients No.	Age	Percent
1.	1982	Lay. K. M. el. al	Myanmar Burna	6000	>15	0.1 %
2.	1991	Ikeda N. el. al	Japan	3.131	>18	1.5 %
3.	1995	Health. Min.	Srilanka	5.902	>15	0.2 %
4.	1997	Zaina R. B. el. al	Malaysia	11.697	>25	0.01 %

Result WHO 0.01 – 1.5 %

Table 4: (Incidence Oral Submucosa fibrosis according WHO)

	Year	Name of the author	Country (City)	Number of the patient	Age	The per cant
1.	1982	Lagk .M. el. Al	Myanmar Burna	6000	>15	0.1 %
2.	1995	Ikeda N. el. Al	Cambodia	754	15 – 95	0.2 %
3.	1995	Health. Min	Srilanka	5.402	>15	0.1 %
4.	1997	Zain R. B. el. Al	Malaysia	11.697	>15	0.06 %

Result WHO 0.06 – 0.2 %

Table 5: (Incidence Oral Lichen planus according WHO)

	Year	Name of the author	Country (City)	Number of the patient	Age	The per cant
1.	1990	Salone U. L. el. Al	Sweden	918	> 20	5.0 %
2.	1991	Banocry, Rigo. O	Hungary	7.820	>35	0.08 %
3.	1991	Ikeda N. el. Al	Japan	3.131	>18	0.5 %
4.	1991	corbel E. F. el. Al	Hongkong	537	65 – 74	3.0 %
5.	1995	Health Min.	Srilanka	5.902	>15	0.12 %
6.	1995	I keda. N. el. Al	Cambodia	754	15 – 95	1.8 %
7.	1997	Michelis, Reiche. E	Germany	655	35 – 44	1.0 %
8.	1997	michelis, Reiche. E	Germany	1.367	65 – 74	1.1 %
9.	1997	Zain, R. B. el. Al	Malaysia	11.697	>15	0.38 %
10.	1999	Health Min.	Morocco		35 – 44	0.8 %
11.	2001	liu H. L. el. Al	China	1.573	35 – 44	7.9 %

Result WHO 0.08 – 7.9 %

Oral medicine Oral Pathology Oral Radiology Endodontic 85:347.

