ISSN 1427-440X

ANNALES

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

ROCZNIKI

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2008, 54, 1

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie ukazują się od 1951 roku. Są wydawnictwem naukowym, ciągłym, recenzowanym i cytowanym m.in. w Index Medicus (Medline), Biological Abstract, Chemical Abstract. Dostępne w ponad 150 bibliotekach krajowych i zagranicznych.

Do druku przyjmowane są prace oryginalne i poglądowe oraz prezentujące ważną kazuistykę z zakresu nauk podstawowych, klinicznych oraz humanistyki medycznej autorów z Pomorskiej Akademii Medycznej oraz z innych ośrodków w kraju i za granicą.

Zamieszczony materiał publikowany jest i będzie według przyjętego schematu wydawniczego, w języku polskim lub angielskim, z krótkimi streszczeniami odpowiednio dla języka polskiego – po angielsku, a dla języka angielskiego – po polsku. Każdy tom obejmuje 3 części stałe: oryginalne prace naukowe o objętości 1–1,5 arkusza wydawniczego, w tym skondensowane rozprawy doktorskie, doniesienia naukowe itp.; kronikę PAM za poprzedni rok wraz z przemówieniem rektora na inauguracji roku akademickiego i spis jednostek naukowo-dydaktycznych oraz bibliografię dorobku piśmienniczego uczelni.

Od tomu 50 *Roczników PAM* zostały wprowadzone zmiany w edycji, które omówiono w regulaminie publikowania prac.

REGULAMIN PUBLIKOWANIA PRAC*
w *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej*

Redakcja *Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej* przyjmuje oryginalne prace naukowe, w trybie ciągłym. Można publikować materiały ze wszystkich dziedzin nauk medycznych, również te, które są zbyt obszerne na zamieszczenie w czasopismach specjalistycznych.

Materiał powinien mieć nie więcej niż 20–25 stron maszynopisu formatu A-4, łącznie z rycinami, tabelami, podpisami i piśmiennictwem tylko cytowanym w tym dziele (ograniczonymi do minimum) oraz streszczeniami.

Manuskrypt napisany w języku polskim i angielskim, na białym papierze, bez wyróżnień. Zadrukowana może być tylko pierwsza strona kartki, druga pozostaje niezadrukowana (czysta). Używać należy 12-punktowej czcionki, z zachowaniem podwójnego odstępu między wierszami. Strony numerować kolejno, zaczynając od tytułowej. Numery stron umieszczać w dolnym, prawym rogu każdej strony. Zachować kolejność układu: strona tytułowa, tekst podstawowy, materiał ilustracyjny, piśmiennictwo.

Strona tytułowa

Imię i nazwisko autora (autorów); tytuł pracy w dwóch językach; miejsce uzyskania stopnia naukowego (dotyczy doktoratów) lub pracy autora (nazwa i adres placówki naukowej, tytuł i stopień naukowy jej kierownika); słowa kluczowe w dwóch językach wymienianych w katalogu MeSH; miejsce i nazwa instytucji, gdzie wykonano pracę; szczegółowe dane dotyczące dysertacji (dotyczy prac doktorskich – promotor, liczba: stron, rycin, tabel i piśmiennictwa).

Tekst podstawowy

S u m m a r y: streszczenie pracy w języku angielskim i/lub innym. Powinno się w nim znaleźć: cel badania lub próby, podstawowe procedury (wybór badanych w doświadczeniu, metody obserwacji lub analizy), główne wyniki (istotne dane i ich statystyczne znaczenie) oraz wnioski. Należy podkreślić nowe i istotne aspekty pracy. W s t ę p: podać cel artykułu i podsumować uzasadnienie wykonanego badania lub obserwacji z możliwością przywołania piśmiennictwa. M e t o d y: opisać w sposób łatwo zrozumiały dobór materiału badawczego oraz zastosowanych metod i statystyki. W y n i k i: przedstawić w tekście w logicznej kolejności. Nie powtarzać danych z tabel i rycin, podkreślić i podsumować tylko ważne obserwacje. D y s k u s j a: podkreślić należy nowe oraz ważne aspekty badania i wynikające z nich wnioski, nie powtarzać szczegółowo danych przedstawionych w rozdziałach Wstęp i Wyniki. Porównać własne obserwacje z innymi autorami, którzy wykonali zbliżone badania. W n i o s k i: powiązać z celami badania i przedstawić w sposób zwięzły. S t r e s z c z e n i e s t r u k t u r a l n e (wstęp, materiał i metody, wyniki, konkluzje): w języku podstawowym pracy, zawierające kwintesencję tego, co jest w tekście, od 200 do 250 słów. S k r ó t y użyte w tekście po raz pierwszy należy podać w pełnym brzmieniu. Nie należy rozpoczynać zdania od skrótu. L i c z b o w e w a r t o ś c i i s y m b o l e wszystkich wielkości winny być podane wg międzynarodowego układu jednostek SI. S ł o w a k l u c z o w e: 3–6 terminów, nie powinny powtarzać słów zawartych w tytule pracy, wymienianych w katalogu MeSH.

Materiał ilustracyjny

Obejmuje ryciny (kreski – wykresy, diagramy oraz siatki – zdjęcia), tabele, tablice, opatrzone tytułami (pod rycinami, nad tabelami). Powinny być dostarczone na oddzielnych kartkach, z oznaczeniem góra–dół i kolejności numeracji wg cytowania w tekście. Osobną numerację posiadają ryciny i osobną tabele. Fotografie mikroskopowe powinny posiadać wewnętrzną skalę, a stosowane symbole, strzałki lub litery – wyraźnie uwidocznione na tle. Kolorów używać tylko wtedy, jeśli barwa czarno-biała nie odda istoty przekazu. Tytuły oraz inne informacje wewnętrzne na rycinach i w tabelach należy podać w języku polskim i angielskim. Na marginesie maszynopisu zaznaczyć numery tabel i rycin w miejscu, gdzie mają być wstawione.

Piśmiennictwo

Numerując, należy podawać w kolejności cytowania. Każdy numer piśmiennictwa należy zapisywać od nowej linii. Pozycji nie należy dublować. Cytowane w tekście piśmiennictwo podać w nawiasach kwadratowych, ze spacją między numerami. Podajemy nazwisko autora/-ów z pierwszymi literami imion. Przytaczamy wszystkich autorów, jeśli jest ich sześciu. Powyżej tej liczby – sześciu z dopiskiem *et al.* Tytuły periodyków powinny być skracane zgodnie ze sposobem przyjętym w Index Medicus (Medline).

Redakcja wymaga przedłożenia pracy w dwóch egzemplarzach wraz z wersją elektroniczną (dyskietka lub CD-ROM) z zaznaczeniem programu zapisu. Tekst powinien być zapisany w programie Word.

---

* Opracowany na podstawie wytycznych Międzynarodowego Komitetu Wydawców Czasopism Medycznych, opublikowanych w *Problemach Medycyny Nuklearnej 1997, 11 (21), 67–87*.

A N N A L E S

ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS

R O C Z N I K I

POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE

SZCZECIN 2008, 54, 1

Redaktor naczelny
Editor-in-Chief
prof. dr hab. n. med. IRENEUSZ KOJDER

Międzynarodowa Rada Naukowa
International Scientific Council
Prof. Dr. *Raymond Ardaillou* (Paryż, F), prof. dr hab. n. med. *Andrzej Cretti*,
Prof. Dr. *Antonio J.G. Ferreira* (Lizbona, P), prof. dr hab. n. med. *Janusz Fydryk*,
Prof. Dr. *Alan Gewirtz* (Filadelfia, USA), Prof. Dr. *Yücel Kanpolat* (Ankara, TR),
prof. dr hab. n. med. *Irena Karłowska*, Prof. Dr. *Koichi Kono* (Osaka, J),
prof. dr hab. n. med. *Ireneusz Kojder*, prof. dr hab. n. med. *Tadeusz Marcinkowski*,
Prof. Dr. *Falk Oppel* (Bielefeld, D), Prof. Dr. *Mary Osborn* (Getynga, D),
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Paradowski*, Prof. Dr. *Wolfgang Straube* (Rostok, D),
prof. dr hab. n. med. *Eugeniusz Szmatłoch*

Komitet redakcyjny
Editorial committee
prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*, prof. dr hab. n. med. *Maria Jastrzębska*,
prof. dr hab. n. med. *Krystyna Pilarska*, prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*,
prof. dr hab. n. med. *Andrzej Żyluk*, dr hab. n. med. *Aleksandra Kładna*,
dr hab. n. med. *Anna Machoy-Mokrzyńska*, dr hab. n. med. *Alicja Walczak*,
mgr *Dagmara Budek*, mgr *Bożena Gottschling*

Tłumacz redakcji
Editorial translator
Damian Czepita

Redakcja techniczna i korekta
Technical editor and proofreader
Hubert Czekała
Bożena Gottschling
Wojciech Markowski
Ryszard Sędkiewicz

© Copyright by Pomorska Akademia Medyczna, 2008

Adres redakcji
Editorial office address
Pomorska Akademia Medyczna
70-204 Szczecin, ul. Rybacka 1
www.ams.edu.pl
wydawnictwo@pam.szczecin.pl

Wydanie publikacji dofinansowane przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego
This publication was partly financed by the Ministry of Science and Higher Education

WYDAWNICTWO POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
Wydanie I. Nakład 350 egz. Format A-4. Objętość: ark. druk. 21,3.
Skład komputerowy, druk i oprawa: PPH ZAPOL, Dmochowski, Sobczyk, Spółka jawna, Szczecin, tel./fax 091 435 19 00, e-mail: zarzad@zapol.com.pl

SPIS TREŚCI

PRZEDMOWA 7

Przemówienie Rektora Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie podczas inauguracji roku akademickiego 2007/2008 – prof. dr hab. n. med. *Przemysław Nowacki* 9

1. *Damian Czepita, Ewa Łodygowska, Maciej Czepita*
Czy dzieci z krótkowzrocznością są bardziej inteligentne? Przegląd piśmiennictwa 13

2. *Damian Czepita, Artur Mojsa, Maria Żejmo*
Częstość występowania krótkowzroczności i nadwzroczności wśród uczniów miejskich i wiejskich w Polsce 17

3. *Wojciech Lubiński, Wojciech Gosławski, Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Zbigniew Szych, Danuta Karczewicz*
Ocena funkcji wzroku u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem leczonych doszklistkowym podaniem acetonidu triamcinolonu 22

4. *Bogdan Torbé*
Ocena wyników leczenia i odczynów popromiennych u chorych z inwazyjnym rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB–IVA leczonych skojarzoną metodą radiochemioterapii 28

5. *Maria Pietrzak-Nowacka, Krzysztof Safranow, Krzysztof Dziewanowski, Alicja Dębska-Ślizień, Maciej Głyda, Edyta Gołembiewska, Magdalena Jankowska, Monika Nowosiad, Bolesław Rutkowski, Kazimierz Ciechanowski*
Wpływ cukrzycy potransplantacyjnej na funkcję przeszczepu u pacjentów z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek po transplantacji nerki 41

6. *Leszek Domański, Andrzej Pawlik, Krzysztof Safranow, Jacek Rożański, Marek Myślak, Tadeusz Sulikowski, Maciej Romanowski, Marek Ostrowski, Magda Wiśniewska, Maciej Domański, Joanna Kabat-Koperska, Kazimierz Ciechanowski*
Zmiany w stężeniu cytokin w żyle nerkowej nerki przeszczepionej podczas reperfuzji u pacjentów z opóźnioną funkcją przeszczepu i jego natychmiastową funkcją 49

7. *Leszek Domański, Tadeusz Sulikowski, Maciej Romanowski, Krzysztof Safranow, Andrzej Pawlik, Katarzyna Jakubowska, Violetta Dziedziejko, Magda Wiśniewska, Maciej Domański, Dariusz Chlubek, Maria Olszewska, Kazimierz Ciechanowski*
Wpływ roztworów prezerwacyjnych UW i EC na stężenie puryn w nerce szczura 53

8. *Olimpia Sipak-Szmigiel, Cezary Cybulski, Elżbieta Ronin-Walknowska, Jan Lubiński*
Ryzyko niepowodzeń wczesnej ciąży w zależności od allei HLA-G 60

9. *Michał Możdżan, Jan Ruxer, Michał Barański, Nikolina Roszczyk, Leszek Markuszewski*
Czy występowanie „efektu białego fartucha" u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z większym ryzykiem występowania późnych powikłań cukrzycy? 65

10. *Sergio Allegrini Jr, Bruno Koening Jr, Marcia Rivellino Facci Allegrini, Marcelo Yoshimoto, Tomasz Gedrange, Jochen Fanghaenel, Mariusz Lipski*
Utrzymanie wysokości grzbietu wyrostka zębodołowego z wykorzystaniem materiałów przeszczepowych kości – przegląd piśmiennictwa 70

11. *Izabella Lisowska*
Ortodontyczna ocena wyników chirurgicznego leczenia progenii na podstawie analizy cefalometrycznej przeprowadzonej metodą Segnera–Hasunda 82

12. *Iwona Kamińska*
Efekty ortodontyczne rozsuwania szwu podniebiennego 94

13. *Agata Budzyńska*
Zaburzenia stomatologiczne u osób z zespołem Lyncha i rodzinną polipowatością gruczolakowatą 106

14. *Katarzyna Jamroszczyk, Danuta Górniak, Mariusz Lipski, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Matylda Trusewicz*
Postępowanie z pacjentami upośledzonymi umysłowo i dotkniętymi wrodzonymi wadami rozwojowymi w czasie leczenia ortodontycznego 112

15. *Agnieszka Droździk*
Ocena wpływu wybranych czynników środowiskowych i genetycznych na występowanie i stopień intensywności zapaleń przyzębia 118

16. *Wojciech Kabat*
Przyczyny ekstrakcji zębów u pacjentów województwa zachodniopomorskiego z uwzględnieniem warunków socjoekonomicznych w dobie reform służby zdrowia 127

17. *Maria Syryńska, Agata Budzyńska*
Określenie położenia zatrzymanego kła górnego przy użyciu wybranych wskaźników kątowych i liniowych 136

18. *Maria Syryńska, Liliana Szyszka, Marcin Post*
Zastosowanie wskaźnika asymetrii w ocenie wielkości żuchwy w przypadku trudnym diagnostycznie 142

19. *Elżbieta Łuczaj-Cepowicz, Małgorzata Pawińska, Grażyna Marczuk-Kolada, Katarzyna Leszczyńska, Danuta Waszkiel*
Antybakteryjne działanie dwóch preparatów Mineral Trioxide Aggregate – ocena in vitro 147

20. *Paulina Dębicka, Mariusz Lipski, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Matylda Trusewicz*
Biofilm w kanałach korzeniowych w świetle piśmiennictwa 152

21. *Elżbieta Greszta, Maria J. Siemińska*
Poziom lęku-stanu i lęku-cechy u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego pomostowaniem aortalno-wieńcowym a percepcja bólu rany pooperacyjnej i innych dolegliwości bólowych 157

22. *Artur Mierzecki, Krzysztof Rękawek, Jan Świątkowski, Mave Hoelscher, Lilia Yelva, Magdalena Wiśniewska, Tomasz Boczar, Michał Chojnicki, Peter Montnémery, Hans-Joachim Hannich*
Ocena podejścia do eutanazji studentów pierwszego roku medycyny w Szczecinie, Greifswaldzie i Lund 164

CONTENTS

PREFACE 7

Address by Rector of the Pomeranian Medical University in Szczecin Inaugurating the Academy Year of 2007/2008 – Prof. *Przemysław Nowacki* M.D.Sc. Habil. 9

1. *Damian Czepita, Ewa Łodygowska, Maciej Czepita*
Are children with myopia more intelligent? A literature review 13

2. *Damian Czepita, Artur Mojsa, Maria Żejmo*
Prevalence of myopia and hyperopia among urban and rural schoolchildren in Poland 17

3. *Wojciech Lubiński, Wojciech Gosławski, Katarzyna Mozolewska-Piotrowska, Zbigniew Szych, Danuta Karczewicz*
Evaluation of visual function among patients with exudative AMD treated with an intravitreal injection of triamcinolone acetonide 22

4. *Bogdan Torbé*
Estimation of treatment results and side-effects in patients with invasive uterine cervix cancer stage IIB–IVA treated with concurrent radiochemotherapy 28

5. *Maria Pietrzak-Nowacka, Krzysztof Safranow, Krzysztof Dziewanowski, Alicja Dębska-Ślizień, Maciej Głyda, Edyta Gołembiewska, Magdalena Jankowska, Monika Nowosiad, Bolesław Rutkowski, Kazimierz Ciechanowski*
Impact of posttransplant diabetes mellitus on graft function in autosomal dominant polycystic kidney disease patients after kidney transplantation 41

6. *Leszek Domański, Andrzej Pawlik, Krzysztof Safranow, Jacek Rożański, Marek Myślak, Tadeusz Sulikowski, Maciej Romanowski, Marek Ostrowski, Magda Wiśniewska, Maciej Domański, Joanna Kabat-Koperska, Kazimierz Ciechanowski*
Changes in cytokine concentrations in graft renal vein during reperfusion in patients with and without delayed graft function 49

7. *Leszek Domański, Tadeusz Sulikowski, Maciej Romanowski, Krzysztof Safranow, Andrzej Pawlik, Katarzyna Jakubowska, Violetta Dziedziejko, Magda Wiśniewska, Maciej Domański, Dariusz Chlubek, Maria Olszewska, Kazimierz Ciechanowski*
The effect of preservation solutions UW and EC on purine concentration in rat kidney 53

8. *Olimpia Sipak-Szmigiel, Cezary Cybulski, Elżbieta Ronin-Walknowska, Jan Lubiński*
HLA-G alleles and risk of early pregnancy loss 60

9. *Michał Możdżan, Jan Ruxer, Michał Barański, Nikolina Roszczyk, Leszek Markuszewski*
Is prevalence of the „white coat effect" correlated with a high risk of late diabetic complications in type 2 diabetic patients? 65

10. *Sergio Allegrini Jr, Bruno Koening Jr, Marcia Rivellino Facci Allegrini, Marcelo Yoshimoto, Tomasz Gedrange, Jochen Fanghaenel, Mariusz Lipski*
Alveolar ridge sockets preservation with bone grafting – review 70

11. *Izabella Lisowska*
Orthodontic evaluation of the results of surgical treatment of mandibular prognathism based on the cephalometric analysis using the Segner–Hasund method 82

12. *Iwona Kamińska*
Orthodontic effects of palatal suture expansion 94

13. *Agata Budzyńska*
Dentistry anomalies in patients with Lynch syndrome and familial adenomatous polyposis 106

14. *Katarzyna Jamroszczyk, Danuta Górniak, Mariusz Lipski, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Matylda Trusewicz*
Proceeding with patients having mental impairment and those affected by congenital development anomalies during orthodontic treatment 112

15. *Agnieszka Droździk*
The effect of environmental and genetic factors in the pathogenesis of periodontitis 118

16. *Wojciech Kabat*
The reasons of tooth extraction taking into consideration the socio economical status during changes in the public health service in the west-pomeranian voivodeship 127

17. *Maria Syryńska, Agata Budzyńska*
Localisation of maxillary impacted canines by using a selected angle and linear indices 136

18. *Maria Syryńska, Liliana Szyszka, Marcin Post*
The application of the asymmetry index in assessment of mandible size in difficult diagnostic case 142

19. *Elżbieta Łuczaj-Cepowicz, Małgorzata Pawińska, Grażyna Marczuk-Kolada, Katarzyna Leszczyńska, Danuta Waszkiel*
Antibacterial activity of two Mineral Trioxide Aggregate materials in vitro evaluation 147

20. *Paulina Dębicka, Mariusz Lipski, Jadwiga Buczkowska-Radlińska, Matylda Trusewicz*
Biofilm formation on root canal – review 152

21. *Elżbieta Greszta, Maria J. Siemińska*
Relationship of preoperative anxiety-state and anxiety-trait in patients qualified for coronary artery bypass graft surgery to the perception of postoperative pain and other pain complaints 157

22. *Artur Mierzecki, Krzysztof Rękawek, Jan Świątkowski, Mave Hoelscher, Lilia Yelva, Magdalena Wiśniewska, Tomasz Boczar, Michał Chojnicki, Peter Montnémery, Hans-Joachim Hannich*
Evaluation of attitude towards euthanasia expressed by first year medical students' from Szczecin, Greifswald and Lund medical faculties 164

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 7–8

Przedmowa

Tom 54 „Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie", który oddajemy do użytku właściwego Czytelników, specjalnym jest nie dla tematyki prac zamieszczonych. Charakter jej bowiem, jak dotychczas, odpowiada zainteresowaniom autorów reprezentujących wszystkie dziedziny nauk medycznych i wokółmedycznych.

To Wydawca „Annales AMS – Roczniki PAM" – Pomorska Akademia Medyczna w Szczecinie obchodzi w tym 2008 roku 60-lecie istnienia. Założona w 1948 roku rozpoczęła działalność jesiennym naborem na IV rok studiów na Wydziale Lekarskim. Tak profesorowie, jak i studenci przepędzeni z różnych części Polski, tworzyli naszą Alma Mater z nieprzysłowiowego niczego i na realnych gruzach. Z ogromnym zapałem i wyrzeczeniami – swoistym witatropizmem, wolą przezwyciężenia traumy wojennej i obozowej. Doczekali się też kilku pokoleń następców. To za sprawą Ich wszystkich Uczelnia po tych kilkudziesięciu latach zajmuje regularnie miejsce w czołówce uczelni kraju – mało która instytucja akademicka na świecie może pochwalić się takim rezultatem. Trzeba też pamiętać, że Pomorska Akademia Medyczna podobnie jak inne uczelnie szczecińskie jest dziełem społeczności powojennej miasta, bowiem wcześniej nie istniały tu wyższe szkoły. Pierwsi więc akademicy Uczelni to współtwórcy życia akademickiego w historii Szczecina.

Z okazji Jubileuszu Uczelni redakcja „Annales AMS – Roczniki PAM" składa na ręce Jego Magnificencji szesnastego w dziejach Akademii Rektora – Profesora Przemysława Nowackiego najlepsze życzenia dla całej Społeczności Akademickiej pozostając w tym z wielkim szacunkiem dla wszystkich jej Członków, którzy odeszli na doczesny i wieczny spoczynek.

Vivat Academia enim vita sine litteris mors est, vivat, crescat, floret itaque.

Redakcja

Preface

Volume 54 of "Annales Academiae Medicae Stetinensis – Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie" which we provide for the proper use to readers is special not because of the topics of works included. The character of it as usual corresponds with the interests of authors representing all areas of medical studies and relating to them.

The publisher of "Annales AMS – Roczniki PAM" – the Pomeranian Medical University in Szczecin is celebrating in 2008 its 60th anniversary. Founded in 1948 it began its work with the autumn recruitment on the IV year of studies on the Faculty of Medicine. The professors as well as the students themselves, who were driven out from different parts of Poland, made our Alma Mater out of the not notorious nothing and on real rubbles. With great eagerness and renunciation – characteristic vitatropism, the will to surmount war and concentration camp trauma. They also awaited several generations of successors. It is because of them all that the university after those several tens of years regularly occupies the top place among the highest ranking universities in the country – not a lot of academic institutions in the world can praise themselves because of such a result. It has to be remembered that the Pomeranian Medical University alike other universities in Szczecin is the work of the post-war community of the city, as before no higher schools existed here. So the first academic teachers of the university are the cofounders of academic life in the history of Szczecin.

On the occasion of the University's Jubilee the editorial staff of "Annales AMS – Roczniki PAM" wishes His Magnificence the sixteenth Rector in the history of the Academy – Professor Przemysław Nowacki all the best for the entire Academic Community having great respect to all of its members who have gone on temporal or eternal rest.

Vivat Academia enim vita sine litteris mors est, vivat, crescat, floret itaque.