- Atkinson, L., Chester, I. C., Smith, F. G., et al. Oral cancer in New Guinea: a study in demography and etiology. *Cancer* 1964; 17:1289-1298.
- Axell, T., The relation of the clinical picture to the histopathology of snuff dipper's lesions in a Swedish population. *J Oral Path* 1976; 5:229-236.
- Axell, T., Occurrence of leukoplakia and some other oral white lesions among 20333 adult Swedish people. *Community Dent Oral Epidemiol* 1987; 15:46-51.
- Borle, R.M., Borle, S. R., 1991. Management of oral submucous fibrosis: a conservative approach. *J. Oral Maxillofacial surgery*, 49:788-791.
- Bouquot, J. E., an Epidemiologic Evaluation of Oral Carcinoma, Premalignant Epithelial Dysplasia and Nonspecific Clinical Keratoses in an Adult Minnesota Population of 23,616. Master's Thesis, University of Minnesota Graduate School, 1974, pp 1-96.
- Bouquot, J. E., Common oral lesions found during a mass screening examination. *J Amer Dent Assoc* 112:50-57, 1986.
- Bouquot, J. E., Gorlin, R. J., Leukoplakia, lichen planus and other oral keratoses in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61:373-381.
- Bouquot, J. E., Gundlach, K. K. H., Oral exophytic lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 62:284-291.
- Bouquot, J. E., Gundlach, K. K. H., Odd tongues: the prevalence of common tongue lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Quint Internat* 1986; 17:719-730.
- Bouquot, J. E., Epidemiology. In: Gnepp DG. *Pathology of the head and neck*. New York: Churchill Livingstone, 1987, pp 263-314.
- Bouquot, J. E., Gundlach, K. K. H., Odd lips: the prevalence of common lip lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Quint Internat* 1987; 18:277-284.
- Bouquot, J. E., Crout, R. J., Odd gums: The prevalence of common gingival and alveolar lesions in 23,616 white Americans over 35 years of age. *Quint Internat* 1988; 19:747-753.
- Brown, R. S., Bottomley, W.K., Puente, E., and Lavigne, G. J. (1993). A retrospective evaluation of 193 patients with oral lichen planus. *Journal of Oral Pathology and medicine*, 22, 69-72.
- Cawson, R. A., Binnie, W. H., Barrett, A. W., Wright, J. M., 2001, *Oral disease*, 3rd Edn. Mosby-Wolf, London.
- Chiu, C. J., Lee, W. C., Chiang, C. P., Hahen, U., Kuo, Y.S., Chen, C.J., A scoring system for the early detection of oral sub mucous fibrosis based on a self administered questionnaires. *J Pub Health Dentist* 2002; 62:28-31.
- Cribier, B., Garnier, C., Lausriat, D., Heid, E., 1994, Lichen planus and hepatitis C virus infection: an epidemiologic study. *J. Am Acad Dermatol* 31:1070-1072.
- Đurovič, E., Vodrážka, J., Kundrátová, G., Kazarová, E., Gálová, J.: Biele plochy ústných sliznic ako prekancerózne stavy. *UPJŠ učebné texty*, Košice, 1982. s.117.
- Forlen, H. P., Hornstein, O., Stuttgen, G., Betelkauen and Leukiplakie. *Arch Klin Exper Dermatol* 1965; 221:463-480.
- Goodale, 1900, Leukoplakia review. www.maxillofacialcenter.com/precancerhistory.html
- Gupta, P. C., Mehta, F. S., Daftary, D. K., et al. Incidence rates of oral cancer and natural history of oral precancerous lesions in a 10-year follow-up study of Indian villagers. *Community Dent Oral Epidemiol* 1980; 8:287-333.
- Hogewind, W. F. C., Oral leukoplakia in a Dutch population; a clinical study. Thesis. Amsterdam: Vrije Universiteit te Amsterdam, 1990:1-175.
- Lay, K. M., Sein, K., Myint, A., et al. Epidemiologic study of 6,000 villagers of oral precancerous lesions in Bihigynn: preliminary report. *Community Dent Oral Epidemiol* 1982; 10:152-155.
- Mehta, F. S., Pindborg, J. J., Bhonsle, R. B., Sinor, P. N., Incidence of oral leukoplakia among 20,358 Indian villagers in a 7-year period. *Br J Cancer* 1976; 33:549-554.
- Mehta, F. S., Pindborg, J. J., Gupta, P. C., et al. Epidemiologic and histologic study of oral cancer and leukoplakia among 50,915 villagers in India. 1969; 24:832-849.

Address: MUDr. Talal Khalil, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Rastislavova 43, 040 01 Košice.

XENOBIOTIKÁ VO VZŤAHU K OCHORENIAM ÚSTNEJ DUTINY 2. ČASŤ

RELATION OF XENOBIOTICS TO ORAL CAVITY DISEASES PART 2

MUDr. Janka Jenčová
Prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc.

MUDr. Viktória Hanušinová

MUDr. Michal Orenčák

Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie

Prednosta: Prof. MUDr. Andrej Jenča, CSc.

SÚHRN

Xenobiotikum je cudzorodá exogénna látka, ktorá má rôzne účinky na organizmus (ťažké kovy, liečivá, splodiny spalovania a žúvania tabaku, piercing). Účinky terapeuticky podávaných xenobiotík na organizmus je pozitívny (lokálna fluoridácia, fluoridácia vody a soli, systémovo podávané liečivá pri celkových ochoreniach) a negatívny (iritácia slizníc ústnej dutiny stomatologickými materiálmi a liečivami, nežiadúce vedľajšie účinky celkových liečiv v ústnej dutine).

Narastajúci počet starších ľudí, zmena životného štýlu, s nimi spojený posun incidence civilizačných ochorení do nižších vekových skupín a marketingový tlak farmaceutických spoločností predstavuje zvýšené množstvo preskripcí a súčasne častejší výskyt nežiadúcich reakcií systémových liečiv v orofaciálnej oblasti. V stomatologickej praxi sa s nežiadúcimi účinkami liečiv stretávame bežne, napriek tomu je stanovenie ich incidence náročné, nakoľko väčšina týchto stavov ostáva nepovšimnutá.

Autori sa v článku zaoberajú problematikou liečiv vrátane ich nežiadúcich účinkov s prejavmi v dutine ústnej (gingíva, slinné žľazy, bolesť neznámeho pôvodu, mäkké tkanivá, tvrdé zubné tkanivá,

Kľúčové slová: xenobiotikum, liečivo, ochorenia dutiny ústnej

SUMMARY

Xenobiotic is extraneous exogene substance, having various effects on organism (heavy metals, medicals, secondary side products of tobacco burning and chewing, piercing). The effects of therapeutically dispensed xenobiotics on organism are positive (local fluorization, fluorization of water and salt, systematically dispensed medicals with complex medical conditions) and negative (irritation of the oral cavity mucous membrane by stomatological materials and medicals, undesirable effects of the complex medicals in oral cavity).

Growing number of elder population, life-style changes with their connection to the shift of civilization diseases occurrence to lower age groups and marketing pressure of the pharmaceutical companies equals increased number of prescriptions and simultaneously more frequent occurrence of undesirable reactions of complex medicals in oral/facial area. We frequently encounter undesirable effects of medicals in practical stomatology. However, it is very difficult to determine their incidence, as most of these medical conditions remain unnoticed.

The authors of the Article deal with the issue of medicals, including their undesirable effects, with their manifestations in oral cavity (gingivae saliva glands, pain of unknown origin, soft tissues, hard dental tissues).

Keywords: xenobiotics, medical, oral cavity diseases

LINGUA VILLOSA NIGRA

V tejto klinickej jednotke je najčastejším znakom elongácia filiformných papil jazyka, čo má za následok vlasovitý vzhľad papil, ktoré sú zafarbené hnedo-čiernymi farbivami proliferujúcich chromogénnych mikroorganizmov. Lingua villosa nigra môže byť pozorovaná pri zlej ústnej hygiene, excesívnom fajčení a pri podávaní antibiotík.

Tab. 1: Liečivá a chemikálie s potenciálom spôsobiť lingua villosa nigra

Amitriptilín – antidepresívum
Benzotropín – antiparkinsonikum
Chloramfenikol – širokospektrálne ATB
Klonazepam – antiepileptikum
Fluoxetín – antidepresívum
Griseofulvín – antimykotikum
Imipramín – antidepresívum
Metildopa – antihypertenzívum
Maprotylín – antidepresívum
Penicilíny
Sulfonamidy
Tetracyklíny
Cefalosporíny
Kortikosteroidy

LIEKMI INDUKOVANÁ HYPERPLÁZIA GINGÍVY

Hyperplázia začína ako nebolestivé zväčšenie interdentálnych papil, ktoré sa rozširuje na orálne a vestibulárne okraje gingívy. Zväčšenie je zvyčajne generalizované, ale najvýraznejšie je vo frontálnych úsekoch oboch zuboradií. Odstránenie zubného mikrobiálneho povlaku a dobrá ústna hygiena môže pomôcť k rýchlemu zotaveniu a limitovať rozsah lézií, ale k úplnej regenerácii nedochádza. Predpokladá sa, že v nezapálenej gingíve sú fibroblasty menej aktívne a nepovedajú na prítomnosť cirkulujúcich liečiv. Fibroblasty v gingíve postihnutej zápalovým procesom sú v aktivovanom štádiu, čo je výsledok pôsobenia mediátorov zápalu a endogénnych rastových faktorov. Je známe, že príčinné liečivá inhibujú vychytávanie Ca^{2+} gingiválnymi fibroblastami, čo koreluje s úrovňou proliferácie fibroblastov. Liečivá, plakom indukované zápalové zmeny gingívy a genetické faktory by mali byť zvážené. Genetické faktory determinujú heterogénitu gingiválnych fibroblastov a môžu mať tiež vplyv na farmakokinetiku a farmakodynamiku liečiv (obr. 1).

Fenytoín (antiepileptikum), *cyklosporín A* (imunosupresívum), *blokátory Ca^{2+} kanálov* (antihypertenzíva) a *orálne kontraktívna* sú hlavnými príčinnými agensami gingiválnej hyperplázie. Pre vznik liekmi indukovanej hyperplázie gingívy sa predpokladá niekoľko mechanizmov.