Editorial staff

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 9–12

PRZEMYSŁAW NOWACKI

PRZEMÓWIENIE REKTORA POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE PODCZAS INAUGURACJI ROKU AKADEMICKIEGO 2007/2008

ADDRESS BY RECTOR OF THE POMERANIAN MEDICAL UNIVERSITY IN SZCZECIN INAUGURATING THE ACADEMIC YEAR OF 2007/2008

Ekscelencjo Księże Arcybiskupie,
Panie Wojewodo,
Panie Marszałku,
Panowie Senatorowie i Posłowie,
Magnificencje, Panowie Rektorzy,
Panie Dyrektorze Narodowego Funduszu Zdrowia,
Panie Dyrektorze Zachodniopomorskiego Centrum Organizacji i Promocji Zdrowia,
Panie Przewodniczący Okręgowej Izby Lekarskiej,
Pani Przewodnicząca Szczecińskiej Izby Pielęgniarek i Położnych,
Panie Komendancie Wojewódzki Policji,
Witam Przedstawiciela Korpusu NATO,
Szanowne Grono Nauczycieli Akademickich, Przedstawicieli Administracji i Służb Uczelni,
Drogie Koleżanki i Drodzy Koledzy Studenci,
Szanowni Państwo!

Pomorska Akademia Medyczna rozpoczyna jubileuszowy − 60. rok życia. Życia pełnego zmagań o to, by stale doskonalić swój wizerunek. Spośród wielu ważnych wydarzeń w roku akademickim 2006/2007 na czoło wybijają się w moim przekonaniu trzy: nabycie przez PAM szpitala w Policach, zakończenie budowy siedziby Biblioteki Głównej PAM w budynku dawnego klubu Trans i przekształcenie Wydziału Stomatologii w Wydział Lekarsko-Stomatologiczny. Pierwsze zaowocowało wymiernym zwiększeniem bazy leczniczej i możliwościami dydaktyki klinicznej. Dzięki drugiemu znaleźliśmy się w gronie uczelni posiadających najnowocześniejsze biblioteki, obiekty dumy nauczycieli akademickich i studentów. Trzecie dokonanie, mamy nadzieję, doprowadzi nas do kolejnego, piątego już uprawnienia do nadawania stopni naukowych, tym razem w zakresie medycyny na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym.

Na uczelni pracuje 978 osób, w tym 565 nauczycieli akademickich i 413 osób niebędących nauczycielami. W mijającym roku akademickim wzbogaciliśmy się o kolejnych pięć osób z tytułem naukowym profesora i sześć ze stopniem naukowym doktora habilitowanego.

Z końcem roku akademickiego 2006/2007 na zasłużoną emeryturę odeszło czworo nauczycieli akademickich: prof. dr hab. Krystyna Pilarska, prof. dr hab. Bolesław Gonet, dr hab. Alicja Konarska i dr Alina Kędzia, a także 15 osób niebędących nauczycielami akademickimi. W imieniu nas wszystkich dziękuję im za to, że poprzez pasję i zaangażowanie spełniły swoje marzenia, a naszej uczelni dodały splendoru. Muszę tu wspomnieć z wielkim żalem o tych, którzy odeszli na zawsze. To: rektor Erwin Mozolewski, profesorowie: Maria Prochorow i Leonidas Samochowiec, doktorzy: Izabela Podkowińska i Janusz Wdowiak, oraz były dyrektor SPSK-2 Zygmunt Drożyński. Przysporzyły one dobrego imienia naszej uczelni. Uczcijmy ich pamięć chwilą skupienia.

W roku akademickim 2006/2007 w PAM studiowało łącznie 2376 studentów, liczba porównywalna z rokiem wcześniejszym – na Wydziale Lekarskim 1246, na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym 460, a na Wydziale Nauk o Zdrowiu 670. W tym roku akademickim rozpoczyna naukę pierwszy rocznik studentów na nowych kierunkach: analityka medyczna, kosmetologia, zdrowie publiczne ze specjalnością promocja zdrowia i edukacja zdrowotna. Łącznie na ośmiu

kierunkach studiów naukę rozpoczyna 881 osób pierwszego rocznika. Dzięki programowi Socrates/Erasmus, a zwłaszcza zaangażowaniu w jego realizację prof. Elżbiety Urasińskiej, 18 studentów ze wszystkich wydziałów wyjedzie na stypendia do Niemiec, Francji i Włoch.

Wzorem lat ubiegłych, studenci pierwszych roczników, którzy uzyskali najlepsze wyniki w postępowaniu rekrutacyjnym, za chwilę złożą ślubowanie w akcie immatrykulacji. Życzmy im wytrwałości w młodzieńczym entuzjazmie do spełnienia swoich marzeń i odporności na otaczającą nas rzeczywistość kreowaną sztucznie wokół środowiska medycznego, bo załamać się mogą nawet psychiczni giganci, a co dopiero młode, wrażliwe serca i umysły. Za wami stoi od dzisiaj wasza Alma Mater, jedna z najlepszych uczelni medycznych w kraju, i grono waszych nieco starszych kolegów studentów. Są wśród nich wspaniali ludzie, którzy w odchodzącym roku dokonali wiele dobrego. Wzięli aktywny udział w kolejnym finale Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy, a także akcji „Studenci PAM mieszkańcom Szczecina". Szczególnie widoczni byli studenci ratownictwa medycznego. Aktywnie działają Oddziały STN, IFMSA, PTSS, Studenckiego Koła PCK, AZS. Jesteście świetni, tak trzymajcie dalej!

Na studia anglojęzyczne w rozpoczynającym się roku akademickim udało się zrekrutować rekordową liczbę 105 studentów: 94 na Wydział Lekarski i 11 na Wydział Lekarsko-Stomatologiczny. W tym roku w programie anglojęzycznym łącznie będzie studiować 377 osób, głównie z krajów skandynawskich, ale także z Niemiec, USA, Kanady i Wysp Owczych. Po raz kolejny dziękuję prof. Markowi Droździkowi – prodziekanowi programu anglojęzycznego i paniom z dziekanatu anglojęzycznego za niedający się przecenić trud włożony w rekrutację i obsługę bieżących spraw, zwłaszcza kolegów z pierwszego roku studiów, ale też z lat wyższych. W tym miejscu chciałbym także podziękować wszystkim koleżankom i kolegom nauczycielom za realizację programu anglojęzycznego. Praca wspomnianych tu osób tworzy wizerunek PAM jako uczelni otwartej, międzynarodowej, a jednocześnie wybitnie przyczynia się w tych niełatwych czasach do stabilizacji finansowej Akademii.

Koleżanki i koledzy studenci. Dla wielu z was rozpoczyna się pierwszy, być może najważniejszy rok studiów. Będziecie musieli zmierzyć się z wieloma wydarzeniami zupełnie nowymi w waszym życiu, przestawić się na inny niż w szkole średniej sposób uczenia się, ale nie bójcie się, wspólnie poradzimy sobie. Dla pozostałych kolegów jest to kolejny, fascynujący rok waszego życia: jednocześnie młodzieńczej fantazji i odpowiedzialności za swój los i los ludzi, którzy zaufają wam w chorobie i cierpieniu.

Our dear English speaking students! I wish You all the best and I trust that Your stay in our University will be very happy, full of self-confidence and fulfilment of Your hope. But please do not forget that Your fundamental goal is Human life and suffering man waiting for Your help.

W roku akademickim 2006/2007 cztery osoby powołano na stanowisko profesora zwyczajnego: profesor Jadwigę Banach i Barbarę Gawrońską-Szklarz oraz profesorów Andrzeja Ciechanowicza i Kazimierza Ciechanowskiego.

Stopnie naukowe doktora habilitowanego nauk medycznych nadano sześciu osobom – Rada Wydziału Lekarskiego koleżance Małgorzacie Kozłowskiej-Wojciechowskiej i kolegom Andrzejowi Brodkiewiczowi, Bohdanowi Górskiemu, Grzegorzowi Kurzawskiemu oraz Andrzejowi Pawlikowi, a Rada Wydziału Lekarsko-Stomatologicznego koleżance Ewie Dąbrowskiej.

Stopnie naukowe doktora nauk medycznych uzyskały 53 osoby: na Wydziale Lekarskim – 42 (35 w zakresie medycyny i 7 w zakresie biologii medycznej) i na Wydziale Lekarsko-Stomatologicznym 11 koleżanek i kolegów.

Pracownicy PAM w ubiegłym roku akademickim wydali ogółem 1380 publikacji, w tym 146 artykułów w czasopismach z listy filadelfijskiej. Liczby te są porównywalne z rokiem wcześniejszym. Realizowano 65 projektów badawczych (grantów).

Nie zmienia się czołówka najlepszych jednostek naukowych w PAM. W pierwszej dziesiątce, uwzględniając dorobek za lata 2004–2006, znalazły się: Zakład Genetyki i Patomorfologii, Zakład Patomorfologii, Katedra Diagnostyki Laboratoryjnej i Medycyny Molekularnej, Klinika Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii, Katedra Biochemii i Chemii Medycznej, Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej, Zakład Patologii Ogólnej, Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej, Katedra Gastroenterologii oraz Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych.

Profesor Mariusz Ratajczak otrzymał jedno z najbardziej prestiżowych wyróżnień naukowych w Polsce: nagrodę Fundacji na rzecz Nauki Polskiej, prof. Jan Lubiński został nominowany do nie mniej ważnej Nagrody Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego w kategorii badania na rzecz społeczeństwa, prof. Marek Droździk zaś otrzymał Zachodniopomorskiego Nobla.

Fundacja na rzecz Nauki Polskiej przyznała również stypendia młodym naukowcom z naszej uczelni: koleżance Magdalenie Baśkiewicz-Masiuk (przedłużenie z roku 2006) oraz kolegom Bartłomiejowi Masojciowi i Mateuszowi Kurzawskiemu. Wszystkim nagrodzonym serdecznie gratuluję i życzę wytrwałości w dalszej pracy. Niech te osiągnięcia pociągną innych do walki o najwyższe trofea, ku chwale ich samych i naszej uczelni.

Dziękuję prof. Andrzejowi Ciechanowiczowi i dr. Leszkowi Domańskiemu za współudział w organizacji VII Zachodniopomorskiego Festiwalu Nauki. Wzorem lat ubiegłych, dziękuję także wszystkim nauczycielom akademickim – wykładowcom, którzy wzięli udział w tym festiwalu.

Dział Wydawnictw PAM opublikował w ubiegłym roku akademickim 28 tytułów, w tym m.in. 19 rozpraw habilitacyjnych – to znaczący postęp, oraz pięć tytułów dydaktycznych i informacyjnych. W tym miejscu chcę gorąco podziękować prof. Ireneuszowi Kojderowi – redaktorowi naczelnemu i całemu zespołowi redakcyjnemu Działu Wydawnictw sukcesu, na który pracowali wiele lat – wprowadzili Roczniki PAM na tzw. „Listę filadelfijską". To osiągnięcie, które dane jest garstce najlepszych z najlepszych, a marzy o nim wiele renomowanych czasopism naukowych w Polsce.

Kolejny rok Pomorska Akademia Medyczna utrzymuje się wśród najlepszych polskich uczelni akademickich, zajmując w rankingu „Rzeczpospolitej" i „Perspektyw" 14. miejsce (w ubiegłym roku 12.), a 3. wśród uczelni medycznych. Nie jest to opinia odosobniona, bo w rankingu „Wprost" znaleźliśmy się na 4. miejscu wśród uczelni medycznych i na 13. w klasie międzynarodowej (na 26 sklasyfikowanych). Nie gorzej wypadliśmy w rankingu redakcji „Newsweeka" – na 72 uczelnie zajęliśmy 16. miejsce, a wśród uczelni medycznych – 2. Dziękuję bardzo wszystkim pracownikom naszej uczelni, bowiem na ten sukces składa się wytężona praca w wielu dziedzinach naszego życia akademickiego, a jednocześnie proszę o wytrwałość, bowiem zajęte, a przede wszystkim utrzymane miejsca są najlepszą wizytówką PAM, zwłaszcza teraz, w czasach narastającej konkurencji na rynku uczelni uniwersyteckich.

Na tym tle dysonans stanowi wprowadzony w 2007 r. algorytm podziału środków z budżetu państwa dla uczelni publicznych. Uzależnia wielkość dotacji od liczby studentów, doktorantów i kadry nauczycieli. Jest on niekorzystny dla naszej uczelni, silnej naukowo, z wysoką oceną parametryczną, ale małą liczbą studentów. Pomimo zdecydowanego wzrostu tej liczby w ostatnim czasie, dotacja uszczupliła nasz budżet o 4 mln zł w porównaniu z rokiem 2006. Spowodowało to problemy z naszą „poukładaną" do tej pory gospodarką finansową, z określonymi planami rozwojowymi, siłą rzeczy wiążącymi się z inwestowaniem. Poza zakończeniem inwestycji Biblioteka Główna, o czym wspominałem wcześniej, skończyliśmy renowację budynku Rektoratu za 2,5 mln zł, kontynuujemy budowę Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych, finalizujemy termomodernizację domów studenckich, kończymy Pracownię Fantomową w SPSK-2. Remonty i modernizacja obiektów dydaktycznych kosztowały uczelnię ponad 3,2 mln zł. Niestety, zmuszeni zostaliśmy do podjęcia niepopularnych i wcześniej niezaplanowanych decyzji, mających na celu ograniczenie wydatków. Dokładamy starań, by Ministerstwo Zdrowia uzupełniło nam brakujące środki, a co ważniejsze, Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego przywróciło poprzedni algorytm, bowiem jednorazowa dotacja wyrównująca nie poprawi naszej kondycji finansowej w następnych latach, a wręcz ją pogorszy.

Pomorska Akademia Medyczna nie mogłaby istnieć bez szpitali klinicznych. Ich udział w realizacji świadczeń zdrowotnych w naszym regionie jest bezdyskusyjny. Zajmują one wiodące miejsce na regionalnym rynku medycznym. W szpitalach PAM funkcjonuje 39 klinik i oddziałów klinicznych, 72 poradnie specjalistyczne. Hospitalizowanych jest rocznie prawie 70 tys. pacjentów, wykonywanych 27 tys. operacji, udzielanych ponad 200 tys. porad ambulatoryjnych.

Najważniejszym wydarzeniem ubiegłego roku akademickiego było sfinalizowanie wielomiesięcznych, żmudnych i bardzo odpowiedzialnych prac wielu ludzi i zespołów, w wyniku czego doszło do połączenia szpitala w Policach i szpitala klinicznego przy Unii Lubelskiej w jeden SPSK-1 PAM. Gorąco dziękuję wszystkim osobom zaangażowanym w to unikatowe w skali kraju i odważne zadanie, i gratuluję sukcesu. Jest to inwestycja bardzo kosztowna zarówno dla Akademii, jak i szpitala, ale już teraz widzimy, że bez niej nie moglibyśmy spełnić wymogów unijnych dotyczących standardów lokalowych w naszych szpitalach. W SPSK-1 trwają kosztowne prace remontowe, finansowane przez Akademię i szpital, związane z przejęciem klinik z bazy obcej. Prace powinny zakończyć się do przełomu roku kalendarzowego. Dokonaliśmy znaczącego postępu w budowie kolejnych kondygnacji Centrum Diagnostyki i Leczenia Nowotworów Dziedzicznych. Na ukończeniu jest też dwupoziomowa apteka szpitalna. Bardzo spektakularny jest efekt remontu korytarza w piwnicach głównego budynku szpitala, ciągu komunikacyjnego, przez który przechodzą dziennie rzesze ludzi. Po wielu latach przeistoczył się on w dobrą wizytówkę szpitala. Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 1 PAM został bardzo pozytywnie oceniony w rok po uzyskaniu Certyfikatu Jakości ISO 9001:2000. W SPSK-2 również realizowane są inwestycje. Ukończono, trwającą od 2002 r., modernizację Oddziału Anestezjologii, Reanimacji i Intensywnej Terapii, zakończono adaptację pomieszczeń dla Pracowni Tomografii Komputerowej. Siłami PAM prowadzone są prace zmierzające do utworzenia pododdziału wczesnej rehabilitacji kardiochirurgicznej, trwa remont poddasza Kliniki Dermatologii dla potrzeb dydaktyki na kierunku kosmetologia. Szpital zaś remontuje tzw. stary blok operacyjny. Serdecznie dziękuję dyrektorom obu szpitali klinicznych i kierowanym przez nich zespołom administracyjnym, a także lekarzom, pielęgniarkom i służbom technicznym za olbrzymi wysiłek włożony w prawidłowe funkcjonowanie obu placówek będących wizytówką PAM. Z naszej strony dokładamy wszelkich starań, by sprostać zadaniom nowoczesnej medycyny. Wierzymy, że NFZ doceni te działania i ze swojej strony także dołoży wszelkich starań, by świadczenia medyczne były odpowiednio finansowane.

Wkraczamy w ostatni rok działalności władz obecnej kadencji. Chcę w tym miejscu podtrzymać opinię wyrażoną rok wcześniej: *nie wyobrażam sobie lepiej współdziałającego zespołu koleżanek i kolegów prorektorów, dziekanów i prodziekanów*. Cenimy sobie szczególnie pomoc wielu kolegów, zwłaszcza kierowników jednostek naukowo-dydaktycznych, w rozwiązywaniu trudnych problemów, bo z łatwymi nikt do nas nie przychodzi. Nasza codzienna działalność

opiera się na poszukiwaniu kompromisów. Często nawet dobrze pojęty interes jednostki nie pokrywa się z interesem wspólnoty, jaką jest uczelnia. Stąd proszę niektórych z nas o większą wyrozumiałość w tym względzie.

Przed nami czas na dokończenie zobowiązań, ale zapewne też rok nowych wyzwań. W tych zamierzeniach niezbędny jest trud nas wszystkich: pracowników Akademii i studentów. Każdy w tym konstruktywnym dziele musi znaleźć swoje miejsce. Pracując dla zaspokojenia swoich ambicji intelektualnych i materialnych, nie zapominajmy, że zawsze pozostaniemy dłużnikami naszej Alma Mater, którą możemy się cieszyć jako jedną z najlepszych szkół akademickich w kraju. Najlepszych, bo kształtowanych naszymi umysłami i rękami.

Drogie koleżanki i koledzy, studenci Pomorskiej Akademii Medycznej. Jesteście podmiotem tej uczelni. Wasze sukcesy ją umacniają. Dlatego też wspólnym wysiłkiem, czasem okupionym łzami porażki i rezygnacją, oby jednak jak najczęściej łzami szczęścia ze zwycięstwa, wspólnie kształtujmy dobry wizerunek naszej szkoły. Muszą nam w tym pomóc wszyscy ci, którzy w nas zwątpili i kierując się wyjątkami, wypaczają dobry wizerunek środowiska. Oby nie zabrakło nam siły. Bo jesteśmy potrzebni tym, którzy widzą w nas swoją szansę, niekiedy ostatnią. Rok akademicki 2007/2008 ogłaszam za otwarty.

Quod felix, faustum fortunatumque sit!

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 13–16

DAMIAN CZEPITA, EWA ŁODYGOWSKA[1], MACIEJ CZEPITA

ARE CHILDREN WITH MYOPIA MORE INTELLIGENT? A LITERATURE REVIEW

CZY DZIECI Z KRÓTKOWZROCZNOŚCIĄ SĄ BARDZIEJ INTELIGENTNE? PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Ośrodek Psychoterapii i Treningów Psychologicznych „Margo"
ul. Kaliny 7/27, 71-118 Szczecin
Kierownik: mgr *Ewa Łodygowska*

Streszczenie

Wstęp: Wady refrakcji są poważnym problemem całego świata. Do tej pory jedynie w kilku pracach opisano zależność pomiędzy wadami refrakcji a inteligencją. Jednak ze względu na rosnące zainteresowanie zależnością pomiędzy wadami refrakcji a ilorazem inteligencji (IQ) zdecydowano się na zaprezentowanie oraz omówienie wyników najnowszych badań klinicznych na ten temat.

Materiał i metody: Dokonano przeglądu piśmiennictwa na temat zależności pomiędzy wadami refrakcji i IQ.

Wyniki: W 1958 r. *Nadell* i *Hirsch* stwierdzili, że amerykańskie dzieci z krótkowzrocznością mają wyższy IQ. Podobną zależność opisali inni badacze z USA, Czech, Danii, Izraela, Nowej Zelandii i Singapuru. Zaobserwowano, że krótkowzroczne dzieci, niezależnie od IQ, uzyskują lepsze wyniki w szkole – tabela 1. Stwierdzono również, że dzieci z nadwzrocznością mają niższy IQ oraz uzyskują gorsze wyniki w szkole – tabela 2.

Opublikowano szereg hipotez tłumaczących zależność pomiędzy wadami refrakcji a inteligencją. Ostatnio *Saw i wsp.* stwierdzili, że wyższy IQ może występować u uczniów z krótkowzrocznością, niezależnie od ilości przeczytanych w tygodniu książek. Według nich „zależność pomiędzy genetycznie uwarunkowanym IQ oraz dziedzicznymi predyspozycjami do krótkowzroczności może być spowodowana plejotropiczną zależnością pomiędzy IQ i krótkowzrocznością, w której jeden czynnik wpływa na dwie cechy genetyczne. Być może podobne geny wpływają na wielkość lub wzrost oka (towarzyszące krótkowzroczności) oraz na wielkość *neocortex* (prawdopodobnie towarzyszące IQ)".

Wnioski: Przeprowadzone obserwacje kliniczne sugerują, że dzieci z krótkowzrocznością mogą mieć wyższy IQ. Prawdopodobnie jest to uwarunkowane genetycznie oraz środowiskowo.

H a s ł a: krótkowzroczność − nadwzroczność − iloraz inteligencji.

Summary

Purpose: Refractive errors are a serious worldwide problem. So far a few papers have described the relationship between refractive errors and intelligence. However, based on the growing interest into the relationship between refractive errors and intelligence quotient (IQ) we decided to present and discuss the latest results of the clinical studies on that subject.

Material and methods: A review of the literature concerning the relationship between refractive errors and IQ was done.

Results: In 1958 *Nadell* and *Hirsch* found that children in America with myopia have a higher IQ. A similar relationship has been described by other researchers from the USA, the Czech Republic, Denmark, Israel, New Zealand,

and Singapore. In other related studies, it was reported that myopic children regardless of their IQ gain better school achievements – table 1. It was also observed that schoolchildren with hyperopia have a lower IQ and gain worse school achievements – table 2.

Several hypotheses explaining the relationship between refractive errors and intelligence have been published. Recently, *Saw et al*. concluded that higher IQ may be associated with myopia, independent of books read per week, in schoolchildren. According to them „the association between genetically driven IQ and myopia of hereditary predisposition could be forged because of a pleiotropic relationship between IQ and myopia in which the same causal factor is reflected in both genetic traits. There may be similar genes affecting eye size or growth (associated with myopia) and neocortical size (possibly associated with IQ)".

Conclusions: The conducted clinical observations suggest that children with myopia may have a higher IQ. This relationship is most probably determined by genetic and environmental factors.

K e y w o r d s: myopia − hyperopia − intelligence quotient.

Introduction

Refractive errors are a serious worldwide problem [1, 2, 3, 4, 5]. *Czepita et al*. [6] found that 13% of Polish students in the age group from 6 to 18 years have myopia, 38% of students have hyperopia and 4% have astigmatism. So far a few papers have described the relationship between refractive errors and intelligence [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22].

In 1958 *Nadell* and *Hirsch* [15] reported that children in America with myopia aged from 14 to 18 have a higher intelligence quotient (IQ). A similar relationship has been observed by other researchers from the USA [7, 11, 12], the Czech Republic [9], Denmark [20], Israel [16], New Zealand [10], and Singapore [17, 18].

Worth noting is the work of *Rosner* and *Belkin* [16], who stated a strong association of myopia with both intelligence and years of school attendance in a group of 157 748 males aged from 17 to 19 years. The prevalence of myopia was found to be significantly higher in the more intelligent and more educated groups. By fitting models of logistic regressions, they worked out a formula expressing the relationship among the rate of myopia, years of schooling, and intelligence level. *Rosner* and *Belkin* [16] concluded that years of schooling and intelligence weigh equally in the relationship with myopia.

However, *Young* [21, 22] in studies carried out on American schoolchildren did not describe this type of correlation. In other related studies, it was observed that myopic children regardless of their IQ gain better school achievements [7, 9, 10, 12, 16, 20, 21] – table 1.