Bolo dokázané, že **cyklosporín A** zvyšuje produkciu kolagénu a proteínov fibroblastami, čo vedie k tvorbe extracelulárneho kolagénu a matrix a k zníženiu aktivity kolagenázy. Zvýšené hladiny interleukínu 6 a TGF- β a znížené hladiny γ -interferónu, ktoré boli zaznamenané počas terapie cyklosporínom A, môžu podporovať tvorbu kolagénu fibroblastami. Bolo tiež zistené, že rastový faktor keratinocytov je up-regulovaný cyklosporínom A a je tiež potvrdené, že cyklosporín A reguluje expresiu cytokínov v gingiválnom tkanive.

Niektoré štúdie udávajú, že aktivita androgénov v gingíve, ktorá je mediovaná mastocytmi ako odpoveď na **fenytoin**, môže zapríčiniť gingiválnu hyperpláziu. Incidencia fenytoinom indukovanej gingiválnej hyperplázie je približne 50 %, ale vyššia je u mladistvých. Gingiválna hyperplázia sa stáva zjavnou počas prvých 3 mesiacov po začatí terapie fenytoinom a najrapídnejší priebeh má počas prvého roka terapie. Na rozdiel od fenytoinovej gingiválnej hyperplázie je cyklosporínom A indukovaná hyperplázia reverzibilná po prerušení podávania liečiva.

Nifedipín, najčastejšie predpisovaný blokátor Ca²⁺ kanálov, indukuje gingiválnu hyperpláziu u 20 % pacientov. **Amlodipín**, **diltiazem**, **felodipín** a **verapamil** taktiež indukujú vznik gingiválnej hyperplázie. Derivát dihydropyridínu **isradipín** však vznik gingiválnej hyperplázie nespôsobuje. Inhibícia apoptózy nifedipínom a resultantná epiteliálna hyperplázia bola zaznamenaná v niektorých štúdiách. Rovnako existujú názory, že nifedipín inhibuje aj adhérenciu aj zánik fibroblastov indukovaný makrofágmi, ktoré sú stimulované lipopolysacharidmi. To vedie ku vzniku gingiválnej hyperplázie. Nifedipín je často predpisovaný pacientom s hypertenziou, ale aj pacientom s orgánovými transplantáciami na redukciu nefrotoxických účinkov cyklosporínu A, a preto u nich často môžeme pozorovať aditívny účinok nifedipínu na gingiválne tkanivo.

Incidencia gingiválnej hyperplázie pri používaní orálnych kontraceptív nie je zriedkavá a postihnutie odznieva, keď je prípravok vysadený s užívaním. Predpokladá sa, že akumulácia metabolických produktov gingiválnom tkanive prirodzene sa vyskytujúcich pohlavných hormónov je dôležitým faktorom v patogenéze chronickej gingivitídy. Prevalencia a incidencia nie je známa. Udržiavanie adekvátnej kontroly plaku je dôležité počas užívania týchto látok (4, 5).

Tab. 2: Liečivá s potenciálom spôsobiť gingiválnu hyperpláziu

Erytromycín – makrolidové ATB
Etosuximid – antiepileptikum
Lamotrigín – antiepileptikum
Fenobarbital – hypno-sedatívum
Vigabatrin – antiepileptikum
Cyklosporíny – imunosupresíva
Ketokonazol – antimykotikum
Lítium – antimanikum
Valproát sodný – antiepileptikum

SLINNÉ ŽLÁZY

Slinné žľazy sú pod kontrolou autonómneho nervového systému, hlavne parasympatika. Ich funkcia môže byť ovplyvnená mnohými liečivami, ktoré spôsobujú xerostómiu alebo ptyalizmus. Predpokladá sa, že je to spôsobené jednak znížením prietoku slinnej žľazy, ale tiež znížením koncentrácie kália

a fosfátu v sline. Submandibulárne a priušné slinné žľazy majú dôležitú úlohu pri udržiavaní zdravia ústnej dutiny a gastrointestinálneho traktu. Zmeny v saliválnom prietoku a v hladinách sekrečných proteínov alebo enzýmov môžu zapríčiniť deštruktívne pôsobenie na orálne a dentálne zdravie a na hojenie rán priamo cez zníženie hladín špecifických rastových faktorov, ktoré sú tu prítomné. Je známe, že mucíny sliny a rastové faktory majú spojitost' s udržiavaním integrity orálnej mukózy vďaka ich schopnosti viazať vodu, a preto majú preventívny účinok na poškodenie z vysychania. Rastové faktory môžu prispievať k regenerácii tkanív. Epidermálny rastový faktor, ktorý je súčasťou sekrécie slinných žliaz, má potencionálnu úlohu pri hojení orálnych poranení. Spoločné orálne manifestácie, ktoré rezultujú zo zníženého saliválneho prietoku zahŕňajú zvýšenú kazivosť zubov, fungálne infekcie, bakteriálne infekcie, aftózne lézie a dysfágiu. Systémová lieková terapia môže tiež spôsobovať bolesť a opuch slinných žliaz (1, 2, 7).