A different relationship was found in children with hyperopia. *Nadell* and *Hirsch* [15] stated that American schoolchildren with hyperopia have a lower IQ. These findings were confirmed by other researchers from the USA [11], the Czech Republic [9], and New Zealand [10]. However, *Young* [21] did not report such a relationship. In addition, hyperopic children regardless of their IQ gain worse school achievements [10, 21] – table 2.

Based on the growing interest into the relationship between refractive errors and IQ we decided to present and discuss the latest results of the clinical studies on that subject.

Pathogenesis of myopia and hyperopia

Myopia is classified as axial myopia (when the axial length of the eyeball is increased) and refractive myopia (when the optic centers of the eye refract light too strongly). Based on clinical aspects myopia can be classified as high myopia (< -6 D) as well as low myopia (≥ -6 D). High myopia is genetically determined. Low myopia is mostly determined by environmental factors, especially by intensive visual near-work-reading, writing, working on a computer [1, 2, 3, 4, 5, 23].

Hyperopia is also classified as axial hyperopia (when the eyeball has a decreased axial length) and refractive hyperopia (when the optic centers of the eye refract light too weak). Hyperopia is mainly genetically determined. However, a higher prevalence among people who spend more time on visual far-work has been reported [1, 5, 23].

That is the reason why, it is currently believed that visual near-work may lead to the creation of myopia, while visual far-work may lead to the creation of hyperopia [1, 2, 3, 4, 5, 23]

Hypotheses

In 1959 *Hirsch* [11] examined four hypotheses concerning the relationship between intelligence test scores and refractive errors:

1. According to the first hypothesis myopia is an overdevelopment of the eye just as hyperopia is an underdevelopment, and ocular and cerebral development are related.
2. A second hypothesis assumes that intelligence test scores may be influenced by the amount of reading which a child does. The myopic child, better adapted for reading than for playing games, might do more reading and, hence, obtain a better intelligence test score: the hyperopic child, on the other hand, handicapped to some degree in reading, might read less, and, hence, make a lower score.
3. According to the third hypothesis the intelligence rather than refraction might determine the amount of reading done. The more intelligent child may read more, and thus become more myopic. The less intelligent child, on the other hand, might read less and, hence, avoid becoming myopic.

T a b l e 1. **Intelligence quotient (IQ) and school achievements in children with myopia**

T a b e l a 1. **Iloraz inteligencji (IQ) i osiągnięcia szkolne u dzieci z krótkowzrocznością**

Authors / Autorzy	Country / Kraj	N	Age (years) Wiek (lata)	IQ	School achievements Osiągnięcia szkolne
Young 1955	USA	633	6–17	average / przeciętny	
Nadell, *Hirsch* 1958	USA	414	14–18	higher / wyższy	
Hirsch 1959	USA	554	6–17	higher / wyższy	
Young 1963	USA	251	5–17	average / przeciętny	better / lepsze
Grosvenor 1970	New Zealand Nowa Zelandia	707	11–13	higher / wyższy	better / lepsze
Karlsson 1976	USA	2 527	17–18	higher / wyższy	better / lepsze
Benbow 1986	USA	416	13	higher / wyższy	better / lepsze
Rosner, *Belkin* 1987	Israel / Izrael	157 748	17–19	higher / wyższy	better / lepsze
Teasdale et al. 1988	Denmark / Dania	15 834	18	higher / wyższy	better / lepsze
Doležalová, *Mottlová* 1995	Czech Republic Czechy	30	14	higher / wyższy	
		195	15–18	higher / wyższy	better / lepsze
Saw et al. 2004	Singapore / Singapur	1 204	10–12	higher / wyższy	
Saw et al. 2006	Singapore / Singapur	994	7–9	higher / wyższy	

T a b l e 2. **Intelligence quotient (IQ) and school achievements in children with hyperopia**

T a b e l a 2. **Iloraz inteligencji (IQ) i osiągnięcia szkolne u dzieci z nadwzrocznością**

Authors / Autorzy	Country / Kraj	N	Age (years) Wiek (lata)	IQ	School achievements Osiągnięcia szkolne
Nadell, Hirsch 1958	USA	414	14–18	lower / obniżony	
Hirsch 1959	USA	554	6–17	lower / obniżony	
Young 1963	USA	251	5–17	average / przeciętny	worse / gorsze
Grosvenor 1970	New Zealand Nowa Zelandia	707	11–13	lower / obniżony	worse / gorsze
Doležalová, Mottlová 1995	Czech Republic Czechy	30	14	lower / obniżony	
		195	15–18	lower / obniżony	

4. A fourth hypothesis implies that the hyperopic child, maintaining accommodation with difficulty, is certainly at a disadvantage, just as the myopic child, requiring little or no accommodation, will be ideally situated to perform well in this test situation. In taking the test, a premium is placed upon the ability to perceive fine detail efficiently, thus giving the myope an advantage.

Hirsch [11] concluded that the fourth hypothesis, which was supported by his own data, seemed the most probable.

In a later period *Young* [21] rejected the idea that there was a relationship between refractive state and intelligence, but favored the idea of a relationship between reading ability and intelligence. However, *Grosvenor* [10] stated that all four of Hirsch's hypotheses could be working together to swing the balance slightly in favor of the myope.

According to *Karlsson* [13] and *Miller* [14] a pleiotropic relationship between intelligence and myopia has been shown to exist. Large eyes (as measured by axial length) have been shown to lead to myopia, and large brains have been shown to be more intelligent. Therefore, *Karlsson* [13] and *Miller* [14] have hypothesized that the myopia-intelligence relationship could arise because a single genetically controlled mechanism affects both brain size and eye size, possibly through a growth factor affecting both organs.

Cohn et al. [8] adopted two alternative hypotheses: (1) genetically determined myopia leads to a preference for close work and studiousness, which in turn leads to higher performance on IQ tests, and (2) genetically and environmentally conditioned higher IQ leads to a preference for reading and studiousness, which in turn strains the eyes, causing myopia.

Recently, *Saw et al*. [17, 18] concluded that higher IQ may be associated with myopia, independent of books read per week, in schoolchildren. According to them „the association between genetically driven IQ and myopia of hereditary predisposition could be forged because of a pleiotropic relationship between IQ and myopia in which the same causal factor is reflected in both genetic traits. There may be similar genes affecting eye size or growth (associated with myopia) and *neocortical* size (possibly associated with IQ)".

Conclusions

The conducted clinical observations suggest that children with myopia may have a higher IQ. This relationship is most probably determined by genetic and environmental factors.

References

1. *Czepita D.*: Refractive errors (in Polish with English abstract). Lekarz, 2007, 11, 46−49.
2. *Czepita D.*: Myopia – epidemiology, pathogenesis, present and coming possibilities of treatment. Case Rep. Clin. Pract. Rev. 2002, 3, 294−300.
3. *Morgan I.G.*: The biological basis of myopic refractive error. Clin. Exp. Optom. 2003, 86, 276−288.
4. *Morgan I., Rose K.*: How genetic is school myopia? Prog. Ret. Eye Res. 2005, 24, 1−38.
5. *Zadnik K., Mutti D.O.*: Incidence and distribution of refractive anomalies. In: Borish's clinical refraction. Eds. W.J. Benjamin, I.M. Borish. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998, 30−46.
6. *Czepita D., Mojsa A., Ustianowska M., Czepita M., Lachowicz E.*: Prevalence of refractive errors in schoolchildren ranging from 6 to 18 years of age. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007, 53, 1, 53–56.
7. *Benbow C. P.*: Physiological correlates of extreme intellectual precocity. Neuropsychologia, 1986, 24, 719−725.
8. *Cohn S.J., Cohn C.M.G., Jensen A.R.*: Myopia and intelligence: a pleiotropic relationship? Hum. Genet. 1988, 80, 53−58.
9. *Doležalová V., Mottlová D.:* Myopia and intelligence (in Czech with English abstract). Čs. Oftal. 1995, 51, 235−239.
10. *Grosvenor T.*: Refractive state, intelligence test scores, and academic ability. Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom. 1970, 47, 355–361.
11. *Hirsch M.J.*: The relationship between refractive state of the eye and intelligence test scores. Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom. 1959, 36, 12−21.
12. *Karlsson J.L.*: Genetic factors in myopia. Acta Genet. Med. Gemellol. (Roma) 1976, 25, 292−294.
13. *Karlsson J.L.*: Influence of the myopia gene on brain development. Clin. Genet. 1975, 8, 314−318.
14. *Miller E.M.*: On the correlation of myopia and intelligence. Genet. Soc. Gen. Psychol. Monogr. 1992, 118, 363−383.
15. *Nadell M.C.*, *Hirsch M.J.*: The relationship between intelligence and the refractive state in a selected high school sample. Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom. 1958, 35, 321−326.
16. *Rosner M., Belkin M.*: Intelligence, education and myopia in males. Arch. Ophthalmol. 1987, 105, 1508−1511.
17. *Saw S-M., Shankar A., Tan S-B., Taylor H., Tan D.T.H., Stone R.A. et al.*: A cohort study of incident myopia in Singaporean children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006, 47, 1839−1844.
18. *Saw S-M., Tan S-B., Fung D., Chia K-S., Koh D., Tan D. T. H. et al.*: IQ and the association with myopia in children. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45, 2943−2948.
19. *Storfer M.*: Myopia, intelligence, and the expanding human neocortex: behavioral influences and evolutionary implications. Int. J. Neurosci. 1999, 98, 153−276.
20. *Teasdale T.W., Fuchs J., Goldschmidt E.*: Degree of myopia in relation to intelligence and educational level. Lancet, 1988, 332, 1351−1354.
21. *Young F.A.*: Reading, measures of intelligence and refractive errors. Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom. 1963, 40, 257−264.
22. *Young F.A.*: Myopes versus nonmyopes – a comparison. Am. J. Optom. Arch. Am. Acad. Optom. 1955, 32, 180−191.
23. *Goss D.A.*: Development of the ametropias. In: Borish's clinical refraction. Eds. W.J. Benjamin, I.M. Borish. W.B. Saunders, Philadelphia, 1998, 47−76.

Komentarz

Praca pt. „Czy dzieci z krótkowzrocznością są bardziej inteligentne? Przegląd piśmiennictwa" wywołuje sprzeciw; od lat 60. ubiegłego wieku wszystkie prace związane z badaniem inteligencji wymagają szczególnie ostrożnej i właściwej metodologii. Źle prowadzone bowiem badania były źródłem wielu nieporozumień społecznych.

Powyższa praca metodologicznie jest niedoskonała z uwagi na brak definicji inteligencji, opisu rodzaju i metody badania poziomu inteligencji; opiera się na nieaktualnych pracach. W związku z tym może stać się źródłem szkodliwego utrwalenia stereotypów społecznych.

dr n. hum. *Maria J. Siemińska*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 17–21

DAMIAN CZEPITA, ARTUR MOJSA, MARIA ŻEJMO[1]

PREVALENCE OF MYOPIA AND HYPEROPIA AMONG URBAN AND RURAL SCHOOLCHILDREN IN POLAND

CZĘSTOŚĆ WYSTĘPOWANIA KRÓTKOWZROCZNOŚCI I NADWZROCZNOŚCI WŚRÓD UCZNIÓW MIEJSKICH I WIEJSKICH W POLSCE

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Stefania Giedrys-Kalemba*

Streszczenie

Wstęp: Krótkowzroczność i nadwzroczność mają duże znaczenie kliniczne ponieważ mogą prowadzić do obniżenia ostrości wzroku, a nawet do ślepoty. Dlatego też istnieje duże zapotrzebowanie na wszelkie badania kliniczne dotyczące rozwoju oka oraz powstawania wad refrakcji. Pomimo tego do tej pory na świecie nie opublikowano zbyt wielu prac porównujących częstość występowania krótkowzroczności i nadwzroczności wśród uczniów miejskich i wiejskich, natomiast w Polsce nie opublikowano żadnej. Dlatego celem pracy było opisanie częstości występowania krótkowzroczności i nadwzroczności wśród dzieci miejskich i wiejskich w Polsce.

Materiał i metody: Przebadano 2206 uczniów (1155 chłopców i 1051 dziewcząt w wieku 10–14 lat, średni wiek 11,9 lat, SD = 1,4). 614 chłopców w wieku 11,8 lat (SD = 1,4) mieszkało w mieście, a 541 chłopców w wieku 11,9 lat (SD = 1,4) mieszkało na wsi. 586 dziewcząt w wieku 11,8 lat (SD = 1,5) mieszkało w mieście, a 465 dziewcząt w wieku 11,9 lat (SD = 1,4) mieszkało na wsi. Badani uczniowie należeli do rasy kaukaskiej, mieszkali w Szczecinie lub na wsiach w pobliżu Szczecina. Wykonywano skiaskopię po cykloplegii. Wyniki wad refrakcji wyrażono w formie ekwiwalentu sferycznego (SE). Przyjęto, że w krótkowzroczności SE ≤ -0,5 D, a w nadwzroczności SE ≥ +1,5 D. Astygmatyzm wśród uczniów z krótkowzrocznością i nadwzrocznością był mniejszy od 1 DC. Analizę danych przeprowadzono testem χ^2. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki: Zaobserwowano, że krótkowzroczność występuje częściej u dzieci mieszkających w mieście niż na wsi. Krótkowzroczność miało 13,9% uczniów miejskich oraz 7,5% wiejskich ($p < 0,001$) – tabela 1. Poza tym stwierdzono, że nadwzroczność występuje rzadziej u dzieci mieszkających w mieście niż na wsi. Nadwzroczność miało 7,1% uczniów miejskich i 30,8% wiejskich ($p < 0,001$) – tabela 2. Wykazano, że średnia wada refrakcji jest niższa wśród dzieci z miasta niż ze wsi – tabela 3.

Wniosek: Mieszkanie w środowisku miejskim lub wiejskim może wpływać na występowanie krótkowzroczności i nadwzroczności wśród uczniów.

H a s ł a: krótkowzroczność − nadwzroczność − miasto − wieś − uczniowie.

Summary

Introduction: Myopia and hyperopia have a significant clinical meaning as they can be the cause of low visual acuity or even blindness. Therefore, there is a high demand for all clinical investigations regarding the development of the eye and the creation of refractive errors. Nevertheless, not many papers have been published around the world which

compared the prevalence of myopia as well as hyperopia among metropolitan and provincial schoolchildren. Whereas, in Poland there was not a single paper yet published concerning this topic. That is why the aim of this paper is to describe the prevalence of myopia and hyperopia among urban and rural schoolchildren in Poland.

Material and methods: 2206 students were examined 1155 boys and 1051 girls, aged 10−14 years, mean age 11.9 (SD = 1.4). 614 boys in the age of 11.8 years (SD = 1.4) lived in the city, as 541 boys in the age of 11.9 years (SD = 1.4) lived in the countryside. 586 girls in the age of 11.8 years (SD = 1.5) lived in the city, as 465 girls in the age of 11.9 years (SD = 1.4) lived in the countryside. The examined students were Caucasian and lived in Szczecin, Poland or in villages located near Szczecin. The examination included retinoscopy under cycloplegia. The refractive error readings were expressed as spherical equivalent (SE). Myopia was defined as SE of at least -0.5 D, hyperopia as SE of at least +1.5 D. Astigmatism among students with myopia and hyperopia was smaller than 1 DC. Data analysis was performed using χ^2 test. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results: It was observed that myopia occurred more frequently among children living in the city than in the countryside. 13.9% urban and 7.5% rural schoolchildren had myopia ($p < 0.001$) – table 1. Furthermore, it was found that hyperopia is less frequent among children living in the city than in the countryside. 7.1% urban and 30.8% rural students had hyperopia ($p < 0.001$) – table 2. It was determined that the average refractive error is lower among children from the city than the countryside – table 3.

Conclusion: Living in an urban or a rural environment may have an influence on the occurrence of myopia and hyperopia among schoolchildren.

K e y w o r d s: myopia − hyperopia − urban − rural − schoolchildren.

Introduction

Lately, a major increase in the frequency of myopia occurrence has been noted. This refractive error occurs more frequently in East Asia and countries with a high level of technological development. Hence, this can be linked on one side with genetic predispositions as on the other with the influence of the environment [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7].

Among the environmental factors near visual work which is reading, writing, as well as working on the computer play the most important role. It is believed that other environmental factors especially like whether we live in a city or a village play a lesser role in the creation and progress of myopia. That is why not a lot of attention has been focused on them [1, 2, 5, 6, 7].

On the other hand hyperopia prevalent among children is in a lesser degree linked with the influence of the environment. Children are born with physiological hyperopia. With age the optical components in the eyeball change, and hyperopia gradually decreases [1, 3, 4].

Myopia and hyperopia have a significant clinical meaning as they can be the cause of low visual acuity or even blindness. Therefore, there is a high demand for all clinical investigations regarding the development of the eye and the creation of refractive errors [1, 2, 5, 7].

Nevertheless, not many papers have been published around the world which compared the prevalence of myopia as well as hyperopia among metropolitan and provincial schoolchildren [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24]. Whereas, in Poland there was not a single paper yet published concerning this topic.

That is why the aim of this paper is to describe the prevalence of myopia and hyperopia among urban and rural schoolchildren in Poland.

Material and methods

2206 students were examined (1155 boys and 1051 girls, aged 10−14 years, mean age 11.9, SD = 1.4). 614 boys in the age of 11.8 years, SD = 1.4 lived in the city, as 541 boys in the age of 11.9 years, SD = 1.4 lived in the countryside. 586 girls in the age of 11.8 years, SD = 1.5 lived in the city, as 465 girls in the age of 11.9 years, SD = 1.4 lived in the countryside.

The examined children, students of elementary and secondary schools, were examined in the school's consulting rooms. The examined students were Caucasian and lived in Szczecin, Poland or in villages located near Szczecin.

Participation was voluntary and informed consent was obtained from the school principals and parents of all the children. The studies were approved by the Bioethics Committee of the Pomeranian Medical University. The research protocol adhered to the provisions of the Declaration of Helsinki for research involving human subjects.

The examination included retinoscopy under cycloplegia induced with two drops of 1% tropicamide instilled 5 minutes apart to each eye. Thirty minutes after the last drop retinoscopy was performed.

Retinoscopy was performed in a dark room and all schoolchildren were examined by the some doctor (AM). According to *Zadnik et al*. [25] 95% limits of agreement for cycloplegic retinoscopy are $\pm$ 0.95 D.

The refractive error readings were expressed as spherical equivalent (SE) (sphere power plus half negative cylinder power). Myopia was defined as SE of at least -0.5 D, hyperopia as SE of at least +1.5 D. Astigmatism among students with myopia and hyperopia was smaller than 1 DC. Both eyes were examined though data gathered from the right eye were analyzed.

Data analysis was performed using χ^2 test. P values of less than 0.05 were considered statistically significant.

Results

It was observed that myopia occurred more frequently among children living in the city than in the countryside. 13.9% urban and 7.5% rural schoolchildren had myopia ($p < 0.001$) – table 1.

Furthermore, it was found that hyperopia is less frequent among children living in the city than in the countryside. 7.1% urban and 30.8% rural students had hyperopia ($p < 0.001$) – table 2.

It was determined that the average refractive error is lower among children from the city than the countryside – table 3.

Discussion

Although the environmental conditions have a big influence on the creation and progress of myopia until now only a few works have came out in which a comparison in the prevalence of myopia as well as hyperopia in the countryside and in the city has been done [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

The first studies concerning this matter have been carried out in 1963–1983 in India. It was than found that myopia occurs more frequently among the urban population and people with higher education and higher income [17].

T a b l e 1. **Prevalence of myopia (SE < -0.5 D) among urban and rural schoolchildren in Poland**
T a b e l a 1. **Częstość występowania krótkowzroczności (SE < -0,5 D) wśród uczniów miejskich i wiejskich w Polsce**

Age (years) Wiek (lata)	Urban children / Dzieci miejskie			Rural children / Dzieci wiejskie			Urban – Rural children Dzieci miejskie – wiejskie	
	examined group badana grupa	with myopia z krótkowzrocznością		examined group badana grupa	with myopia z krótkowzrocznością		difference różnica	p
	N	N	%	N	N	%	%	
10	314	37	11.8	222	14	6.3	5.5	< 0.05
11	241	27	11.2	197	10	5.1	6.1	< 0.05
12	203	26	12.8	216	21	9.7	3.1	> 0.05
13	235	35	14.9	220	20	9.1	5.8	> 0.05
14	207	42	20.3	151	10	6.6	13.7	< 0.001
Total Razem	1200	167	13.9	1006	75	7.5	6.4	< 0.001

T a b l e 2. **Prevalence of hyperopia (SE > +1.5 D) among urban and rural schoolchildren in Poland**
T a b e l a 2. **Częstość występowania nadwzroczności (SE > +1,5 D) wśród uczniów miejskich i wiejskich w Polsce**

Age (years) Wiek (lata)	Urban children / Dzieci miejskie			Rural children / Dzieci wiejskie			Urban – Rural children Dzieci miejskie – wiejskie	
	examined group badana grupa	with hyperopia z nadwzrocznością		examined group badana grupa	with hyperopia z nadwzrocznością		difference różnica	p
	N	N	%	N	N	%	%	
10	314	26	8.3	222	74	33.3	-25.0	< 0.001
11	241	10	4.1	197	56	28.4	-24.3	< 0.001
12	203	20	9.9	216	58	26.9	-17.0	< 0.001
13	235	18	7.7	220	67	30.5	-22.8	< 0.001
14	207	11	5.3	151	55	36.4	-31.1	< 0.001
Total Razem	1200	85	7.1	1006	310	30.8	-23.7	< 0.001

T a b l e 3. **Average refractive error among urban and rural schoolchildren in Poland**
T a b e l a 3. **Średnia wada refrakcji wśród uczniów miejskich i wiejskich w Polsce**

Age (years) Wiek (lata)	Urban children / Dzieci miejskie			Rural children / Dzieci wiejskie			Urban – Rural children Dzieci miejskie – wiejskie
	examined group badana grupa N	mean średnia	SD	examined group badana grupa N	mean średnia	SD	mean / średnia
10	314	0.3	0.8	222	0.9	1.4	-0.6
11	241	0.1	0.7	197	1.0	1.0	-0.9
12	203	0.2	0.8	216	0.9	1.1	-0.7
13	235	0.1	1.5	220	0.9	1.0	-0.8
14	207	0.1	0.8	151	1.0	1.2	-0.9
Total Razem	1200	0.2	1.0	1006	1.0	1.1	-0.8

T a b l e 4. **Prevalence of myopia (SE < -0.5 D) and hyperopia (SE > + 2.0 D) among schoolchildren of different countries**

T a b e l a 4. **Częstość występowania krótkowzroczności (SE < -0,5 D) i nadwzroczności (SE > + 2,0 D) wśród uczniów różnych krajów**

Authors Autorzy	Country Kraj	Area / Środowisko	Age (years) Wiek (lata)	Myopia (%) Krótkowzroczność (%)	Hyperopia (%) Nadwzroczność (%)
Maul et al. 2000	Chile Chile	Urban / Miejskie	5−15	6.8	16.3
Pokharel et al. 2000	Nepal Nepal	Rural / Wiejskie	5−15	1.2	1.4
Zhao et al. 2000	China Chiny	Rural / Wiejskie	5−15	16.2	3.5
Dandona et al. 2002	India Indie	Rural / Wiejskie	7−15	4.1	0.8
Murthy et al. 2002	India Indie	Urban / Miejskie	5−15	7.4	7.7
Naidoo et al. 2003	South Africa RPA	Semirural/urban Podmiejskie/miejskie	5−15	2.9	1.8
He et al. 2004	China Chiny	Urban / Miejskie	5−15	35.1	0.8
Goh et al. 2005	Malaysia Malezja	Urban / Miejskie	7−15	19.3	1.3

In 1970 *Said et al.* [21] described the prevalence and causes of blindness in urban and rural areas of Egypt. In all they had examined 10 984 people from and around Alexandria. They have proven that myopia occurs more frequently in the city than the countryside and is the third ranking cause of blindness among urban residents.