Tab. 3: Liečivá a chemikálie s potenciálom znižovať funkciu slinných žliaz

Benzodiazepíny	Morfín
Kadmium	Nifedipín
Cyklosporín A	Ofloxacin
Diltiazem	Verapamil
Gentamicín	Lítium

Tab. 4: Liečivá s potenciálom spôsobiť suchosť v ústach

Amfetamín	Omeprazol
Anticholinergiká	Ondasetron
Antihistaminiká	Tramadol
Antineoplastiká	Tricyklické antidepressíva
Levodopa	

Tab. 5: Liečivá s potenciálom spôsobiť sialorrhoeu

Alprazolam	Levodopa
Betanechol	Lítium
Klozapín	Soli ortute
Diazoxid	Pentoxifylín
Gentamycin	Pilokarpín
Guanetidín	Ketamín
Kanamycin	

Tab. 6: Liečivá s potenciálom spôsobiť opuch alebo bolesť slinných žliaz

Bretýlium	Naproxen
Inhalačné katecholamíny	Nifedipín
Chlórhxidín	Nitrofurantoin
Cimetidín	Ranitidín
Klonidín	Sulfonamidy
Deoxycyklín	Trimipramín
Famotidín	Warfarín
Metyldopa	

VPLYV NA ZUBNÉ TKANIVÁ

Systémová lieková terapia môže narušiť prostredie ústnej dutiny hlavne v prípadoch, kedy spôsobuje xerostómiu. Xerostómia je zníženie saliválneho prietoku spolu so zmenami kvality

sliny. Obidva tieto faktory zvyšujú riziko zubného kazu. Množstvo liekov, ako napríklad tricyklické antidepresíva, benzodiazepíny, lítium a morfín, spôsobuje xerostómiu. Medzi spoločné problémy spojené so suchosťou v ústach patria bolesti hrdla, pocity pálenia, problémy s rozprávaním a prehĺtaním, zachrípnutie a suchosť v nose. Ak xerostómia ostáva neliečená, suchosť v ústach môže spolupôsobiť pri narušení zubnej štruktúry. Bez adekvátnej sliny, ktorá má lubrikačné a očisťujúce účinky, neutralizujúce účinky na kyseliny produkované baktériami plaku, sa môže kazivosť výrazne zvýšiť (10).

Tab. 7: Liečivá s potenciálom spôsobiť deštrukciu zubných tkanív znížením salivárneho prietoku

Antineoplastiká	Fenytoin
β-blokátory	Radioterapia
Kokaín	Inhalačné kortikosteroidy
Doxapram	a sympatomimetiká
Lokálne anestetiká	Fajčenie matky v čase tehotenstva

NEUROMUSKULÁRNE OCHORENIA

Oneskorená dyskinézia, ktorá postihuje staršie ženy, ktoré užívajú antipsychotické liečivá dlhé roky, je nevšednou a niekedy nerozpoznanou príčinou bolesti v orofaciálnej oblasti. Sama o sebe je nebolestivým syndrómom, ale sekundárna orofaciálna bolesť môže pochádzať z miernej traumy mukózy protézneho lôžka spôsobenej abnormálnym pohybom zubnej náhrady. Faciálna bolesť bola tiež opísaná ako následok užívania tiofýlinových preparátov (6).

Tab. 8: Liečivá, ktoré spôsobujú pocity strípnutia, pichania a pálenia v orofaciálnej oblasti

Acetazolamid	Nitrofurantoin
Amitriptylín	Pentamidín
Chlórpropamid	Polymyxin B
Ergotamín	Propranolol
Hydralazín	Tolbutamid
Isoniacid	

PORUCHY CHUTI

Mnoho liečiv spôsobuje poruchy chuti procesmi, ktoré zatiaľ ešte nie sú celkom pochopené. Zmeny chuti môžu byť rôzne:

hypogeusia – znížené rozlišovanie chuti

ageusia – úplná strata rozlišovania chuti

dysgeusia – skreslená percepcia chuti

Veľké množstvo liečiv môže spôsobovať dysgeusiu alebo hypogeusiu buď zasahovaním do chemického zloženia alebo prietoku sliny, ovplyvnením funkcie chuťového receptora alebo transdukciou signálu.