Extensive epidemiological studies on the prevalence of myopia were carried out in the years 1983−2000 in Taiwan. All together 45 359 students have been examined and it was observed that myopia occurs more frequently in metropolitan than in provincial schools located in Taiwan. This correlation was justified by a lot of near-work activity among students of city schools [8, 13, 14].

In 1999−2001 results of several studies done in rural and urban areas of China, Nepal and the Sultanate of Oman have been published. In those studies it was also found that myopia occurs more frequently among students from the city rather than from the countryside and is associated with intensive near-work as well as having a father with higher levels of education [10, 15, 22].

Recently, a series of population-based surveys of refractive errors and visual impairment among schoolchildren (*Refractive Error Study in Children* – RESC) were conducted in several different countries, all using the same protocol [26]. The results of these studies show that myopia has a higher prevalence among urban students than in rural schoolchildren. However, the occurrence of hyperopia among metropolitan students is lower than in provincial schoolchildren [9, 11, 12, 16, 18, 19, 20, 24] – table 4.

Only in studies carried out in Australia *Wensor et al.* [23] have shown that there was no significant difference in myopia rates between urban and rural populations. Although, this was probably because the authors examined subjects in the ages of 40−98 years old but not school age children. However, a more frequent occurrence of myopia was observed among people with higher education, clerks, professionals, people born in southeast Asia, and people with high degrees of nuclear opacity.

On the whole the majority of authors come to similar conclusions and state that myopia occurs more frequently in metropolitan schools than in provincial. It is assumed that this is caused by more intensive near-work among urban than rural schoolchildren [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

This dependency was also observed in the carried out work. Perhaps it might have been caused by the increased intensiveness of visual work among students living in the city. Additionally it was found that the average refractive error is lower among urban than rural schoolchildren. As this might be linked with the functioning of genetic factors rather than environmental.

Conclusion

Living in an urban or a rural environment may have an influence on the occurrence of myopia and hyperopia among schoolchildren.

Acknowledgments

We would like to thank A. Pechmann for assistance during data collection.

References

1. *Czepita D.*: Refractive errors (in Polish with English abstract). Lekarz, 2007, 11, 46−49.
2. *Czepita D.*: Myopia − epidemiology, pathogenesis, present and coming possibilities of treatment. Case Rep. Clin. Pract. Rev. 2002, 3, 294−300.

3. *Czepita D., Mojsa A., Ustianowska M., Czepita M., Lachowicz E.*: Prevalence of refractive errors in schoolchildren ranging from 6 to 18 years of age. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007, 53, 1, 53−56.
4. *Czepita D., Żejmo M., Mojsa A.*: Prevalence of myopia and hyperopia in a population of Polish schoolchildren. Ophthalmic Physiol. Opt. 2007, 27, 60−65.
5. *Lam C., Edwards M.*: Myopia − prevalence and risk factors. Optician, 1999, 217, 28−31.
6. *Morgan I.G.*: The biological basis of myopic refractive error. Clin. Exp. Optom. 2003, 86, 276−288.
7. *Morgan I., Rose K.*: How genetic is school myopia? Prog. Retin. Eye Res. 2005, 24, 1−38.
8. *Chen C.J., Lin L.L.K., Hung P.T.*: Nation-wide survey of myopia in Taiwan: a preliminary report. In: Proceedings of the Third International Conference on Myopia. Rome 1986. Ed. J. Weintraub. Myopia International Research Foundation, Inc., New York 1987, 99−112.
9. *Dandona R., Dandona L., Srinivas M., Sahare P., Narsaiah S., Muñoz S.R. et al.*: Refractive error in children in a rural population in India. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, 43, 615−622.
10. *Garner L.F., Owens H., Kinnear R.F., Frith M.J.*: Prevalence of myopia in Sherpa and Tibetan children in Nepal. Optom. Vis. Sci. 1999, 76, 282−285.
11. *Goh P.P., Abqariyah Y., Pokharel G.P., Ellwein L.B.*: Refractive error and visual impairment in school-age children in Gombak District, Malaysia. Ophthalmology, 2005, 112, 678−685.
12. *He M., Zeng J., Liu Y., Xu J., Pokharel G.P., Ellwein L.B.*: Refractive error and visual impairment in urban children in southern China. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2004, 45, 793−799.
13. *Lin L.L.K., Chen C.J., Hung P.T., Ko L.S.*: Nation-wide survey of myopia among schoolchildren in Taiwan, 1986. Acta Ophthalmol. 1988, Suppl. 185, 29−33.
14. *Lin L.L.K., Shih Y.F., Hsiao C.K., Chen C.J.*: Prevalence of myopia in Taiwanese schoolchildrem: 1983 to 2000. Ann. Acad. Med. Singapore, 2004, 33, 27−33.
15. *Lithander J.*: Prevalence of myopia in school children in the Sultanate of Oman: A nation-wide study of 6292 randomly selected children. Acta Ophthalmol. Scand. 1999, 77, 306−309.
16. *Maul E., Barroso S., Munoz S.R., Sperduto R.D., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from La Florida, Chile. Am. J. Ophthalmol. 2000, 129, 445−454.
17. *Mohan M., Pakrasi S., Zutshi R.*: Myopia in India. Acta Ophthalmol. 1988, Suppl. 185, 19−23.
18. *Murthy G.V.S., Gupta S.K., Ellwein L.B., Muñoz S.R., Pokharel G.P., Sanga L. et al.*: Refractive error in children in an urban population in New Delhi. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2002, 43, 623−631.
19. *Naidoo K.S., Raghunandan A., Mashige K.P., Govender P., Holden B.A., Pokharel G.P. et al.*: Refractive error and visual impairment in African children in South Africa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003, 44, 3764−3770.
20. *Pokharel G.P., Negrel A.D., Munoz S.R., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from mechi Zone, Nepal. Am. J. Ophthalmol. 2000, 129, 436−444.
21. *Said M.E., Goldstein H., Korra A., El-Kashlan K.*: Prevalence and causes of blindness in urban and rural areas of Egypt. Publ. Health Rep. 1970, 85, 587−599.
22. *Saw S.M., Hong R.Z., Zhang M.Z., Fu Z.F., Ye M., Tan D. et al.*: Near-work activity and myopia in rural and urban school children in China. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus, 2001, 38, 149−155.
23. *Wensor M., McCarthy C.A., Taylor H.R.*: Prevalence and risk factors of myopia in Victoria, Australia. Arch. Ophthalmol. 1999, 117, 658−663.
24. *Zhao J., Pan X., Sui R., Munoz S.R., Sperduto R.D., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: results from Shunyi District, China. Am. J. Ophthalmol. 2000, 129, 427−435.
25. *Zadnik K., Mutti D.O., Adams A.J.*: The repeatability of measurement of the ocular components. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1992, 33, 2325−2333.
26. *Negrel A.D., Maul E., Pokharel G.P., Zhao J., Ellwein L.B.*: Refractive error study in children: sampling and measurement methods for a multi-country survey. Am. J. Ophthalmol. 2000, 129, 421−426.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 22–27

WOJCIECH LUBIŃSKI, WOJCIECH GOSŁAWSKI, KATARZYNA MOZOLEWSKA-PIOTROWSKA, ZBIGNIEW SZYCH[1], DANUTA KARCZEWICZ

OCENA FUNKCJI WZROKU U PACJENTÓW Z WYSIĘKOWĄ POSTACIĄ ZWYRODNIENIA PLAMKI ZWIĄZANEGO Z WIEKIEM LECZONYCH DOSZKLISTKOWYM PODANIEM ACETONIDU TRIAMCINOLONU

EVALUATION OF VISUAL FUNCTION AMONG PATIENTS WITH EXUDATIVE AMD TREATED WITH AN INTRAVITREAL INJECTION OF TRIAMCINOLONE ACETONIDE

Katedra i Klinika Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Danuta Karczewicz*

[1] Zakład Informatyki i Biocybernetyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: dr inż. *Jerzy Pastusiak*

Summary

Aim: The aim of our study was to evaluate the visual acuity, visual field, retinal bioelectrical function and fluorescein angiography (FA) results of patients with exudative AMD treated with an intravitreal injection of triamcinolone acetonide (IVTA).

Material and methods: Visual acuity (Snellen chart), Humphrey automatic static perimetry (HASP) 30-2 W-W, mfERG were performed before, one month and three months after a single intravitreal injection of about 20 mg triamcinolone acetonide in 17 eyes of 17 patients (that did not meet the criteria for PDT). Fluorescein angiography was evaluated before and 3 months after treatment.

Results: There was no significant improvement in visual acuity after a month and three months after treatment when comparing to the initial examination. Although a slight improvement of 1–2 lines on Snellen chart was noted in individual cases. No significant changes were observed in static perimetry results after 3 months follow-up. In mfERG, there was a significant decrease in both, response density and P1 wave amplitude in fifth peripheral ring. In the rest of the rings, in comparison to the initial examination significant changes were not observed. In 76% of the analyzed eyes stabilization of CNV activity was noted in FA. In majority of eyes, the active CNV diameter did not change or was reduced and transformed into a scar.

Conclusions: Three months after an intravitreal injection of triamcinolone acetonide, no significant improvement of visual functions was noted in the observed group of patients with exudative AMD. A decrease of leakage in FA and a lack of a significant decrease in visual function may lead to a conclusion that IVTA treatment may slow down the natural course of the disease.

K e y w o r d s: exudative AMD – visual function – triamcinolone acetonide treatment.

Streszczenie

Cel: Celem pracy była ocena ostrości wzroku, pola widzenia, funkcji bioelektrycznej siatkówki oraz obrazu angiografii fluoresceinowej (AF) u pacjentów z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem (AMD) leczonych doszklistkowym podaniem acetonidu triamcinolonu.

Materiał i metody: W 17 oczach pochodzących od 17 pacjentów z wysiękowym AMD niespełniającym kryteriów kwalifikujących do terapii fotodynamicznej (PDT) przed podaniem doszklistkowego 20 mg acetonidu triamcinolonu oraz 1 i 3 miesiące po jego podaniu oceniano: najlepiej skorygowaną ostrość wzroku do dali (tablice Snellena), czułość

siatkówki (PS) PS-30-2 W-W oraz funkcję systemu czopkowego (wieloogniskowy elektroretinogram – mfERG). Angiografię fluoresceinową wykonano przed leczeniem i 3 miesiące po jego zakończeniu.

Wyniki: Zarówno 1, jak i 3 miesiące po leczeniu nie uzyskano istotnej poprawy ostrości wzroku w porównaniu do badania wyjściowego. W pojedynczych oczach zaobserwowano poprawę ostrości wzroku o 1–2 rzędy. Także w PS nie stwierdzono istotnych różnic po leczeniu. W mfERG po 3 miesiącach stwierdzono istotne obniżenie gęstości oraz obniżenie amplitudy fali P1 w 5. pierścieniu obwodowym. W pozostałych pierścieniach nie stwierdzono istotnych zmian w porównaniu z badaniem wyjściowym. W AF uzyskano stabilizację całkowitej średnicy zmiany w ok. 76% badanych oczu. W większości badanych oczu średnica czynnej neowaskularyzacji naczyniówki (CNV) nie zmieniła się lub przechodząc w bliznę, uległa ograniczeniu.

Wnioski: W obserwowanej grupie pacjentów z wysiękową postacią AMD nie stwierdzono istotnej poprawy funkcji wzroku w ciągu 3 miesięcy po doszklistkowym podaniu acetonidu triamcinolonu. Zmniejszenie przecieków stwierdzone w AF oraz brak znaczącego pogorszenia funkcji wzroku sugerują, że zastosowane leczenie może spowolnić naturalny przebieg choroby.

H a s ł a: wysiękowa AMD – funkcja wzroku – leczenie acetonidem triamcinolonu.

Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age related macular degeneration* – AMD) jest najczęstszą, nieodwracalną przyczyną ciężkiego upośledzenia widzenia u osób po 65. r.ż. w krajach rozwiniętych [1]. Nie jest znane skuteczne leczenie postaci suchej, natomiast stosowane są różne metody spowolnienia naturalnego przebiegu postaci wysiękowej – neowaskularnej, takie jak: terapia fotodynamiczna (*photodynamic therapy* – PDT), termiczna fotokoagulacja laserowa, termoterapia przezźreniczna oraz stosowanie związków o działaniu antyangiogennym (pegaptanib sodu – Macugen, bevacizumab – Avastin, ranibizumab – Lucentis, octan anekortawu – Retaane, acetonid triamcinolonu – Kenalog) [2].

Celem pracy była ocena ostrości wzroku, pola widzenia, funkcji bioelektrycznej siatkówki oraz obrazu angiografii fluoresceinowej u pacjentów z wysiękową postacią AMD leczonych doszklistkowym podaniem acetonidu triamcinolonu – leku o znanym działaniu antyangiogennym, przeciwobrzękowym i przeciwzapalnym [3].

Materiał i metody

Grupę badaną stanowiło 17 oczu u 17 pacjentów (średni wiek 73,5 ± 8,2 lat), w tym 11 kobiet i 6 mężczyzn. Wysiękowe AMD z poddołkową błoną neowaskularyzacyjną (*choroidal neovascularization* – CNV) dominująco klasyczną stwierdzono w 2 oczach, minimalnie klasyczną w 4 i ukrytą w 11. Kryteriami włączenia do badań były: CNV niespełniająca warunków do przeprowadzenia leczenia metodą fotodynamiczną, najlepiej skorygowana ostrość wzroku ≥ 0,1, przewaga komponenty obrzękowej nad włóknieniem, wylewy podsiatkówkowe nieprzekraczające jednej średnicy tarczy nerwu wzrokowego. Pacjenci otrzymywali doszklistkowo 20 mg Kenalogu w 0,2 mL roztworu Ringera, w odległości 4 mm od rąbka rogówki w kwadrancie dolno-skroniowym, zgodnie z metodyką opisaną przez *Jonasa i wsp.* [3, 4] oraz *Spandau i wsp.* [5]. Angiografię fluoresceinową (AF) wykonywano i analizowano przed i 3 miesiące po iniekcji Kenalogu. Przed zaaplikowaniem leku oraz 1 i 3 miesiące po jego podaniu oceniano: najlepiej skorygowaną ostrość wzroku do dali (tablice Snellena), czułość siatkówki w dB {PS 30-2 W-W – średni ubytek (*mean deviation* – MD), wzorcowe odchylenie standardowe (*pattern standard deviation* – PSD), czułość dołka (*foveal threshold*)} oraz wyniki elektroretinogramu wieloogniskowego {mfERG – obszar 60 centralnych stopni kątowych, kernel I rzędu, gęstość odpowiedzi (nV/stopień^2), uśredniona amplituda (μV) i latencja fali P1 (ms) z 6 koncentrycznych pierścieni}. Badanie mfERG przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Klinicznej Elektrofizjologii Widzenia (ISCEV) [6].

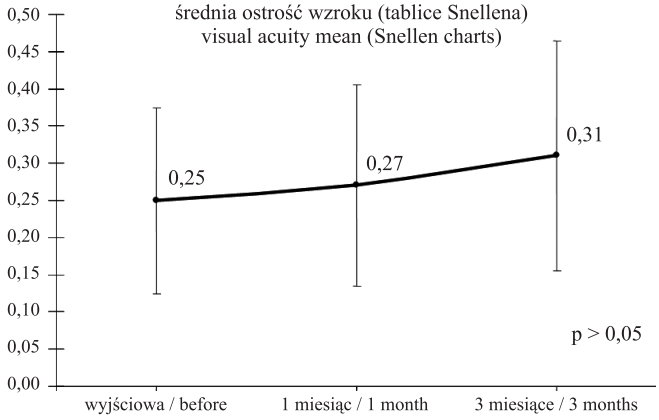
Do obliczeń statystycznych zastosowano test t dla prób zależnych, dla parametrów badania mfERG zgodnych z rozkładem normalnym lub test kolejności par Wilcoxona, gdy analizowane parametry miały rozkład niezgodny z rozkładem normalnym, przyjmując poziom istotności $p < 0,05$.

Wyniki

W AF po 3 miesiącach od podania acetonidu triamcinolonu całkowita średnica zmiany była stabilna w 76,4% (13/17) badanych oczu, uległa powiększeniu w 23,6% (4/17) badanych oczu. Obszar aktywnej CNV najczęściej był stabilny w 41,2% (7/17 oczu), mniejszy w 23,6% (4/17 oczu), większy w 17,6% (3/17 oczu). Trzy miesiące po iniekcji Kenalogu brak aktywnej CNV stwierdzono w 17,6% (3/17 oczu). Średnia, najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali 1 i 3 miesiące po iniekcji leku uległa nieznacznej poprawie, lecz różnica nie była statystycznie istotna ($p > 0,05$) – rycina 1.

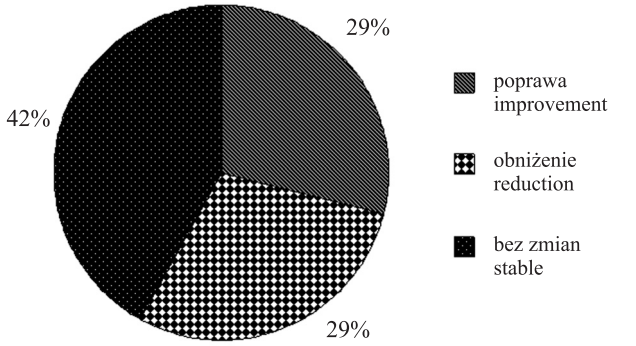
Najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali po 3 miesiącach była stabilna w 42% badanych oczu, a uległa poprawie lub pogorszeniu (zmiana o minimum 2 rzędy z tablic Snellena) kolejno w 29% oczu (ryc. 2).

W odczuciach subiektywnych pacjentów, poprawa i stabilizacja ostrości wzroku występowały w podobnym procencie badanych oczu. W badaniu perymetrii statycznej, 3 miesiące po iniekcji Kenalogu parametry MD i PSD nie uległy istotnym zmianom ($p > 0,05$) – rycina 3, 4.



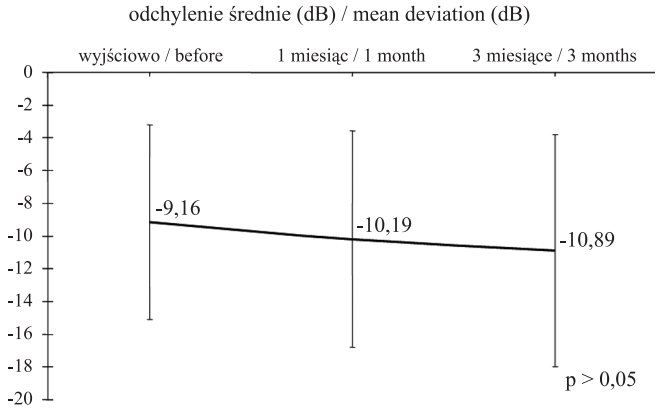
Ryc. 1. Średnia, najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali wyjściowa oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 1. Mean of the best corrected distance visual acuity before, 1 and 3 months after treatment



Ryc. 2. Zmiana najlepiej skorygowanej ostrości wzroku do dali (minimum 2 rzędy na tablicy Snellena) po 3 miesiącach od podania leku

Fig. 2. Changing of the best corrected distance visual acuity (minimum 2 rows in Snellen table) 3 months after treatment



Ryc. 3. PS 30-2 W-W – średnie wartości odchylenia średniego (dB) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

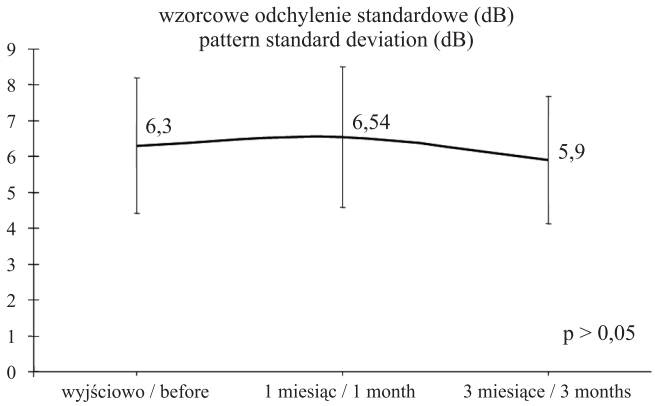
Fig. 3. HASP 30-2 W-W – mean values of mean deviation (dB) before, 1 and 3 months after treatment

Jedynie średnia czułość dołka uległa znamiennej poprawie ($p < 0,02$) miesiąc po podaniu leku. Niestety 2 miesiące później stwierdzono jej ponowne pogorszenie (ryc. 5).

W badaniu mfERG 3 miesiące po podaniu leku znamiennie statystyczną redukcję gęstości odpowiedzi ($p < 0,04$), jak również redukcję amplitudy fali P1 ($p < 0,05$) zarejestrowano w 5. pierścieniu. W pozostałych pierścieniach gęstość odpowiedzi i amplituda fali P1 nie uległy istotnym zmianom (ryc. 6, 7).

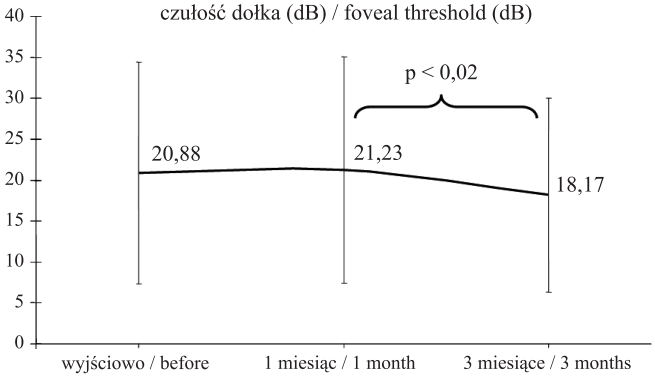
Latencja fali P1 nie uległa istotnym zmianom w całym analizowanym obszarze (ryc. 8).