Tab. 9: Liečivá s potenciálom spôsobiť ageusiu

Akarbóza	Enalapril	Fentamidín
Acetazolamid	Fluoxetín	Fenytoin
Amitriptylín	Fluoxamín	Penicilamín
Kaptopril	Indometacín	Diazoxid
Cisplatina	Levodopa	Losartan

Tab. 10: Liečivá s potenciálom spôsobiť dysgeusiu

Acetaminofén	Fluoxamín	Metotrexát
Acyklovir	Granisetron	Mesalamin
Allopurinol	Griseofulvín	Metamfetamín
Alprazolam	Omeprazol	Labetalol
Amitriptylín	Penicilamín	Kodeín
Amlodipín	Pilokarpín	Simvastatín
Benzitropín	Propranolol	Sulfonamidy
Busulfán	Ranitidín	Tamoxifén
Kaptopril	Chlorhexidín	Tolbutamid
Karbamazepín	Cholestyramín	Tramadol
Cefalosporíny	Indinavir	Triamteren
Enalapril	Ketoprofen	Trimipramín
Famotidín	Levodopa	Vankomycín
Fentanyl	Lisinopril	Vinblastín
Fluorouracyl	Losartan	Vinkristín
Fluoxetín	Lovastatin	Zidovudín

U mnohých pacientov *penicilamín* spôsobuje čiastočnú alebo úplnú stratu chuti. Zdá sa, že je rozdiel medzi pacientmi liečenými na Wilsonovu chorobu a pacientmi liečenými na iné ochorenia. U pacientov s Wilsonovou chorobou je frekvencia výskytu porúch chuti nižšia. Zistilo sa, že strata chuti je závislá od dávok. Zdá sa, že strata chuti je reverzibilná do 8 – 10 týždňov, a to či je už penicilamin vysadený alebo nie.

Oslabenie percepcie slanej chuti je častou ťažkosťou, na ktorú sa sťažujú pacienti užívajúci *kaptopril*. Tento jeho účinok je viazaný na dávku a renálne funkcie. Tieto poruchy sú po 2 – 3 mesiacoch reverzibilné, aj keď sa v liečbe pokračuje.

Systémovo podávaný *griseofulvín* môže urobiť niektoré potraviny úplne bez chuti a tento účinok sa zhoršuje stále viac počas celého terapeutického obdobia a k rekonvalescencii dochádza až mesiace po ukončení liečby.

ORÁLNE INFEKcie INDUKOVANÉ ALEBO ZHORŠENÉ XENOBIOTIKAMI

Veľa typov systémových liečiv môže zmeniť orálnu flóru, a tak vytvárať predispozičné podmienky pre vznik bakteriálnych a fungálnych infekcií. Medzi tieto liečivá patria: *kortikosteroidy*, *antimikrobiálne látky*, *antineoplastické látky*, *imunosupresíva* a *orálne kontraceptíva*. Liečivá spôsobujúce xerostómiu môžu taktiež potencovať vznik orálnych infekcií (9, 8, 3).

Tab. 11: Liečivá s potenciálom spôsobiť orálnu kandidózu

Cefalosporíny	Omeprazol
Ciprofloxacín	Penicilíny
Klaritromycín	Mesalamin
Griseofulvín	

ALVEOLITIS SICCA

Užívanie *orálnych kontraceptív* býva spájaný so signifikantne zvýšeným výskytom suchej alveolitídy po odstránení impaktovaných tretích molárov sánky. Pravdepodobnosť vzniku suchej alveolitídy rastie s dávkou estrogénov a môže byť minimalizovaná naplánovaním extrakcie na obdobie medzi 23. a 28. dňom tabletového cyklu.

TVÁROVÝ EDÉM / ANGIOEDÉM

Tvárový edém je častou manifestáciou liekmi indukovaných hypersenzitívnych reakcií a *ACE-inhibítory* sú najčastejšími príčinnými liečivami. Zdá sa, že angioedém vzniká ako následok zmeny metabolizmu bradykinínu. Najčastejšie ide o tieto liečivá: *kaptopril, lisinopril a enalapril*. Angioedém sa zvyčajne objavuje niekoľko hodín alebo najviac týždňov po začatí terapie ACE-inhibítormi a odznieva v priebehu niekoľkých hodín po vysadení liečiva.