Tylko w pojedynczych oczach można było zaobserwować 3 miesiące po podaniu acetonidu triamcinolonu poprawę funkcji systemu czopkowego w badaniu mfERG (ryc. 9), co



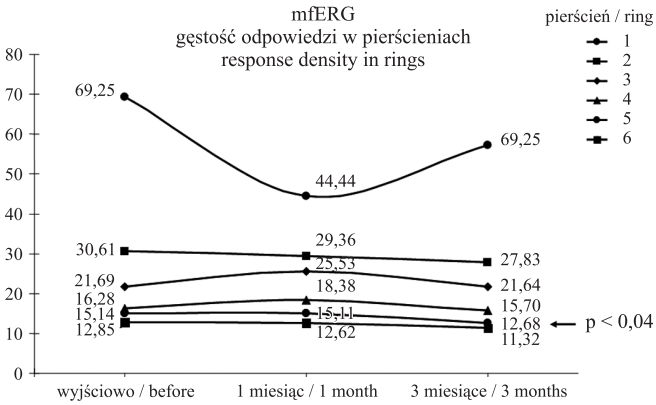
Ryc. 4. PS 30-2 W-W – średnie wartości wzorcowego odchylenia standardowego (dB) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 4. HASP 30-2 W-W – mean values of pattern standard deviation (dB) before, 1 and 3 months after treatment



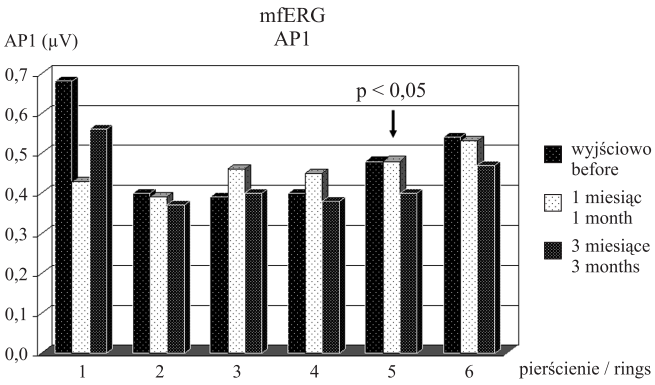
Ryc. 5. PS 30-2 W-W – średnie wartości czułości dołka (dB) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 5. HASP 30-2 W-W – mean values of foveal treshold (dB) before, 1 and 3 months after treatment



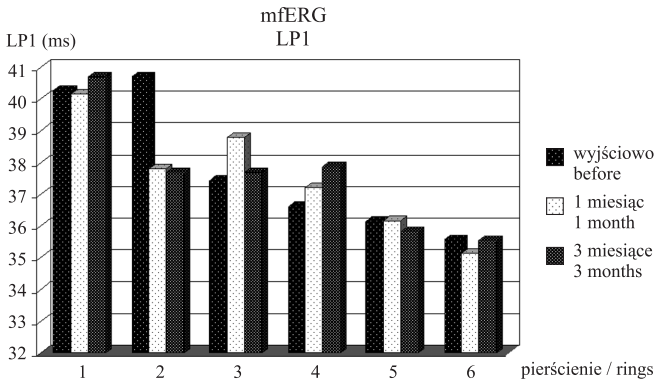
Ryc. 6. mfERG – średnie wartości gęstości odpowiedzi w koncentrycznych pierścieniach (nV/stopień^2) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 6. mfERG – mean values of response density in concentric rings (nV/deg^2) before, 1 and 3 months after treatment



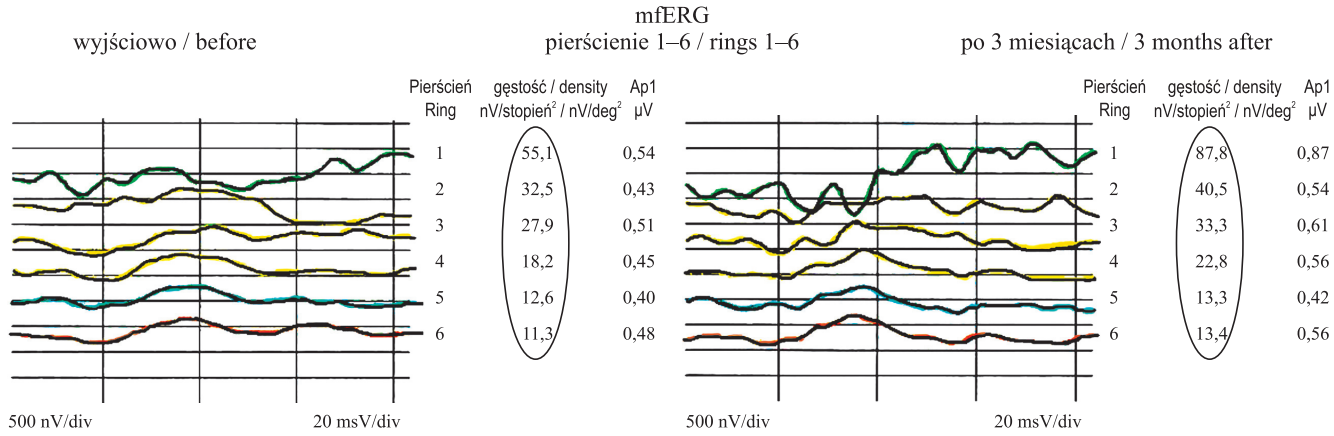
Ryc. 7. mfERG – średnie wartości amplitudy fali P1 (μV) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 7. mfERG – mean values of P1 amplitude (μV) before, 1 and 3 months after treatment



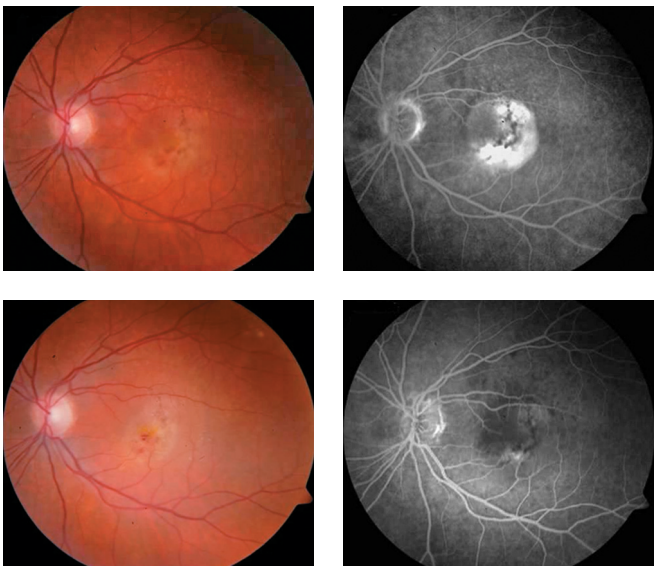
Ryc. 8. mfERG – średnie wartości latencji fali P1 (ms) wyjściowe oraz 1 i 3 miesiące po podaniu leku

Fig. 8. mfERG – mean values of P1 latency (ms) before, 1 and 3 months after treatment



Ryc. 9. mfERG – poprawa funkcji systemu czopkowego w oku lewym (OL) 83-letniej pacjentki z AMD po 3 miesiącach od podania leku

Fig. 9. mfERG – improvement of the cones system function in the left eye of 83 years old female with AMD 3 months after treatment



Ryc. 10. Zmniejszenie obrzęku plamki korelujące z istotnym zmniejszeniem przecieku fluoresceiny w badaniu angiograficznym w oku lewym (OL) 83-letniej pacjentki z AMD 3 miesiące po podaniu leku (poniżej) w porównaniu ze stanem wyjściowym (powyżej)

Fig. 10. Decrease of the macular edema correlating with decrease of leakage in FA in the left eye of 83 years old female with AMD 3 months after treatment (below) in comparison to initial fundus examination results (above)

korelowało z istotnym zmniejszeniem przecieku fluoresceiny w badaniu angiograficznym (ryc. 10).

W badanej grupie pacjentów nie stwierdzono poważnych powikłań po podaniu doszklistkowym leku. Jedynym powikłaniem był wzrost ciśnienia śródgałkowego (> 21 mmHg), który występował w pierwszym miesiącu po iniekcji leku u ok. 23% badanych oczu.

Omówienie wyników i wnioski

Wysiękowa postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem jest chorobą, w której występują nowotwórstwo naczyniowe i obrzęk siatkówki, współistniejące z komponentą zapalną. Liczne badania kliniczne i eksperymentalne wykazały, że acetonid triamcinolonu ze względu na antyangiogenne i przeciwobrzękowe działanie może być przydatny w leczeniu wysiękowej AMD w postaci iniekcji doszklistkowych w dawkach 4 mg (najczęściej stosowana dawka) i ok. 20 mg [3, 7, 8, 9, 10, 11]. Tego poglądu nie podzielają wszyscy autorzy. *Gillies i wsp.* [12] w czasie 12-miesięcznej obserwacji udowodnili brak istotnego wpływu na przebieg wysiękowej AMD po leczeniu doszlistkowym acetonidem

triamcinolonu w dawce 4 mg. Wyniki niektórych autorów [3, 13] wskazują, że w leczeniu wysiękowej AMD najkorzystniejsza jest kombinacja leczenia metodą fotodynamiczną wraz z doszklistkowym podaniem acetonidu triamcinolonu ze względu na lepsze wyniki funkcjonalne w porównaniu do leczenia tylko metodą fotodynamiczną. Obecnie ta metoda leczenia, jak również doszklistkowe podawanie acetonidu triamcinolonu w monoterapii nie są rekomendowane przez europejskich ekspertów ze względu na brak potwierdzonej skuteczności leczenia na dużych randomizowanych grupach pacjentów [14]. Konieczne wydaje się przeprowadzanie dalszych prac w celu określenia skuteczności stosowania leku w wysiękowej postaci AMD.

W pracy własnej zdecydowano się na zastosowanie acetonidu triamcinolonu jako monoterapii z dwóch powodów. Pierwszy to próba sprawdzenia czy Kenalog może być przydatny w leczeniu pacjentów z wysiękową AMD niekwalifikujących się do leczenia terapią fotodynamiczną; drugi, ekonomiczny, acetonid triamcinolonu jest wielokrotnie tańszy od innych dostępnych na rynku leków o działaniu antyangiogennym i przeciwobrzękowym. W analizie wyników uwzględniono nie tylko często stosowane parametry oceny, jak ostrość wzroku, wynik AF, lecz również analizowano funkcję systemu czopkowego siatkówki za pomocą elektroretinogramu wieloogniskowego – badania w znacznym stopniu obiektywnego, wykorzystywanego w ocenie różnych metod leczenia chorób plamki, w tym także AMD [15, 16]. Czas analizy trwał 3 miesiące – okres, w którym najczęściej opisywano w literaturze przeciwzapalne i przeciwobrzękowe działanie acetonidu triamcinolonu na siatkówkę w regionie plamki [3]. Zastosowano doszklistkowo dawkę 20 mg Kenalogu, ponieważ efekt terapeutyczny acetonidu triamcinolonu w dawce mniejszej (ok. 4 mg leku w leczeniu wysiękowej AMD) był kwestionowany [12]. Trzy miesiące po doszklistkowym podaniu leku w AF w 76% badanych oczu uzyskano stabilizację wielkości zmiany. Brak aktywnej czynnej neowaskularyzacji (CNV), mniejszy lub stabilny obszar aktywnej CNV zaobserwowano w 82,4% badanych oczu. Jeden i 3 miesiące po podaniu leku średnia ostrość wzroku uległa nieznacznej poprawie, lecz różnica ta nie wykazywała znamienności statystycznej ($p > 0,05$). Wynik jest gorszy od uzyskanego przez *Jonasa i wsp.* [8], którzy w analogicznym okresie obserwacji otrzymali znamiennie statystyczną poprawę ostrości wzroku. Analizując każdego pacjenta oddzielnie zaobserwowano stabilizację lub poprawę ostrości wzroku w 71% badanych oczu, podobnie jak w pracy *Jonasa i wsp.* (84%) [8], pogorszenie występowało częściej (29% wobec 15,5%). Poprawa i stabilizacja ostrości wzroku była bardzo często zgodna z subiektywnymi obserwacjami pacjentów. Analizując parametry perymetrii statycznej (PSD, MD) przed, 1 i 3 miesiące po podaniu leku nie stwierdzono istotnego pogorszenia ($p > 0,05$) w przeciwieństwie do czułości dołka, która uległa znamiennej redukcji ($p < 0,02$). Wyniki badania mfERG, w którym analizowano gęstość odpowiedzi z 6 koncentrycznych pierścieni, amplitudę i latencję fali P1 również nie wykazały istotnej poprawy funkcji siatkówki w regionie plamki, a w 5. pierścieniu zaobserwowano nawet pogorszenie funkcji siatkówki (redukcja gęstości odpowiedzi oraz redukcja amplitudy fali P1 – $p < 0,05$). Otrzymany wynik dobitnie wskazywał na brak istotnego wpływu leczenia acetonidem triamcinolonu na poprawę funkcji systemu czopkowego w regionie plamki, ale jednocześnie ujawnił stabilizację funkcji siatkówki w tym regionie. Tylko w pojedynczych oczach można było zarejestrować poprawę funkcji siatkówki po podaniu leku w badaniu mfERG (ryc. 9). Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że podanie doszklistkowe acetonidu triamcinolonu w dawce 20 mg, w okresie 3 miesięcy po iniekcji, wpływa raczej na czasową stabilizację stanu wyjściowego niż jego poprawę (ryc. 10). Uzyskane w pracy własnej wyniki są zgodne z podawanymi przez innych autorów [3, 7, 9]. Wyniki badań z powtórnym podaniem leku u pacjentów z poprawą ostrości wzroku po pierwszej iniekcji wykazały ponowną czasową stabilizację ostrości wzroku, a następnie pogorszenie. Tak więc lek ten może spowodować jedynie spowolnienie procesu chorobowego, nie wpływa jednak na permanentne jego zahamowanie. Jedynym powikłaniem po iniekcji doszklistkowej był indukowany przez sterydy wzrost ciśnienia śródgałkowego w 23% leczonych oczu, który stabilizował się po leczeniu zachowawczym. Częstość tego powikłania była niższa niż w pracy *Jonasa i wsp.* (50%) [8]. W analizowanym okresie obserwacji nie stwierdzono progresji zaćmy, odwarstwienia siatkówki, zapalenia wewnątrzgałkowego oraz proliferacyjnej witreoretinopatii – powikłań opisywanych przez innych autorów [3].

Na podstawie danych z literatury i obserwacji własnych, wskazujących głównie na czasowe spowolnienie procesu chorobowego po doszklistkowym podaniu Kenalogu, nasuwa się pytanie czy istnieje celowość jego stosowania w wysiękowej postaci AMD, zwłaszcza gdy dostępne są inne leki nowej generacji z grupy anty-VEGF, jak pegaptanib sodu, bevacizumab i ranibizumab. Według opinii autorów niniejszej publikacji tak, ponieważ skuteczność wyżej wymienionych leków w długotrwałych obserwacjach jeszcze nie jest udowodniona, a są to leki nieporównywalnie droższe. Z punktu widzenia dostępności leku dla przeciętnego pacjenta uważa się, że Kenalog w wybranych przypadkach powinien nadal być stosowany w leczeniu wysiękowej postaci AMD.

Piśmiennictwo

1. *Vingelring J.R., Dielemans I., Hofman A.*: The prevalence of age – related maculopathy in the Rotterdam study. Ophthalmology, 1995, 102, 205–210.
2. *Nowak J.Z., Bienias W.*: Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (AMD) – etiopatogeneza i strategie terapeutyczne. Postępy Hig. Med. Dosw. 2007, 61, 83–94.
3. *Jonas J.B.*: Intravitreal triamcinolone acetonide for treatment of intraocular oedematous and neovascular diseases. Acta Ophthalmol. Scand. 2005, 83, 645–663.

4. *Jonas J.B., Kreissig I., Degenring R.F.*: Endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. Arch. Ophthalmol 2003, 121, 1663–1664.
5. *Spandau U.H.M., Derse M., Schmitz-Valckenberg P., Papoulis C., Sagstetter BU., Stiefvater K.H. et al.*: Measurement of triamcinolone acetonide concentration after filtering of solvent agent. Am. J. Ophthalmol. 2005, 139, 712–713.
6. *Marmor M.F., Hood D.C., Keating D., Kondo M., Seeliger M.W., Miyake Y. et al.*: Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). Doc. Ophthalmol. 2003, 106, 105–115.
7. *Jonas J.B., Akkoyun I., Budde W.M., Kreissig I., Dgenring R.F.*: Intravitreal reinjection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. Arch. Ophthalmol. 2004, 122, 218–222.
8. *Jonas J.B., Kreissig I., Hugger P., Sauder G., Panda-Jonas S., Degenring R.*: Intravitreal triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2003, 87, 462–468.
9. *Jonas J.B., Spandau U.H., Kampetter B.A., Vossmerbaeumer U., Harder B.*: Repeated intravitreal injection of triamcinolone for exudative age-related macular degeneration. Ophthalmic Res. 2006, 38, 324–328.
10. *Challa J.K., Gillies M.C., Penfold P.L., Gyory J.F., Hunyor A.B., Billson F.A.*: Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 months follow up. Aust. NZJ Ophthalmol. 1998, 26, 277–281.
11. *Danis R.P., Ciulla T.A., Pratt L.M., Anliker W.*: Intravitreal triamcinolone acetonide in exudative age-related macular degeneration. Retina, 2000, 20, 244–250.
12. *Gillies M.C., Simpson J.M., Luo W., Penfold P., Hunyor A.B., Chua W. et al.*: A randomized clinical trail of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. Arch. Ophthalmol. 2003, 121, 667–673.
13. *Spaide R.F., Sorenson J., Maranan J.*: Combined photodynamic therapy with verteroporfirin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. Ophthalmology, 2003, 110, 1517–1525.
14. *Chakravarthy U., Soubrane G., Bandello F., Chong V., Creuzot-Garcher C., Dimitrakos II S.A. et al.*: Evolving European guidance in the medical management of neovascular age-related macular degeneration. Br. J. Ophthalmol. 2006, 90, 1188–1196.
15. *Moschos M., Panayotidis D., Theodossiadis G., Moschos M.M.*: Assessment of macular function by electroretinography in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. J. Fr. Ophthalmol. 2004, 27, 1001–1006.
16. *Moschos M.M., Brozuas D., Apostolopoulos M., Koutsandera C.H., Loukianou E., Moschos M.*: Inrtavitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal – ERG and OCT study. Doc. Ophthalmol. 2007, 114, 37–44.

Komentarz

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (ADM) staje się w chwili obecnej głównym problemem zainteresowania okulistów całego świata. Wszelkie próby opracowania skutecznego leczenia tego schorzenia są bardzo cenne. Podjęta przez autorów próba oceniania wyników zastosowanego leczenia (dogałkowe iniekcje Kenalogu), najnowocześniejszymi, obiektywnymi metodami jest w pełni uzasadniona. Dla oceny wyników leczenia zastosowano: angiografię fluoresceinową, ocenę czułości siatkówki w decybelach w obrębie plamki, a przede wszystkim zastosowano celowy zapis funkcji elektrycznej siatkówki, metodą elektroretinogramu wieloogniskowego (mf ERG). Przy ocenie wyników badań elektrofizjologicznych uwzględniono mf ERG z obszaru 60 centralnych stopni kątowych, gęstość odpowiedzi oraz uśrednioną amplitudę i latencję fali P1 z 6 koncentrycznych pierścieni. Analiza uzyskanych danych wraz z subiektywną oceną samych pacjentów pozwoliła na wyciągnięcie wniosków z zastosowanej terapii.

Niestety zastosowana terapia nie przyniosła, u analizowanych pacjentów, spodziewanej poprawy. Stwierdzono jednak niewątpliwie wyraźne spowolnienie przebiegu samego schorzenia. Ponieważ schorzenie dotyczy głównie osób sędziwych to spowolnienie progresji procesu chorobowego, przy braku istotnych działań niepożądanych może być wystarczającym wskazaniem do jego stosowania.

prof. dr hab. n. med. *Wanda Andrzejewska*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 28–40

BOGDAN TORBÉ

OCENA WYNIKÓW LECZENIA I ODCZYNÓW POPROMIENNYCH U CHORYCH Z INWAZYJNYM RAKIEM SZYJKI MACICY W STOPNIU ZAAWANSOWANIA IIB–IVA LECZONYCH SKOJARZONĄ METODĄ RADIOCHEMIOTERAPII*

ESTIMATION OF TREATMENT RESULTS AND SIDE-EFFECTS IN PATIENTS WITH INVASIVE UTERINE CERVIX CANCER STAGE IIB–IVA TREATED WITH CONCURRENT RADIOCHEMOTHERAPY*

Oddział Kliniczny Radioterapii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Strzałowska 22, 71-730 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Danuta Rogowska*

Summary

Purpose: The aim of the study was a comparison between two treatment methods of uterine cervix cancer – concurrent radiochemoterapy (RT + CHTH) and radiotherapy (RT). The group of 106 patients, suffering from advanced uterine cervix cancer, was analysed. 52 patients underwent treatment with concomitant radiochemioterapy, while 54 patients only radiotherapy. The factors influencing treatment results were analysed. Analysis of overall survival, time to local relapse and time to distant metastasis were analysed.

Material and methods: An analysis was performed depending on deferent clinical parameters: stage, localization and diameter of the tumor, infiltration of vagina fornicis, depth and bilateral vs unilateral infiltration of parametrials, anaemia, performance status and value of kerma. Occurence of early and late side-effects was analysed.

Results: Frequency of persisting tumor after treatment depended on stage, and kerma. It did not differ between groups. Analysis of overall survival, local relapse free-time and distant metastasis free-time showed no deference between groups. Radiochemotherapy gave better results in the group of patients without anemia. In multivariate analysis only stage showed to be an independent prognostic factor for risk of death, local relapse and distant metastasis. Side-effects (nausea, vomits, leucopenia, thrombocytopenia, early side effects from intestine and bladder; and late side effects from bladder) were observed more frequently in the group treated with radiochemotherapy; the difference was statistically significant. There was no difference between both groups in the frequency of recto-vaginal and vesico-vaginal fistulas.

Conclusions: 1. Radiochemotherapy compared with radiotherapy shows better results in patients with advanced uterine cervix cancer, if there is no anemia. 2. Radiochemotherapy increases the frequency of early and late side-effects, it could impact negatively the quality of life during and after treatment. 3. Stage of disease was the main prognostic factor in uterine cervix carcinoma, independently of the treatment scheme that was used.

K e y w o r d s: cervical cancer – radiochemotherapy – radiotherapy – side-effects.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było porównanie dwóch metod leczenia zaawansowanego raka szyjki macicy: radiochemioterapii (RT + CHTH) i radioterapii (RT). Analizie poddano

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Lekarskiego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: dr hab. n. med. *Rafał Kurzawa*. Oryginalny maszynopis obejmuje 120 stron, 31 rycin, 58 tabel, 107 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Medicine, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: *Rafał Kurzawa* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 120 pages, 31 figures, 58 tables, 107 references.

106 chorych. U 52 zastosowano radiochemioterapię, a u 54 – radioterapię. Oceniono czynniki wpływające i częstość występowania pierwotnego niewyleczenia, dokonano analizy czasu przeżycia, przeżycia bez wystąpienia wznowy miejscowej oraz przeżycia bez wystąpienia przerzutów nowotworowych.

Materiał i metody: Analizę przeprowadzono w zależności od szeregu parametrów klinicznych, takich jak: stopień zaawansowania klinicznego, umiejscowienie i wielkość guza szyjki macicy, nacieczenie sklepień pochwy, głębokość i obustronność nacieczenia przymacicz, niedokrwistość, stan ogólny chorej, wartość kermy. Oceniono częstość występowania wczesnych i późnych odczynów oraz powikłań popromiennych.

Wyniki: Pierwotne niewyleczenie zależało od stopnia klinicznego zaawansowania choroby i kermy, nie różniło się także pomiędzy grupami. Analiza czasu przeżycia, występowania wznowy i przerzutów nie wykazała różnic pomiędzy grupami. Radiochemioterapia dawała lepsze wyniki od radioterapii u pacjentek bez niedokrwistości. Identyfikując modelem Coxa czynniki wpływające na wyniki leczenia, stwierdzono, że na ryzyko zgonu, wystąpienia wznowy i przerzutów wpływa jedynie stopień klinicznego zaawansowania choroby. Powikłania leczenia (nudności, wymioty, leukopenia, trombocytopenia, wczesne odczyny popromienne jelit oraz wczesne i późne pęcherza moczowego) istotnie częściej występowały u chorych po radiochemioterapii. Brak różnic pomiędzy grupami w częstości występowania przetok odbytniczo-pochwowych i pęcherzowo-pochwowych.

Wnioski: 1. Radiochemioterapia daje lepsze wyniki z wyjątkiem chorych z niedokrwistością. 2. Radiochemioterapia nasila odczyn popromienny (wczesny: wegetatywny, hematologiczny, jelitowy i pęcherzowy oraz późny dotyczący pęcherza moczowego; może wpływać niekorzystnie na jakość życia pacjentek w czasie leczenia i po jego zakończeniu. 3. Podstawowym czynnikiem rokowniczym w inwazyjnym raku szyjki macicy, niezależnie od schematu leczenia, jest stopień klinicznego zaawansowania choroby.

H a s ł a: rak szyjki macicy – radiochemioterapia – radioterapia – odczyn popromienny.

Wstęp

Rak szyjki macicy zajmuje w Polsce czwarte miejsce pod względem częstości zachorowań na nowotwory złośliwe, stanowiąc ok. 6,8% wszystkich takich schorzeń u kobiet [1]. Rozpoznawany jest bardzo często w zaawansowanych stadiach klinicznych choroby, co znacznie pogarsza szanse wyleczenia [2]. Wyniki leczenia są niezadowalające, a wskaźniki przeżyć pięcioletnich dla poszczególnych stopni zaawansowania kształtują się następująco: w I stopniu ok. 80%, w II ok. 50–60%, w III ok. 30–35% i w IV poniżej 5% [3, 4].

Przez wiele lat radioterapia (RT) stanowiła metodę leczenia z wyboru w wyższych stopniach zaawansowania raka szyjki macicy. Jednak ok. 40% nawrotów po napromienianiu w stopniu zaawansowania IIB i ok. 62% w stopniu IIIB [5] skłaniało do poszukiwania skuteczniejszych rozwiązań, w tym kojarzenia metod terapeutycznych.

Na początku lat 90. XX w. pojawiły się publikacje, w których wskazywano na pozytywne wyniki kojarzenia radioterapii z chemioterapią, były to jednak prace dotyczące małych grup chorych [6, 7, 8]. Zaleta takiego skojarzenia wynika z połączenia miejscowego działania radioterapii z ogólnoustrojowym działaniem chemioterapii oraz poprawy współczynnika terapeutycznego napromieniania pod wpływem promieniouczulającego działania cytostatyku. Po kojarzeniu radioterapii z chemioterapią oczekuje się uzyskania wyższego odsetka wyleczeń miejscowych, poprawy kontroli systemowej oraz wydłużenia czasu przeżycia.

Ostatnio pojawiły się badania dotyczące wyników leczenia przy zastosowaniu chemioterapii współistniejącej z radioterapią w postaci terapii neoadjuwantowej, synergistycznej czy radiouczulającej [6, 9, 10, 11, 12, 13]. Celem ich była ocena skuteczności leczenia oraz nasilenia odczynów popromiennych w porównaniu do samodzielnej metody radioterapii w leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy [14, 15, 16, 17, 18].

Wyniki badań dotyczących skojarzonej jednoczasowej radiochemioterapii (RT + CHTH) przeprowadzonych w ostatnich latach w Ameryce i Europie Zachodniej są bardzo obiecujące. Opublikowane w 1999 r. w USA wyniki pięciu dużych randomizowanych badań III fazy z udziałem ok. 1900 pacjentek leczonych skojarzoną metodą radiochemioterapii opartej na cisplatynie [10, 11, 12, 16, 19] wykazały zmniejszenie ryzyka zgonów u tych chorych o ok. 30–50%. Na podstawie tych wyników Narodowy Instytut Raka w USA (NCI) zalecił ten rodzaj terapii w zaawansowanym raku szyjki macicy [3, 20, 21]. Opublikowane w 2002 r. przez *Pearcey'a i wsp.* [14] wyniki dużego, randomizowanego badania prowadzonego przez Narodowy Instytut Raka w Kanadzie (NCIC) na grupie 259 chorych nie są jednak już tak optymistyczne, wskazują na 3% poprawę przeżyć trzyletnich i 4% poprawę przeżyć pięcioletnich na korzyść radiochemioterapii.

Wątpliwości związane z zastosowaniem jednoczesnej radiochemioterapii wiążą się ze spodziewaną wyższą toksycznością takiego leczenia, a więc ze wzrostem ryzyka ciężkich powikłań popromiennych w obrębie narządów krytycznych i koniecznością wprowadzania nieplanowanych przerw w leczeniu, a w konsekwencji wydłużeniem czasu leczenia, co może skutkować nasileniem procesu repopulacji i utratą zysku terapeutycznego, jakiego oczekiwano ze skojarzenia obu metod. Ponadto dawka cytostatyku stosowana w metodzie skojarzonej z uwagi na większą toksyczność jest z reguły niższa, aniżeli przy stosowaniu w trakcie samodzielnej chemioterapii, co powoduje ograniczenie tzw. współdziałania przestrzennego, a prawdopodobieństwo zniszczenia przerzutów subklinicznych jest mniejsze.

Z klinicznego punktu widzenia najistotniejsze jest, by działanie cytostatyku wzmacniało efekt radioterapii w komórkach nowotworowych silniej, aniżeli w komórkach tkanek zdrowych, ponieważ wówczas wskaźnik terapeutyczny jest korzystny, a to jest warunkiem dla osiągnięcia celu w postaci poprawy kontroli miejscowej i systemowej.

Specyfika pacjentek w Polsce odbiega od spotykanej w USA czy krajach Europy Zachodniej, dlatego interesująca wydaje się być analiza wpływu zastosowania skojarzonej radiochemioterapii na przeżycie chorych i jakość ich życia – odczyn popromienny w trakcie leczenia i po jego zakończeniu – w populacji kobiet polskich.

Celem pracy było porównanie dwóch metod leczenia raka szyjki macicy – skojarzonej jednoczasowej radiochemioterapii i radioterapii, a w szczególności: ocena wyników leczenia w okresie 36 miesięcy obserwacji; ocena wczesnych odczynów i powikłań popromiennych – w trakcie leczenia i w okresie do 6 miesięcy po jego zakończeniu; a także ocena późnych odczynów i powikłań popromiennych do 36 miesięcy po leczeniu.

Materiał i metody

Badaniem objęto 106 kobiet chorych na raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIA–IVA, leczonych na Oddziale Klinicznym Radioterapii Regionalnego Szpitala Onkologicznego (RSO) w Szczecinie w latach 1999–2001.

U 52 chorych w wieku 30–73 lat z zaawansowaniem choroby IIB–IVA zastosowano metodę skojarzonej radiochemioterapii, która była prowadzona w ramach programu „Promocja standardu skojarzonego leczenia raka szyjki macicy" Departamentu Zdrowia Publicznego Ministerstwa Zdrowia promującego nową metodę terapii raka szyjki macicy według określonego protokołu terapeutycznego. Uzyskano zgodę ww. departamentu na wykorzystanie materiału zebranego w ramach realizacji programu w RSO w Szczecinie. Leczenie, będące połączeniem teleterapii, brachyterapii oraz chemioterapii cisplatyną, prowadzono zgodnie z obowiązującym szczegółowym protokołem terapeutycznym dla tej grupy chorych:

1. Teleterapia obejmowała napromienianie (dawką całkowitą 50,4 Gy/T, przy frakcjonowaniu 1,8 Gy dziennie, przez 5 dni w tygodniu, techniką czteropolową „box" z pól A-P, P-A oraz bocznych, fotonami o energii w zakresie 10–18 MeV, akceleratorem liniowym typu Mevatron firmy Siemens) okolicy miednicy małej, z objęciem guza wraz z marginesem i zlewiskiem węzłów chłonnych biodrowych i zasłonowych. Pola do naświetlań planowano na symulatorze tak, aby górna granica sięgała do wysokości przerwy międzykręgowej L4-L5, dolna granica 3 cm poniżej dolnego brzegu makroskopowo stwierdzanej w badaniu ginekologicznym zmiany naciekowej, ale nie wyżej niż dolna granica otworów zasłonowych, granice boczne – sięgające 1,5 cm na zewnątrz od granic wchodu miednicy. Pola boczne – długość jak w polach A-P i P-A, szerokość 11 cm, z objęciem spojenia łonowego. Po trzeciej aplikacji stosowano indywidualną osłonę centralną w miejscu aplikatora na dwie ostatnie frakcje teleterapii. Dobór tej osłony był indywidualizowany w zależności od długości i szerokości zastosowanego aplikatora. W tej grupie tak zaplanowane pole było weryfikowane za pomocą systemu planowania leczenia 3D Helax z wykorzystaniem obrazów uzyskanych w tomografii komputerowej w jednakowych warunkach geometrii zdjęć lokalizacyjnych dla teleterapii i brachyterapii. Planowanie leczenia obejmowało zastosowanie osłon indywidualnych chroniących talerze kości biodrowych, główki kości udowych, kość krzyżową oraz wspomnianej już osłony centralnej.

2. Brachyterapia promieniami gamma z zastosowaniem promieniotwórczego izotopu cezu 137 aparatem Selectron LDR/MDR firmy Nucletron, techniką ładowania następowego (*afterloading*), w 3 aplikacjach, pierwsza do jamy macicy i sklepień pochwy dawką 16 Gy na izodozę referencyjną w odległości 7 mm od końca sondy śródmacicznej i 7 mm od powierzchni owoidów pochwowych, pozostałe dwie do sklepień pochwy dawką po 15 Gy na izodozę referencyjną w odległości 7 mm od powierzchni owoidów. Pierwszy zabieg aplikacji był wykonywany po 7 frakcjach teleterapii, drugi – po 17, trzeci – po 23; łącznie w brachyterapii podawano dawkę 46 Gy na izodozę referencyjną. W grupie tej brachyterapia realizowana była w oparciu o metodę Cretail, opisaną przez *Pierquin* [22], będącą modyfikacją metody paryskiej.

3. Chemioterapia obejmowała podawanie cisplatyny we wlewie dożylnym w dawce 40 mg/m^2 powierzchni ciała, na 4 godz. przed napromienianiem, w kolejnych: 1, 8, 15, 22, 29, 37 dniach leczenia. Stosowano wlew dożylny w 500 mL 0,9% NaCl w czasie 30–60 min (optymalnie 1 mg/min). Podanie cisplatyny poprzedzało nawodnienie chorej – 1000 mL 0,9% NaCl (z dodatkiem KCl i $MgSO_4$ w przypadku niskich ich wartości). Po zakończeniu wlewu cisplatyny podawano 500 mL 0,9% NaCl, następnie 250 mL 20% mannitolu i ponownie 500 mL 0,9% NaCl lub 500 mL 5% glukozy. W następnym dniu stosowano kroplówki nawadniające (1000 mL 0,9 % NaCl z dodatkiem 1 ampułki 20% $MgSO_4$) kontrolując diurezę. Przed zastosowaniem chemioterapii stosowano premedykację przeciwwymiotną. Warunkiem koniecznym dla podjęcia leczenia cisplatyną były: stężenie kreatyniny poniżej 1,3 mg/dL, liczba białych krwinek nie mniejsza niż 3,0 G/L, liczba płytek krwi nie mniejsza niż 100,0 G/L.

U 54 losowo wybranych chorych w wieku 27–78 lat z zaawansowaniem choroby IIA–III B, zastosowano samodzielną metodę napromieniania. Leczenie stanowiło połączenie teleterapii i brachyterapii i prowadzone było zgodnie z obowiązującym na Oddziale Radioterapii RSO w Szczecinie protokołem postępowania:

1. Napromienianie zewnętrzne. Pola naświetlań planowano na symulatorze, przyjmując podobne założenia jak w przypadku chorych, u których stosowano radiochemioterapię. W przypadku zajęcia przez naciek nowotworowy przyma-

cicz po obu stronach stosowano schemat leczenia, w którym w I etapie napromieniano rejon miednicy małej z zewnątrz dawką 38 Gy/T, frakcjonowaniem po 2 Gy dziennie techniką czteropolową „box" z pól A-P, P-A i bocznych, promieniami X o energii 10–18 MeV, przyspieszaczem liniowym Mevatron firmy Siemens, z zastosowaniem osłon indywidualnych na rejon talerzy kości biodrowych i główek kości udowych oraz kości krzyżowej. Napromienianie odbywało się codziennie, przez 5 dni w tygodniu. Po podaniu tej dawki stosowano pierwszą aplikację wewnątrzjamową (II etap leczenia). Następnie stosowano 4 dni przerwy w leczeniu w celu minimalizacji ubocznych skutków po podaniu dużej dawki w aplikacji. Kolejny III etap leczenia polegał na napromienianiu miednicy małej z zewnątrz dawką 16 Gy/T po 2 Gy dziennie przez 5 dni w tygodniu, z pól A-P, P-A, z zastosowaniem osłon indywidualnych, jak w I etapie i dodatkowej indywidualnej osłony centralnej w miejscu aplikatora. Dobór tej osłony był indywidualizowany w zależności od długości i szerokości zastosowanego aplikatora. W IV etapie wykonywano kolejną aplikację do jamy macicy i sklepień pochwy.

W przypadku nacieczenia przymacicz tylko po jednej stronie, w I etapie podawano dawkę 28 Gy/T po 2 Gy dziennie z czterech pól z zastosowaniem osłon indywidualnych, w II etapie wykonywano aplikację do jamy macicy i sklepień pochwy. Po zabiegu wewnątrzjamowym również następowała czterodniowa przerwa w leczeniu. W III etapie stosowano napromienianie z zewnątrz dawką 16 Gy/T z pól A-P i P-A z osłonami indywidualnymi i osłoną centralną oraz *boost*, tj. dodatkową dawkę zmniejszonym polem na okolicę nacieczonych przymacicz – 8 Gy/T w 4 frakcjach. Na zakończenie leczenia w IV etapie wykonywano kolejną aplikację wewnątrzjamową.

2. Napromienianie wewnątrzjamowe. Brachyterapia w tej grupie chorych prowadzona była w postaci dwóch aplikacji do jamy macicy i do sklepień pochwy jako II i IV etap leczenia, promieniami gamma techniką ładowania następowego izotopu promieniotwórczego Cs-137 aparatem Selectron LDR/MDR firmy Nucletron. W przypadku obustronnego nacieczenia przymacicz podawano dawkę 25,0 Gy na punkt A w każdej z dwóch aplikacji (łącznie 50,0 Gy), a w przypadku jednostronnego nacieczenia przymacicz po 27,5 Gy na punkt A (łącznie 55 Gy). Pierwsza aplikacja, stanowiąca II etap leczenia, miała miejsce po podaniu 38 Gy/T w przypadkach z obustronnym nacieczeniem przymacicz i po 28 Gy/T w przypadkach z jednostronnym ich nacieczeniem. Po pierwszej aplikacji stosowano cztery dni przerwy w leczeniu. W III etapie kontynuowano teleterapię z indywidualną osłoną centralną. Druga aplikacja wewnątrzjamowa stanowiła IV etap kończący leczenie. W grupie tej brachyterapia oparta była na zmodyfikowanej przez Marzęckiego metodzie manchesterskiej, w której dawkę pochłoniętą określa się w tzw. punkcie A znajdującym się symetrycznie po obu stronach macicy, w odległości 2 cm do boku od środka jamy macicy oraz 2 cm ku górze od bocznego sklepienia pochwy, anatomicznie odpowiadającemu skrzyżowaniu tętnicy macicznej z moczowodem.

Przygotowanie pacjentek do leczenia

Przed rozpoczęciem leczenia wykonywano badanie radiologiczne klatki piersiowej, badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej i przestrzeni zaotrzewnowej, ultrasonograficzne badanie ginekologiczne, morfologię krwi z rozmazem, badania biochemiczne – stężenie potasu, sodu, mocznika, kreatyniny. Wymienione badania krwi wykonywano co tydzień. Warunkiem rozpoczęcia leczenia były: pozytywna onkologicznie weryfikacja histopatologiczna, ustalony stopień zaawansowania klinicznego nowotworu, zakwalifikowanie do leczenia przez radioterapeutę, chemioterapeutę oraz pisemna zgoda chorej na leczenie. Aplikacje wewnątrzjamowe wykonywano w krótkim znieczuleniu ogólnym.

Celem porównania dawki dwóch odmiennych metod napromieniania wewnątrzjamowego (paryskiej i manchesterskiej), dla zobiektywizowania interpretacji wyników leczenia i odczynów popromiennych wykorzystano ujednoliconą propozycję ICRU zalecającą opis wydajności źródeł na podstawie mocy dawki w punkcie referencyjnym, wyrażonej poprzez kermę w powietrzu (*reference air kerma*) [23, 24, 25, 26]. Całkowita referencyjna kerma w powietrzu jest indeksem wyrażającym „moc aplikacji" i może być wykorzystana do porównania różnych metod aplikacji zakładających odmienny sposób określania dawki aplikacyjnej.

Do oceny odczynów i powikłań popromiennych ze strony narządów krytycznych (jelit i pęcherza moczowego) zastosowano skale odczynów popromiennych RTOG/EORTC.

Zastosowane metody statystyczne

W celu sprawdzenia różnic pomiędzy grupami zastosowano test U Manna–Whitneya. W celu przedstawienia wyników leczenia w zależności od różnych czynników zastosowano krzywe Kaplana–Meiera i tabele przeżycia. Istotność statystyczną sprawdzano testem *log-rank* lub uogólnionym testem Wilcoxona. Dla uwzględnienia wpływu kilku parametrów jednocześnie na wynik leczenia i wybrania spośród nich tych, które mają istotny wpływ, posłużono się modelem Coxa. W celu oszacowania ryzyka powstawania wznowy miejscowej, w zależności od różnych czynników, zastosowano model logistycznej regresji i podano prawdopodobieństwo, względne ryzyko (OR) wraz z 95% przedziałem ufności. Za istotne statystycznie różnice uznano te, dla których prawdopodobieństwo $p < 0,05$.

Porównanie badanych grup w zakresie ich charakterystyki

Pacjentki w grupie z zastosowaną radiochemioterapią były istotnie młodsze. Nie wykazano istotnego wpływu wieku leczonych pacjentek na ich przeżycie. Ze względu na pozostałe parametry grupy były podobne, oprócz okresu od wystąpienia objawów do weryfikacji histopatologicznej – wśród chorych z radiochemioterapią, czas ten określany w miesiącach był istotnie krótszy. Nie wykazano różnic

pomiędzy grupami pod względem ocenianych warunków socjoekonomicznych, stosowanych używek, grup krwi w układzie AB0. Nie wykazano różnic pomiędzy badanymi grupami pod względem stopnia zaawansowania klinicznego choroby, postaci klinicznej nowotworu (wewnątrz- lub zewnątrzszyjkowa), wielkości guza szyjki macicy, częstości występowania nacieku nowotworowego sklepień pochwy, głębokości nacieczenia przymacicz, jedno- lub obustronności i głębokości nacieczenia przymacicz, stanu ogólnego chorych przy ich przyjęciu do leczenia, czy typu histologicznego nowotworu.

Porównanie badanych grup w zakresie zastosowanego schematu leczenia

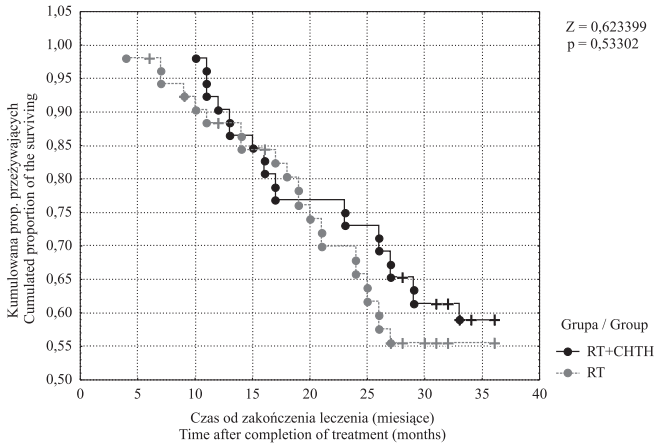
W grupie chorych leczonych napromienianiem dawki promieniowania w teleterapii i brachyterapii były istotnie wyższe. Przeciętna dawka napromieniania zewnętrznego w grupie, w której zastosowano radiochemioterapię, wynosiła 50,4 Gy/T, w grupie z radioterapią 52,7 ± 2,17 Gy (42–54 Gy), a dawka napromieniania wewnątrzjamowego (podawana jako kerma) odpowiednio 28,5 ± 3,33 mGy (23,2–40,4 mGy) i 34,3 ± 3,48 mGy (27,0–43,1 mGy). Zaobserwowano, że czas trwania leczenia pacjentek z grupy chorych, u których stosowano radiochemioterapię, był istotnie krótszy.

Pierwotne niewyleczenie

Nie stwierdzono istotnej różnicy ze względu na występowanie pierwotnego niewyleczenia w obu grupach. W grupie leczonej metodą skojarzoną wystąpiło ono u ok. 13,5%, a w grupie leczonej napromienianiem u ok. 9,4% chorych. Analiza krokowa modelu regresji logistycznej dla badanych grup wykazała, że ze wszystkich rozważanych czynników istotny wpływ na wystąpienie pierwotnego niewyleczenia miały tylko dwa parametry: stopień klinicznego zaawansowania choroby i wartość kermy.

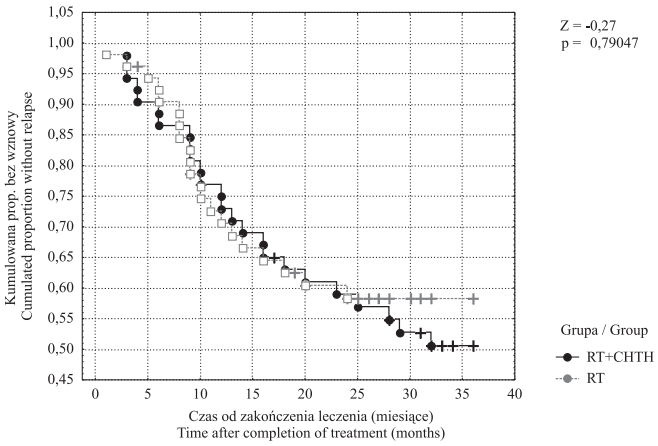
Analiza przeżycia

Nie stwierdzono istotnych różnic przeżycia w obu badanych grupach (ryc. 1). Najlepsze wyniki 36-miesięcznego przeżycia zaobserwowano w grupie chorych bez niedokrwistości leczonych metodą skojarzoną (71%) – tabela 1. Były one istotnie wyższe niż u pacjentek z niedokrwistością w tej grupie terapeutycznej, jak również u pacjentek bez anemii leczonych napromienianiem. Przeżywalność chorych w grupie leczonej napromienianiem nie zależała w sposób istotny od anemii w trakcie leczenia.



Ryc. 1. Prawdopodobieństwo przeżycia w obu grupach

Fig. 1. Overall survival time in both groups



Ryc. 2. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia wznowy miejscowej procesu nowotworowego w czasie 36 miesięcy od zakończenia leczenia

Fig. 2. 36-months local relapse free-time

Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia wznowy miejscowej procesu nowotworowego w okresie 36 miesięcy od zakończenia leczenia wynosiło ok. 51% w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną i ok. 58% w grupie leczonej napromienianiem (ryc. 2). Nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy grupami w częstości występowania wznowy miejscowej procesu nowotworowego (tab. 2). W grupie leczonej metodą skojarzoną u pacjentek z niedokrwistością

T a b e l a 1. **Porównanie grup badanych pacjentek w zależności od występowania niedokrwistości w trakcie leczenia**

T a b l e 1. **Overall survival time depending on anaemia**

Parametr / Parameter	Grupy porównywane / Comparison Groups		Chi^2	p
Niedokrwistość Anaemia	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT bez niedokrwistości / anaemia free	-1,74	0,04824*
	RT + CHTH z niedokrwistością / with anaemia	RT z niedokrwistością / with anaemia	1,28	0,20154
	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT + CHTH z niedokrwistością / with anaemia	-2,00	0,04544*
	RT bez niedokrwistości / anaemia free	RT z niedokrwistością / with anaemia	0,93	0,35164

* istotne statystycznie / statistically significant

T a b e l a 2. **Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia bez wystąpienia wznowy miejscowej w grupach badanych pacjentek w zależności od stwierdzanej w czasie leczenia niedokrwistości**

T a b l e 2. **36-months local relapse free-time depending on anaemia**

Parametr / Parameter	Grupy porównywane / Comparison Groups		Chi^2	p
Niedokrwistość Anaemia	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT + CHTH z niedokrwistością / with anaemia	-2,79	0,00522*
	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT bez niedokrwistości / anaemia free	-1,04	0,29802
	RT + CHTH z niedokrwistością / with anaemia	RT z niedokrwistością / with anaemia	2,19	0,02854*
	RT bez niedokrwistości / anaemia free	RT z niedokrwistością / with anaemia	0,80	0,42614

* istotne statystycznie / statistically significant

T a b e l a 3. **Występowanie przerzutów nowotworowych u chorych**

T a b l e 3. **Appearance of distant metastasis**

Chore / Patients	Grupa / Group RT + CHTH	Grupa / Group RT	Razem / Total
Bez przerzutów / Distant metastasis free	41 (78,85%)	44 (83,02%)	85
Z przerzutami / With distant metastasis	11 (21,15%)	9 (16,98%)	20
Razem / Total	52	53	105
Chi^2 Pearsona	0,30	df = 1	p = 0,58616
Chi^2 Yatesa	0,09	df = 1	p = 0,76732

T a b e l a 4. **Porównanie prawdopodobieństwa przeżycia bez wystąpienia przerzutów nowotworowych w grupach badanych pacjentek w zależności od stwierdzanej w trakcie leczenia niedokrwistości**

T a b l e 4. **Distant metastasis free-time depending on anaemia**

Parametr / Parameter	Grupy porównywane / Comparison Groups		Chi^2	p
Niedokrwistość Anaemia	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT bez niedokrwistości / anaemia free	-0,99	0,32119
	RT + CHTH z niedokrwistością / with anaemia	RT z niedokrwistością / with anaemia	1,40	0,16109
	RT + CHTH bez niedokrwistości / anaemia free	RT+CHTH z niedokrwistością / with anaemia	-2,54	0,01119*
	RT bez niedokrwistości / anaemia free	RT z niedokrwistością / with anaemia	0,07	0,94224

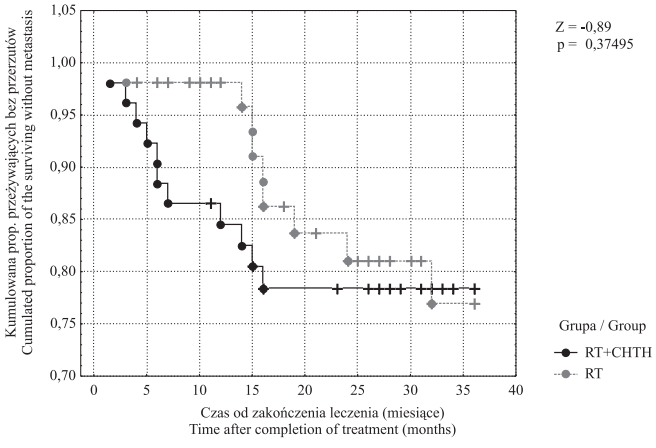
* istotne statystycznie / statistically significant

istotnie częściej stwierdzano występowanie wznowy miejscowej, natomiast w grupie leczonej napromienianiem nie wykazano istotnej zależności pomiędzy niedokrwistością a występowaniem wznowy.