Tab. 12: Liečivá s potenciálom spôsobiť tvárový edém

Kaptopril	Lisinopril
Droperidol	Mianserin
Enalapril	Klindamycín intravenózne
Adrenomimetické	podávaný
bronchodilatancia	

STOMATODÝNIA

Stomatodýnia je bolesť pociťovaná v ústach, ktorá môže byť spôsobená aj liečivami.

Tab. 13: Liečivá s potenciálom spôsobiť stomatodýniu

Benzotropín	Penicilín
Biperidín	Triamterén
Griseofulvín	Vitámín A
Lítium	

CHEILITÍDA

Cheilitída je stav perí charakterizovaný zápalom a praskaním kože. Je takmer vždy spojená s fungálnymi infekciami a často sa objavuje s liekmi indukovanou xerostómiou (obr. 2).

Tab. 14: Liečivá s potenciálom spôsobiť cheilitídu

Atrovastatin	Ritonavir
Busulfan	Simvastatin
Klofazimín	Streptomycín
Klomipramín	Sulfasalazín
Indinavir	Tetracyklín
Metyldopa	Vitámín A

ZÁVER

Aj keď je s nepriaznivými reakciami na liečivá najviac spojená koža, orálna mukóza je tiež veľmi často postihnutá. Manifestácie reakcií na xenobiotiká sú závislé od typu liečiva, jeho dávky a individuálnych odlišností pacienta. Tieto reakcie sa môžu objaviť buď rýchlo alebo niekoľko dní po užití lieku. Základom diagnostiky liekových reakcií v ústnej dutine je dôkladná anamnéza spolu s predpokladaním možnosti výskytu týchto reakcií. Dôležitá je lieková anamnéza so zameraním na interakcie užívaných preparátov a používaných látok, ktoré sú súčasťou potravy. V súčasnom prechemizovanom životnom prostredí je o to dôležitejšie poznať vedľajšie účinky xenobiotík a byť veľmi dôsledný v indikácii ich aplikácii.



Obr. 1: Hyperplázia gingívy



Obr. 2: Cheilitída

LITERATÚRA

1. Abdollahi, M., Safarhamidi, H., 2002: Protection by nitric oxide of morphine-induced inhibition of rat submandibular gland function. *Pharmacol. Res.*, 45, 87.
2. Abdollahi, M., et al., 2002: Prevention by flumazenil of benzodiazepines-suppressed rat submandibular gland function. *Ind. J. Pharmacol.*, 34, 164.
3. Budtz-Jergensen, E. et al., 1988: Fluconazole in treatment of Candida-associated denture stomatitis. *Antimikrob. Agents Chemother.*, 32, 1859.
4. Danko, J., Lešník, F., Jenča, A., 2005: Xenobiotiká vo vzťahu ku zdraviu ISBN 80-8077-015-8, Univerzita Veterinárského lek. a Lekárska fak. UPJŠ v KE.
5. Ďurovič, E., Slovinská, S., Vodrošová, A., 2004: Sjogrenov syndrom, I. časť. *Stomatolog* 4, roč. XIV/okt. 2004, s.19-21.
6. Hogan, D. J. et al., 1988: Isotretinoin therapy for acne: a population-based study. *CMAJ*, 138, 47.
7. Mandel, I. D., 1993: A contemporary view of salivary research. *Crit. Rev. Oral Biol Med*, 4, 599.
8. Núñez, M. J. et al., 2002: Effects of psychological stress and alprazolam on development of oral candidiasis in rats. *Clin. Diagn. Lab. Immunol.*, 9, 852.
9. Samaranayake, Y. H., Samaranayake, L. P., 2001: Experimental oral candidiasis in animal models. *Clin. Microbiol. Rev.*, 14, 398.
10. Vlasses, P. H. et al., 1982: Scalded mouth caused by angiotensin converting enzyme inhibitors. *Br. Med. J.*, 284, 1672.

Adresa: MUDr. Janka Jenčová, Klinika stomatológie a maxilofaciálnej chirurgie LF UPJŠ a FN L. Pasteura, Rastislavova 43, 040 01 Košice.