W okresie 36-miesięcznej obserwacji przerzuty nowotworowe stwierdzono u 11 (21%) chorych w grupie leczonej metodą skojarzoną i u 9 (17%) chorych w grupie leczonej napromienianiem (ryc. 3). Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w liczebności chorych, u których wystąpiły przerzuty nowotworowe, jak i ich lokalizacji (tab. 3).

Analizując prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia przerzutów w okresie 36-miesięcznej obserwacji, nie stwierdzono istotnej różnicy pomiędzy badanymi grupami.

Występowanie przerzutów nowotworowych zależało od stwierdzanej w trakcie leczenia niedokrwistości. W grupie leczonej metodą skojarzoną stwierdzono istotnie częstsze występowanie przerzutów nowotworowych u pacjentek, u których w trakcie leczenia stwierdzano niedokrwistość. Natomiast w grupie leczonej napromienianiem nie było zależności pomiędzy stwierdzaną w czasie leczenia niedokrwistością a występowaniem przerzutów. Porównując prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia przerzutów nowotworowych w zależności od stwierdzanej niedokrwistości w badanych grupach, nie stwierdzono pomiędzy nimi istotnej różnicy dla odpowiadających sobie grup (tab. 4).



Ryc. 3. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia przerzutów nowotworowych

Fig. 3. Distant metastasis free-time

Powikłania leczenia – objawy uboczne wczesne i późne odczyny popromienne

U pacjentek leczonych radiochemioterapią istotnie częściej stwierdzano nudności, wymioty, leukopenię, trombocytopenię, wczesny odczyn popromienny ze strony jelit i pęcherza moczowego.

W grupie chorych leczonych metodą skojarzoną istotnie częściej występowały późne odczyny popromienne ze strony pęcherza moczowego. Należy przypuszczać, że różnica między grupami dotyczy tylko odczynu stopnia 1., ponieważ grupy nie różniły się pod względem częstości występowania odczynów w stopniach 2., 3. i 4. (ryc. 4). Nie wykazano istotnych różnic dotyczących prawdopodobieństwa przeżycia bez wystąpienia późnego odczynu popromiennego ze strony jelit w obu badanych grupach (ryc. 5).

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w częstości występowania przetok odbytniczo-pochwowych i pęcherzowo-pochwowych.

Identyfikacja czynników mających wpływ na wystąpienie niepowodzenia leczenia

W celu uwzględnienia jednoczesnego wpływu kilku parametrów na wynik leczenia i wybrania tych, które mają na nie istotny wpływ, posłużono się modelem Coxa.

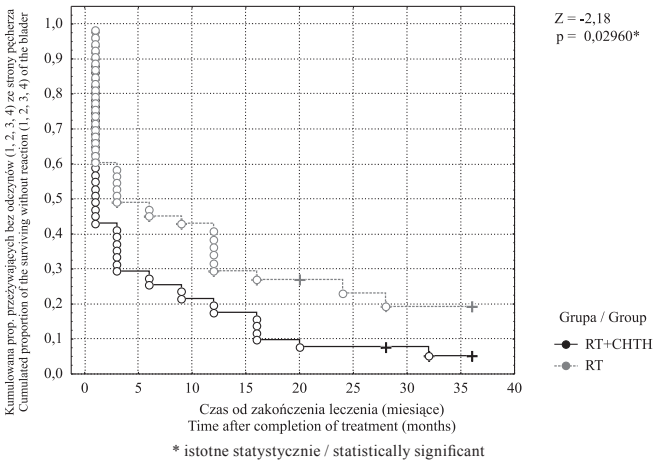
Prawdopodobieństwo zgonu pacjentek zwiększało się w sposób istotny wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby. W modelu tym prawdopodobieństwo to nie zależało od protokołu leczenia (tab. 5).

Podobne analizy, przeprowadzone celem zbadania wpływu wybranych parametrów na wystąpienie wznowy miejscowej procesu nowotworowego, wykazały, iż prawdopodobieństwo jej wystąpienia zwiększało się istotnie wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania klinicznego choroby i nie zależało od protokołu leczenia; z kolei prawdopodobieństwo wystąpienia przerzutów nowotworowych w sposób istotny zmniejszało się wraz ze stopniem zaawansowania klinicznego choroby i również nie zależało od protokołu leczenia.

Dyskusja

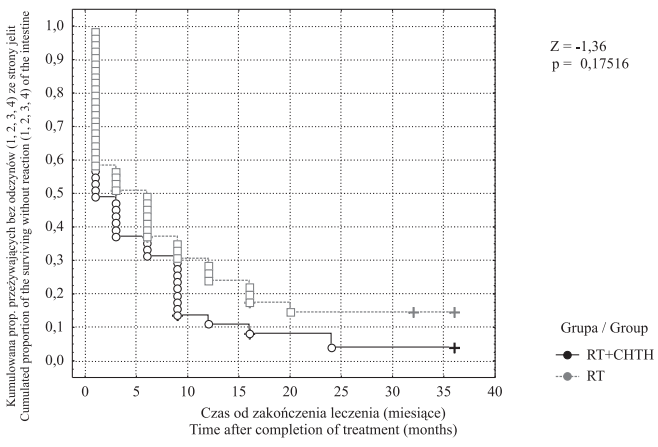
Analiza zastosowanych schematów leczenia wykazała, że w grupie z radiochemioterapią dawki tele- i brachyterapii były istotnie niższe, a czas trwania leczenia krótszy. Maksymalny czas trwania leczenia w tej grupie nie przekroczył 55 dni, a w grupie leczonej napromienianiem 69 dni. Jak podają *Gasińska i wsp.* [27], całkowity czas leczenia nieprzekraczający 60 dni jest istotnym czynnikiem wpływającym na przeżycie.

Pierwotne niewyleczenie w obu grupach nie różniło się i występowało w grupie po radiochemioterapii w 13,5%, a po radioterapii w 9,4% przypadków. W badaniu *Rusieckiej i wsp.* [18], prowadzonym w analogicznym okresie i na podobnej liczbie chorych, ale o korzystniejszym profilu zaawansowania klinicznego choroby, nie stwierdzono pierwotnego niewyleczenia po radiochemioterapii. Różnica ta prawdopodobnie związana jest z niższym stopniem zaawansowania choroby – 64% chorych objętych tym badaniem znajdowała się w I lub II stopniu zawansowanie raka, natomiast w badaniach własnych nie było ani jednej kobiety z I stopniem zaawansowania. Stwierdzony przez wymienionych autorów znacznie wyższy procent (32,14) pierwotnego niewyleczenia w grupie kobiet po radioterapii niż w badaniach własnych należy prawdopodobnie wiązać z zastosowaniem niższej dawki napromieniania w teleterapii i niższą dawką frakcyjną. Podobny odsetek pierwotnego niewyleczenia po radiochemioterapii w bardziej zaawansowanych postaciach raka stwierdził *Roszak* [17]. Wśród 130 chorych z III stopniem zaawansowania raka szyjki macicy zaobserwował on 15% przypadków pierwotnego niewyleczenia. W innym opracowaniu ten sam autor w grupie 43 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach IIIB–IVA stwierdził pierwotne niewyleczenie u 14% kobiet [2]. Przeprowadzone analizy, podobnie jak u innych autorów, wykazały, że pierwotne niewyleczenie, niezależnie od zastosowanej terapii, zależy istotnie od stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu, który jest jednym z podstawowych czynników rokowniczych. Istotny wpływ na pierwotne



Ryc. 4. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia późnego odczynu popromiennego ze strony pęcherza moczowego

Fig. 4. 36-months late radiation injury of bladder



Ryc. 5. Prawdopodobieństwo przeżycia bez wystąpienia późnego odczynu popromiennego ze strony jelit

Fig. 5. 36-months late radiation injury of intestine

T a b e l a 5. **Wpływ wybranych parametrów na niepowodzenie leczenia**

T a b l e 5. **Influence of selected parameters on the probability of relapse**

Chi² = 17,15804; df = 9; p = 0,0463386*						
Zmienna / Variable	Zmienna zależna: zgon / Dependent variable: decease					p
n = 105	beta	błąd standardowy standard error	wartość t t value	wykładnik beta beta index	statystyka Walda Wald statistics	
Stopień zaawansowania II–IV Stage of disease II–IV	0,63	0,30	2,10	1,88	4,43	0,0354*
Grupa / Group	-0,19	0,71	-0,26	0,83	0,07	0,7934
Dawka teleterapii / Teletherapy dose	0,26	0,18	1,46	1,29	2,12	0,1450
Kerma / Kerma	-0,03	0,05	-0,73	0,97	0,53	0,4674
Wiek / Age	-0,02	0,01	-1,02	0,98	1,04	0,3080
Niedokrwistość / Anaemia	-0,11	0,35	-0,30	0,90	0,09	0,7634
Czas trwania leczenia / Time of therapy	0,03	0,03	0,86	1,03	0,74	0,3901
Palenie papierosów / Smoking	-0,64	0,43	-1,46	0,53	2,14	0,1432

* istotne statystycznie / statistically significant

niewyleczenie miała też wartość kermy. Największe ryzyko pierwotnego niewyleczenia łączyło się z wysokim stopniem zaawansowania choroby, a wysoka wartość kermy zmniejszała ryzyko pierwotnego niewyleczenia.

Przeżycie 36-miesięczne w grupie chorych w II stopniu zaawansowania raka szyjki macicy po radiochemioterapii wyniosło 70%, a po radioterapii ok. 56%. Natomiast 24-miesięczne przeżycie w grupie kobiet z rakiem szyjki macicy w III stopniu po radiochemioterapii wynosiło 68%, a po radioterapii 51%. Jednak powyższe różnice są nieistotne. Stwierdzona, rysująca się jedynie, tendencja lepszych wyników po radiochemioterapii z zastosowaniem cisplatyny wynika najprawdopodobniej z małej liczebności leczonych kobiet, ale pozostaje w zgodzie z wynikami dużych amerykańskich badań randomizowanych.

Peters i wsp. [12] u 127 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniach zaawansowania IA_2, IB i IIA po przebytym rozszerzonym wycięciu macicy z węzłami chłonnymi miednicy stosowali radiochemioterapię z cisplatyną i 5-fluorouracylem, a u 116 takich chorych wyłącznie radioterapię. Przeżycie 36-miesięczne po radiochemioterapii uzyskali u 87%, a po radioterapii u 77% leczonych. Wartości te są podobne do wyników uzyskanych w badaniach własnych, pomimo że zbiorowości kobiet w obu badaniach nie są porównywalne zarówno pod względem liczebności, jak i stopni zaawansowania klinicznego raka i zastosowanej terapii. *Rose i wsp.* [16] przeprowadzili leczenie łącznie u 526 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB, III i IVA trzema schematami. W grupach, w których stosowano cisplatynę (350 chorych), uzyskano 36-miesięczne przeżycie u 65% leczonych, a bez cisplatyny u 47%. Wyniki te przy porównywalnym profilu stopnia klinicznego zaawansowania chorych są zbliżone do wyników uzyskanych w badaniu własnym. Z kolei *Whitney i wsp.* [19] porównali wyniki dwóch protokołów leczenia chorych w stopniu zaawansowania IIB, III i IVA. W pierwszej grupie 177 chorym zastosowano radioterapię z cisplatyną i 5-fluorouracylem, a w drugiej grupie 191 kobietom zastosowano radioterapię i hydroksymocznik. Technika i dawka radioterapii w obu grupach zależała od stopnia zaawansowania choroby. Przeżycie 36-miesięczne w grupie pierwszej uzyskano u ok. 67%, a w grupie drugiej u ok. 57% przypadków. Wyniki tej pracy wskazują również na korzystny wpływ stosowania cisplatyny w radiochemioterapii raka szyjki macicy i korelują z uzyskanymi w badaniu własnym. O korzystnym działaniu radiochemioterapii donosi także badanie *Morrisa i wsp.* [11]. W badaniu tym porównano wyniki leczenia raka szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIB–IVA oraz IB i IIA (w przypadkach, gdy średnica nacieku przekraczała 5 cm lub występowało zajęcie węzłów chłonnych miednicy małej, bądź okołoaortalnych). U 195 chorych zastosowano radiochemioterapię, a u 193 – radioterapię z objęciem okolicy okołoaortalnej. W grupie chorych po radiochemioterapii z cisplatyną z następowym wlewem 5-fluorouracylu uzyskano 36-miesięczne przeżycie u ok. 75% leczonych, a w grupie po radioterapii z napromienianiem pola miednicy i przestrzeni zaotrzewnowej u ok. 63% kobiet. Podobne wnioski wynikają z pracy *Keysa i wsp.* [10], w której badano chore w stopniu IB_2 i wykluczonymi za pomocą badań obrazowych i mikroskopowych przerzutami do węzłów chłonnych miednicy i okolicy okołoaortalnej. U 183 chorych zastosowano radioterapię w skojarzeniu z cisplatyną, a u 186 tylko radioterapię. Następnie, po 3–6 tygodniach od zakończenia napromieniania, u wszystkich kobiet wykonano histerektomię zewnątrzpowięziową. Przeżycie 36-miesięczne uzyskano po zastosowaniu napromieniania z cisplatyną u ok. 83% kobiet, a po radioterapii u 74%. *Roszak i wsp.* [2] porównali wyniki leczenia raka szyjki macicy w III stopniu w grupie 130 chorych po radiochemioterapii z cotygodniowym wlewem cisplatyny z grupą 207 chorych po radioterapii. Przeżycie 36-miesięczne po radiochemioterapii wynosiło ok. 80%, a po radioterapii ok. 60%, zaś przeżycie 5-letnie wynosiło odpowiednio 70% i 50% przypadków. *Pearcey i wsp.* [14] w grupie 259 chorych na raka szyjki macicy w stopniach zaawansowania IB–IVA porównał przeżycia chorych po radiochemioterapii z cisplatyną z grupą chorych

po radioterapii. W badaniu tym duży nacisk położono na nieprzekraczanie czasu trwania leczenia powyżej 7 tygodni. Przeżycia 36-miesięczne po radiochemioterapii wynosiły 69%, a po radioterapii 66%, natomiast przeżycia 5-letnie wynosiły odpowiednio 62% i 58%.

W badaniu własnym 36-miesięczne przeżycie w największym odsetku stwierdzono po radiochemioterapii u pacjentek bez niedokrwistości (71). Było one istotnie lepsze niż u pacjentek z niedokrwistością (42), jak również lepsze aniżeli u pacjentek bez niedokrwistości leczonych napromienianiem (50%). Natomiast przeżywalność chorych po radioterapii nie zależała od występowania anemii w przebiegu leczenia. *Obermair i wsp.* [28] podają, że niski poziom hemoglobiny jest najsilniejszym czynnikiem prognostycznym, decydującym o niepowodzeniu leczenia w zakresie kontroli miejscowej guza, silniejszym niż stopień klinicznego zaawansowania choroby. Według tego autora tylko u tych chorych, u których poziom hemoglobiny był większy lub równy 11 g/dL, szansa uzyskania całkowitej odpowiedzi na radiochemioterapię wynosiła więcej niż 90%. *Nordsmark i wsp.* [29], a także *Henke i wsp.* [30] sugerują, że rozwój niedokrwistości w przebiegu raka szyjki macicy może być związany z cytokinami uwalnianymi przez komórki guza nowotworowego, z kolei niedokrwistość może wpływać na wzrost frakcji komórek niedotlenionych w obrębie guza, w konsekwencji zmniejszając jego radiowrażliwość. Niedotlenienie komórek guza nowotworowego w wyniku istniejącej niedokrwistości stanowi również przedmiot publikacji *Harrisona i wsp.* [31], w której sugeruje się poprawę miejscowej kontroli guza i przeżycia poprzez korekcję niedokrwistości. O niekorzystnym wpływie obniżonego stężenia hemoglobiny – poniżej 12 g/dL (a nawet 13 g/dL) na wyniki radioterapii raka szyjki macicy we wczesnych stopniach zaawansowania klinicznego choroby donosi również *Martin-Loeches i wsp.* [32]. Z kolei *Thomas* [33], analizując duże retrospektywne badanie kanadyjskie, zaobserwował o 19% wyższe przeżycie 5-letnie wśród chorych leczonych radioterapią z powodu zaawansowanego raka szyjki macicy, u których stężenie hemoglobiny w trakcie leczenia było wyższe niż 12 g/dL w porównaniu z chorymi, u których stężenie to było niższe. *Dunst i wsp.* [34] w grupie 87 chorych z zaawansowanym rakiem szyjki macicy wykazali również, że niski poziom hemoglobiny (poniżej 11 g/dL) stanowił najsilniejszy czynnik prognostyczny dla miejscowej kontroli guza i przeżycia 3-letniego.

W badaniach *Morrisa i wsp.* [11] miejscowa wznowa nowotworowa po radiochemioterapii wystąpiła w 19%, a po radioterapii w 35% przypadków. Podobne wyniki uzyskali *Rose i wsp.* [16]: po radiochemioterapii z cisplatyną 19%, z cisplatyną, fluorouracylem i hydroksymocznikiem 20%, a z hydroksymocznikiem 30%. Mniejszy odsetek wznów nowotworowych stwierdzili *Keys i wsp.* [10]. Po radiochemioterapii wykazali 9% przypadków, a po radioterapii 21%. Natomiast w badaniu własnym w okresie 36-miesięcznej obserwacji miejscowy nawrót choroby był znacznie wyższy, po radiochemioterapii dotyczył on ok. 50%, a po radioterapii ok. 42% przypadków. Odsetki te są zbliżone, z tendencją (bez istotności) lepszej kontroli w grupie leczonych napromienianiem. Odnosząc własne częstsze niepowodzenia w tym zakresie do danych z piśmiennictwa należy ich upatrywać w gorszej charakterystyce stopni zaawansowania klinicznego choroby.

Jak podaje *Urbański* [35] przerzuty nowotworowe w zaawansowanym raku szyjki macicy dotyczą 5–30% chorych. Tak znaczną rozpiętość tłumaczy się różnicami dystrybucji stopni zaawansowania klinicznego choroby w analizowanych grupach i różnym czasem obserwacji oraz różnymi możliwościami diagnostycznymi. *Moris i wsp.* [11] stwierdzili przerzuty nowotworowe po radiochemioterapii w ok. 14% przypadków, a po radioterapii w ok. 33%. *Rose i wsp.* [16] odnotowali mniejszą ilość przerzutów nowotworowych do płuc w grupach po radiochemioterapii z cisplatyną (ok. 19–20%) niż po radiochemioterapii prowadzonej bez jej udziału (ok. 30%). *Keys i wsp.* [10] podają 10% przypadków przerzutów nowotworowych odległych o różnej lokalizacji w grupie chorych po radiochemioterapii z cisplatyną i ok. 13% w grupie pacjentek leczonych napromienianiem. W badaniu własnym wyniki te kształtują się inaczej. Większy, ale nieistotny odsetek przerzutów nowotworowych stwierdzono wśród chorych po radiochemioterapii (ok. 21) niż po radioterapii (ok. 17). Trudno jest wyjaśnić to zjawisko, prawdopodobnie odmienność ta związana jest z małą liczebnością grup i różnicami w dystrybucji stopni zaawansowania wśród chorych. Należy również podkreślić, iż w przytoczonych pracach dane dotyczą okresu 5-letniej, a nie 3-letniej obserwacji. Zwraca również uwagę mniejsza częstość przerzutów nowotworowych do płuc po radiochemioterapii, co pozostaje w zgodności z obserwacjami *Rose i wsp.* [16].

W grupie chorych leczonych metodą skojarzoną istotnie częściej występowały objawy uboczne wynikające z dodatkowego stosowania cisplatyny – nudności, wymioty, leukopenia i trombocytopenia oraz rysująca się tendencja do powstawania niedokrwistości. Wystąpienie tych objawów było w kilku przypadkach przyczyną odstąpienia od zaplanowanego protokołu terapeutycznego, rezygnacji z jednego lub kilku kursów chemioterapii. W grupie z radiochemioterapią nudności i wymioty występowały u ok. 77% pacjentek, natomiast w grupie leczonej napromienianiem tylko u ok. 6%. Podobny rozkład procentowy tych dolegliwości w czasie leczenia tymi metodami wykazali *Peters i wsp.* [12] – odpowiednio 62% i 12,5%. Rzadziej dolegliwości te odnotowali *Morris i wsp.* [11], w ok. 8,7% i 1%. Podobnie leukopenia istotnie częściej (69%) występowała wśród chorych w czasie radiochemioterapii niż podczas radioterapii (26%). *Peters i wsp.* [12] stwierdzili leukopenię u ok. 87,5% chorych w czasie radiochemioterapii, a u 58% w czasie radioterapii. *Abu-Rustum i wsp.* [36] odnotowali ok. 12,3% przypadków ciężkiej leukopenii, która w sposób istotny wpłynęła na zmniejszenie dawki zarówno napromieniania, jak i cytostatyku. Także *Kirwan i wsp.* [37] w dokonanym

przeglądzie piśmiennictwa zauważyli silniejszą tendencję do występowania leukopenii w grupie chorych poddanych radiochemioterapii niż radioterapii. W badaniach własnych również w czasie radiochemioterapii istotnie częściej (35%) występowała trombocytopenia niż podczas radioterapii (9%). Podobnie *Peters i wsp.* [12] podali ok. 24,5% przypadków trombocytopenii w czasie radiochemioterapii i ok. 8% podczas radioterapii. *Abu-Rustum i wsp.* [36] odnotowali jedynie 3% przypadków trombocytopenii poniżej wartości 75000/mm^3 towarzyszącej radiochemioterapii. *Wieczorek i wsp.* [38], badając 21 chorych w stopniu zaawansowania IIB (12 chorych) i IIIB (9 chorych) leczonych skojarzoną metodą z zastosowaniem cisplatyny, stwierdzili leukopenię 2. i 3. stopnia wg WHO w 42% przypadków, trombocytopenię 3. stopnia w 10% przypadków i anemię stopnia 3. w 5% przypadków. Podobne obserwacje poczynili *Kirwan i wsp.* [37] w obszernym, usystematyzowanym przeglądzie wszystkich znanych randomizowanych badań dotyczących radiochemioterapii raka szyjki macicy prowadzonych w latach 1981–2000, obejmujących w sumie 4580 pacjentek. Stwierdzili oni częstsze występowanie bardziej zaawansowanych stopni leukopenii i trombocytopenii, a także niedokrwistości u chorych poddanych radiochemioterapii. Różnica ta dotyczyła przede wszystkim 3. i 4. stopnia toksyczności wg WHO.

Wczesny odczyn popromienny ze strony jelit i pęcherza moczowego występował istotnie częściej (zwłaszcza w 2. stopniu wg RTOG/EORTC) w grupie chorych poddanych radiochemioterapii – odpowiednio 77% i 71% niż poddanych radioterapii – 65% i 61%. Powikłania te w 1. i 2. stopniu nasilenia, zarówno w czasie radiochemioterapii, jak i radioterapii, występowały rzadziej w badaniu *Kirwana i wsp.* [37]. Wczesny jelitowy i pęcherzowy odczyn popromienny w czasie radiochemioterapii autorzy stwierdzili odpowiednio u 45,2% i 17,5% kobiet, a w następstwie radioterapii u 40,8% i 17,1%. W badaniu własnym nie stwierdzono wczesnych odczynów popromiennych 3. i 4. stopnia, tak w obrębie jelit, jak i pęcherza moczowego. Odczyny takie stwierdzili *Kirwan i wsp.* [37] ze strony jelit aż w 8% i pęcherza moczowego w 1,5%, związane z radiochemioterapią i odpowiednio 4,2% i 1,6% po radioterapii. *Keys i wsp.* [10] obserwowali odczyny popromienne o różnym stopniu nasilenia, ale analizując je nie rozdzielali ich na wczesne i późne. W przypadku zastosowania radiochemioterapii stwierdzili u ok. 72% pacjentek odczyny i powikłania popromienne ze strony jelit, a w grupie leczonej tylko napromienianiem u ok. 38,7% chorych. Podobnie jak we własnym, tak i w tym badaniu większość odczynów było w stopniu 1. i 2. *Peters i wsp.* [12] spośród chorych poddanych radiochemioterapii u ok. 55,7% przypadków zaobserwowali biegunkę o różnym nasileniu, z czego ok. 45,9% odpowiadały 1. i 2. stopniu nasilenia. Zaś w grupie pacjentek poddanych tylko radioterapii biegunkę notowano w ok. 54,4% przypadków, z czego ok. 48% o nasileniu 1. i 2. stopnia. Również *Morris i wsp.* [11] w czasie radiochemioterapii opisywali w ok. 8,7% przypadków dolegliwości ze strony jelit o umiarkowanym i poważnym nasileniu, a podczas radioterapii tylko 1 przypadek o umiarkowanym nasileniu (0,51%). Także *Wieczorek i wsp.* [38] wśród chorych w czasie radiochemioterapii zaobserwowali odczyny popromienne wczesne ze strony jelit w 51% przypadków, a pęcherza moczowego w 42% przypadków. Były one jedynie w stopniu 1. i 2. *Czerw-Głąb* [39] podaje odczyny wczesne ze strony jelit i pęcherza moczowego jedynie w 1. i 2. stopniu nasilenia odpowiednio w ok. 32% i 30% przypadków. *Krynicki i wsp.* [40] wskazują na występowanie odczynów ze strony pęcherza moczowego również w 1 i 2 stopniu nasilenia i podkreślają znaczenie współistnienia infekcji dróg moczowych. *Roszak i wsp.* [41] w grupie chorych leczonych metodą skojarzoną opisują wczesny odczyn popromienny ze strony odbytnicy i pęcherza moczowego jedynie w 1. i 2. stopniu, odpowiednio w ok. 28% i 26% chorych.

W badaniu własnym w grupie chorych poddanych radiochemioterapii oraz radioterapii późne odczyny popromienne w 3. i 4. stopniu ze strony jelit oraz pęcherza moczowego stwierdzono odpowiednio w 13,73% i 15,69% oraz 5,66% i 11,32% przypadków. Zaś *Morris i wsp.* [11] odczyny te odnotowali odpowiednio w 11,4% i 4,1% oraz 13,5% i 2,6% przypadków. *Rose i wsp.* [16] późne odczyny jelitowe i ze strony pęcherza moczowego stwierdzili po radiochemioterapii z cisplatyną w 12% i w 5% przypadków, po radiochemioterapii z cisplatyną, fluorouracylem i hydroksymocznikiem u 18% i 2% przypadków oraz z hydroksymocznikiem w 14% i 3% przypadków. Z kolei *Whitney i wsp.* [19] późne odczyny jelitowe i ze strony pęcherza moczowego zaobserwowali u chorych po radiochemioterapii z cisplatyną i 5-fluorouracylem w 7,7% i 1,2% chorych, a po radioterapii z hydroksymocznikiem w 4,3% i 1,6% chorych. *Panek* i *Zieliński* [42] podają ok. 5,5% wczesnych i późnych powikłań po radioterapii, ale dotyczy to chorych w stopniu zaawansowania IB i IIA leczonych operacyjnie i uzupełniająco napromienianych. Z powyższego zestawienia poważnych odczynów popromiennych w stopniu 3. i 4. ze strony jelit wynika, że częstość ich występowania w badaniu własnym jest porównywalna z opisaną w piśmiennictwie. Natomiast odsetek odczynu popromiennego 3. i 4. stopnia ze strony pęcherza moczowego stwierdzony w badaniu własnym przewyższa podane przez innych badaczy. Różnice te są trudne do wytłumaczenia, ale najprawdopodobniej wynikają one z różnic w protokołach radioterapeutycznych (tak teleterapii, jak i brachyterapii). Pewną rolę odgrywać tu może również „polska specyfika" chorych na raka szyjki macicy (wysoki stopień zaawansowania klinicznego choroby, a w konsekwencji konieczność stosowania dużej dawki teleterapii i brachyterapii oraz dużych pól napromieniania).

W badaniu własnym w grupie chorych po radiochemioterapii stwierdzono 9,62% (5 przypadków) przetok jelitowo-pochwowych i 5,77% (3 przypadki) przetok pęcherzowo-pochwowych. W grupie pacjentek po radioterapii odpowiednio: 3,92% (2 przypadki) przetok jelitowych

i 3,92% (2 przypadki) przetok moczowych. Należy jednak podkreślić, że w liczbie tej mogły zostać zawarte również przetoki nowotworowe powstałe w następstwie rozwoju procesu nowotworowego, które nie spełniają kryteriów przetok popromiennych [43, 44]. Uzyskane w trakcie prowadzenia obserwacji dane z różnych ośrodków nie pozwoliły na jednoznaczne stwierdzenie charakteru przetoki, z uwagi na brak dostatecznej diagnostyki i weryfikacji istniejących zmian. Stąd też dane odnośnie ilości występujących w materiale własnym przetok popromiennych są najprawdopodobniej nieco zawyżone.

W piśmiennictwie podaje się bardzo dużą rozpiętość częstości występowania popromiennych przetok odbytniczo-pochwowych i pęcherzowo-pochwowych. W piśmiennictwie polskim podaje się 0,2–2%, a w światowym – 0,3–6% [5, 45, 46]. *Stryker i wsp.* [47] podają 9% przetok kałowych i moczowych wśród chorych leczonych napromienianiem wg programu zbliżonego do stosowanego w badaniu własnym w grupie, w której zastosowano tylko radioterapię. Faktycznie w badaniu tym stwierdzono u 6 pacjentek przetokę pęcherzowo-pochwową, u 12 przetokę odbytniczo-pochwową, przy czym u 6 chorych wystąpiła przetoka kałowa i moczowa. Jak podaje *Perez* i *Kavanagh* [5] częstość występowania poważnych powikłań późnych po leczeniu zaawansowanego raka szyjki macicy IIB i III wynosi 10–15%, a ryzyko poważnych powikłań popromiennych (głównie przetokowych) ze strony jelit jest największe w okresie pierwszych 3 lat po zakończeniu leczenia, natomiast powikłania w obrębie pęcherza moczowego mogą się ujawniać nawet do 20 lat po leczeniu. Według tego autora w raku szyjki macicy IIA–IVA przetoka pęcherza moczowego występuje u ok. 2,3%, a jelitowa u ok. 2,73–3,07% (dane dotyczące chorych leczonych w latach 1959–1989 na Uniwersytecie w Waszyngtonie). W badaniu własnym ilość przetok, zarówno w grupie chorych po radiochemioterapii, jak i po radioterapii, przewyższa dane z piśmiennictwa, przy czym w przypadku radiochemioterapii w większym stopniu. Mieszczą się one jednak w szeroko pojętym odsetku (10–15) – *Perez* i *Kavanagh* [5] występowania poważnych późnych powikłań.

Polska charakteryzuje się pewną specyfiką pacjentek, chore są kwalifikowane do leczenia w wysokich stopniach zaawansowania klinicznego choroby, o dużym stopniu zaniedbania, a to może w sposób niekorzystny determinować rezultaty leczenia. W badaniach *Morrisa i wsp.* [11] na 403 chore, te w III stopniu zaawansowania stanowiły jedynie ok. 28%, a w stopniach zaawansowania IIB i III ok. 64% ogółu badanych. W badaniach *Pearcey'a i wsp.* jedynie 8% stanowiły chore w stopniach zaawansowania III i IV [14]. Porównując to do grup pacjentek badanych w Polsce, stwierdza się zasadniczą różnicę w procentowym rozdziale stopni zaawansowania klinicznego raka wśród chorych. W materiale badawczym w Polsce przeważają stopnie zaawansowania II, III i IV. Jak podaje *Roszak* [17] w materiale Wielkopolskiego Centrum Onkologii, w latach 1995–1997 i 1999–2002 leczono 337 chorych z rakiem szyjki macicy w stopniu zaawansowania IIIB, co stanowi kilkakrotnie większą liczbę chorych w takim stopniu zaawansowania aniżeli w badaniu *Morrisa* [11], czy w badaniu *Pearcey'a* [14]. W badaniu własnym tylko jedna chora była w stopniu zaawansowania nowotworu IIA, pacjentki z zaawansowaniem choroby IIB stanowiły ok. 78%, a IIB i IIIB ok. 94% badanych, co może potwierdzać odmienną specyfikę chorych na terenie Polski.

Złe wyniki leczenia raka szyjki macicy w Polsce mogą więc być odzwierciedleniem wysokiego stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu w chwili kwalifikacji do leczenia. Praca wykazała, że najważniejszym czynnikiem decydującym o wynikach leczenia bez względu na zastosowany protokół leczenia był stopień klinicznego zaawansowania choroby w chwili podjęcia leczenia. Im był on wyższy, tym rokowanie było gorsze. Uzyskane dane wskazują na tendencję występowania korzystniejszych 36-miesięcznych przeżyć po radiochemioterapii, szczególnie w grupie bez niedokrwistości. Radiochemioterapia związana jest z większym odsetkiem występowania odczynów wczesnych ze strony pęcherza moczowego i jelit oraz toksyczności hematologicznej, jak i późnych odczynów ze strony pęcherza moczowego, ale w szeroko akceptowanych granicach toksyczności terapii.

Wnioski

1. Radiochemioterapia w porównaniu z radioterapią stosowaną w zaawansowanych stadiach raka szyjki macicy daje lepsze wyniki z wyjątkiem chorych ze stwierdzoną niedokrwistością.
2. Zastosowanie cisplatyny w połączeniu z radioterapią w wysokich stopniach zaawansowania raka szyjki macicy nasila odczyn popromienny, zwłaszcza w zakresie odczynów hematologicznych oraz wczesnych odczynów popromiennych ze strony jelit, a także wczesnych oraz późnych odczynów ze strony pęcherza moczowego.
3. Skojarzona metoda radiochemioterapii stosowana w zaawansowanych stadiach klinicznych raka szyjki macicy, poprzez nasilanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony jelit oraz wczesnych i późnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego, może wpływać niekorzystnie na jakość życia pacjentek w czasie i po zakończeniu leczenia.
4. Z uwagi na istotnie częstsze występowanie wczesnych odczynów popromiennych ze strony jelit, jak i wczesnych oraz późnych odczynów popromiennych ze strony pęcherza moczowego w grupie leczonej metodą skojarzoną, wskazane jest stosowanie technik i procedur aplikacyjnych pozwalających zmniejszyć dawki pochłonięte w tych narządach podczas brachyterapii.
5. Podstawowym czynnikiem rokowniczym w inwazyjnym raku szyjki macicy, niezależnie od stosowanego schematu leczenia, jest stopień klinicznego zaawansowania choroby.

Piśmiennictwo

1. *Didkowska J., Wojciechowska U., Tarkowski W., Zatoński W.*: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2000 r. Krajowy Rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa 2003.
2. *Roszak A., Cikowska-Woźniak E., Bratos K., Włodarczyk H.*: Radiochemioterapia zaawansowanego raka szyjki macicy – ocena tolerancji leczenia. Ginek. Prakt. 2001, 9, 119–121.
3. *Markowska J.*: Epidemiologia i etiopatogeneza raka szyjki macicy. W: Onkologia ginekologiczna. Ed. J. Markowska. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Wrocław 2002, 410–418.
4. *Strzyżowski P., Kędzia H., Kędzia W., Olejnik M.*: Rak szyjki macicy. In: Onkologia Ginekologiczna. Ed. M. Spaczyński. Wydawnictwo medyczne Urban & Partner, Wrocław, 1997, 127–169.
5. *Perez C.A., Kavanagh B.D.*: Uterine Cervix. In: Principles and Practice of Radiation Oncology. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004, 1800–1915.
6. *Brock A., Prager W., Bohme R., Pohlmann S.*: Methode und Ergebnise der simultanen Radiochemotherapie mit Carboplatin bei fortgeschrittenen Zervixkarzinomen. Strahlenther Onkol. 1994, 170, 264–268.
7. *Kabacińska R., Zuchora A., Ślosarek K.*: Klasyczne systemy brachyterapii. Brachyterapia HDR. In: Brachyterapia HDR. Ed. R. Makarewicz. Wydawnictwo Medyczne Via Medica, Gdańsk 2004, 31–45.
8. *Smaniotto D., Andrulli A.D., Tortoreto F., Niespolo R.M., Valentini V.*: Organ preservation in locally advanced carcinoma of the uterine cervix. Rays 1997, Jul-Sep: 472–477.
9. *De Vos F.Y., Bos A.M., Gietema J.A., Pras E., Van der Zee A.G., Vries E.G. et al.*: Paclitaxel and carboplatin concurrent with radiotherapy for primary cervical cancer. Anticancer Res. 2004, 24 (1), 345–348.
10. *Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., Muderspach L.I., Chafe W.E., Suggs C.L. et al.*: Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 1154–1161.
11. *Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grisby P.W., Levenback C., Stevens R.E. et al.*: Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high- risk cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 1137–1143.
12. *Peters III W.A., Liu P.Y., Barrett II R.J., Stock R.J., Monk B.J., Berek J.S. et al.*: Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. J. Clin. Oncol. 2000, 18, 1606–1613.
13. *Zarbá J.J., Jaremtchuk A.V., Gonzalez Jazey P., Keropican M., Castagnino R., Mina C. et al.*: (Grupo de Estudio, Tratamiento e Investigacion del Cancer del Sur) Argentina. A phase I-II study of weekly cisplatin and gemcitabine with concurrent radiotherapy in locally advanced cervical carcinoma. Ann. Oncol. 2003, 14, 1285–1290.
14. *Pearcey R., Brundage M., Drouin P., Jeffrey J., Johnston D., Lukka H. et al.*: Phase III trial comparing radical radiotherapy with and without cisplatin chemotherapy in patients with advanced squamous cell cancer of the cervix. J. Clin. Oncol. 2002, 20 (4), 966–972.
15. *Rose P.G., Blessing J.A., Gershenson D.M., McGehee R.*: Paclitaxel and cisplatin as first-line therapy in recurrent or advanced squamous cell carcinoma of the cervix: A Gynecologic Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1999, 17 (9), 2676–2680.
16. *Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Deppe G., Mainman M.A. et al.*: Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999, 340, 1144–1153.
17. *Roszak A.*: Badania nad skutecznością radiochemioterapii chorych na zawansowanego raka szyjki macicy. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2004, 9 (S2), 132–240.
18. *Rusiecka M., Ziemba B., Dryl J., Bojarowska K., Słocka B.*: Results of treatment with concurrent radiotherapy and cisplatin-based chemotherapy for cancer of the uterine cervix – a preliminary assessment. Nowotwory, 2002, 52 (4), 301–304.
19. *Whitney C.W., Sause W., Bundy B.N., Malfetano J.H., Hannigan E.V., Flower W.C. et al.*: Randomized comparison of fluorouracil plus cisplatin versus hydroxyurea as an adjunct to radiation therapy In stage IIB–IVA carcinoma of the cervix with negative para-aortic lymph notes: a Gynecologic Oncology Group and Southwest Oncology Group study. J. Clin. Oncol. 1999, 17, 1339–1348.
20. *Highley M.S., Samandas N., Ziras N., Morgan M.M., Hill M.E., Stein R. et al.*: A phase II study of ifosfamide and bleomycin in advanced or recurrent cervical carcinoma. Int. J. Gynecol. Cancer, 1996, 6, 323–327.
21. *Monaghan J.*: Time to add chemotherapy to radiotherapy for cervical cancer. Lancet, 1999, 353, 1288–1289.
22. *Pierquin B.*: Precis de Curietherapie, Endocurietherapie et Plesiocurietherapie. Ed. Masson, Paris 1964.
23. *Grigsby P.W., Williamson J.F., Chao K.S.C., Perez C.A.*: Cervical tumor control evaluated with ICRU 38 reference volumes and integrated reference air kerma. Radiother. Oncol. 2001, 58, 19–23.
24. ICRU Report No. 38. Dose and volume specification for reporting intracavitary therapy in gynecology. Bethesda MI: International Commision on Radiation Units and Measurements, 1985.
25. *Marinello G.*: Review of the recommendations and of the specifications of LDR/HDR brachytherapy carcinoma in cervix. Workshop on dose rate variations in brachytherapy of cervix carcinoma stages I & II, Venezia, May 12, 1993, 9–29.
26. National Cancer Institute, USA. Concurrent chemoradiation for cervical cancer. Feb 22, 1999 (clinical announcement).
27. *Gasińska A., Fowler J.F., Lind B.K., Urbański K.*: Influence of overall treatment time and radiobiological parameters on biologically effective doses in cervical cancer patients treated with radiation therapy alone. Acta Oncol. 43 (7), 657–666.
28. *Obermair A., Cheuk R., Horwood K., Janda M., Bachtiary B., Schwanzeiberg B. et al.*: Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of treatment in patients with cervical carcinoma. Cancer, 2001, 92 (4), 903–908.
29. *Nordsmark M., Overgaard M., Overgaard J.*: Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. Radiother. Oncol. 1996, 41, 31–40.
30. *Henke M., Bechtold C., Momm F., Dörr W., Guttenberger R.*: Blood hemoglobin level may affect radiosensitivity – preliminary results on acutely reacting normal tissues. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 2000, 48, 339–345.
31. *Harrison L.B., Chadha M., Hill R.J., Hu K., Shasha D.*: Impact of tumor hypoxia and anaemia on radiation therapy. Oncologist. 2002, 7 (6), 492–508.
32. *Martin-Loeches M., Orti R.M., Asins E., Llixiona J.*: The prognostic implications of anaemia in the outcome of patients with early stages of uterine cervix carcinoma. Arch. Gynecol. Obstet. 2003, 267 (3), 121–125.
33. *Thomas G.M.*: Raising hemoglobin: an opportunity for increasing survival? Oncology, 2002, 63, Suppl. 2, 19–28.
34. *Dunst J., Strauss H.G., Krause U., Pelz T., Koelbl H., Haensgen G.*: Anaemia in cervical cancers: impact on survival, patterns of relapse, and association with hypoxia and angiogenesis. Int. J. Radiat. Biol. Phys. 2003, 56 (3), 778–787.
35. *Urbański K.*: Radioterapia i radiochemioterapia raka szyjki macicy. In: Nowotwory narządu płciowego kobiet. XV Polska Szkoła Onkologii, 2001.
36. *Abu-Rustum N., Lee S., Correa A., Massad S.*: Compliance with and acute hematologic toxic effects of chemoradiation in indigent women with cervical cancer. Gynecol. Oncol. 2001, 81, 88–91.
37. *Kirwan J.M., Symonds P., Green J.A., Tierney J., Collingwood M., Williams Ch.J.*: A systematic review of acute and late toxicity of concomitant chemoradiation for cervical cancer. Radiother. Oncol. 2003, 68, 217–226.
38. *Wieczorek A., Kędzierawski P., Smok-Kalwat J., Banatkiewicz P.*: Assessment of early toxicity of concomitant radio-chemotherapy in the treatment of locally advanced cervical cancer. Rep. Prac. Onco. Radiother. 2002, 7 (1), 11–14.
39. *Czerw-Głąb K.*: Wczesne powikłania popromienne w pęcherzu moczowym i odbytnicy a ryzyko wystąpienia powikłań późnych w tych

narządach u kobiet napromienianych z powodu raka szyjki macicy. Ginekol. Onkol. 2004, 1 (2), 30–36.
40. *Krynicki R., Jońska J., Lindner B., Panek G., Gawrychowski K., Bidziński M.*: Znaczenie infekcji bakteryjnych układu moczowego w patogenezie odczynów popromiennych pęcherza moczowego u chorych napromienianych na obszar miednicy małej z powodu nowotworów narządów płciowych kobiecych. Ginekol. Onkol. 2004, 1 (2), 37–43.
41. *Roszak A., Bratos K., Cikowska-Woźniak E., Wojciechowska-Łącka A.*: Radiochemioterapia chorych na zaawansowanego raka szyjki macicy – wpływ toksyczności leczenia na przebieg zaplanowanej procedury terapeutycznej. Rep. Pract. Oncol. Radiother. 2004, 9, Suppl. 2, 308.
42. *Panek G., Zieliński J.*: Powikłania leczenia skojarzonego inwazyjnego raka szyjki macicy. Nowotwory, 1999, 49, Suppl. 2, 28–30.
43. *Borkowski A.*: Popromienne powikłania urologiczne. Nowotwory, 1995, 45, 116–127.
44. *Nowacki M.P., Nasierowska-Guttmejer A.*: Zmiany popromienne odbytnicy. Nowotwory, 1995, 45, 128–133.
45. *Nowacki M.P.*: Leczenie chirurgiczne popromiennych przetok pochwowo-odbytniczych. Operacja sposobem Parksa – operacją z wyboru? Nowotwory, 1997, 47, 735–742.
46. *Szawłowski A.*: Popromienna przetoka pochwowo-odbytnicza (fistula rectovaginalis postradiologica) – problem kliniczny. Nowotwory, 1984, 34 (3), 213–221.
47. *Stryker J.A., Bartholomew M., Velkley D.E., Cunnigham D.E., Mortel R., Craycraft G. et al.*: Bladder and rectal complications following radiotherapy for cervix cancer. Gynecol. Oncol. 1988, 29, 1–11.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 41–48

MARIA PIETRZAK-NOWACKA, KRZYSZTOF SAFRANOW[1], KRZYSZTOF DZIEWANOWSKI[2], ALICJA DĘBSKA-ŚLIZIEŃ[3], MACIEJ GŁYDA[4], EDYTA GOŁEMBIEWSKA, MAGDALENA JANKOWSKA[3], MONIKA NOWOSIAD[5], BOLESŁAW RUTKOWSKI[3], KAZIMIERZ CIECHANOWSKI

IMPACT OF POSTTRANSPLANT DIABETES MELLITUS ON GRAFT FUNCTION IN AUTOSOMAL DOMINANT POLYCYSTIC KIDNEY DISEASE PATIENTS AFTER KIDNEY TRANSPLANTATION

WPŁYW CUKRZYCY POTRANSPLANTACYJNEJ NA FUNKCJĘ PRZESZCZEPU U PACJENTÓW Z AUTOSOMALNĄ DOMINUJĄCĄ WIELOTORBIELOWATOŚCIĄ NEREK PO TRANSPLANTACJI NERKI

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Kazimierz Ciechanowski*

[1] Zakład Biochemii Katedry Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*

[2] Oddział Nefrologii i Dializ Samodzielnego Publicznego Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie
ul. Arkońska 4, 71-450 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Krzysztof Dziewanowski*

[3] Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Gdańsku
ul. Dębinki 7, 80-207 Gdańsk
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Bolesław Rutkowski*

[4] Oddział Transplantologii i Chirurgii Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu
ul. Juraszów 7/19, 60-479 Poznań
Kierownik: dr n. med. *Maciej Głyda*

[5] Katedra i Zakład Mikrobiologii i Immunologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Stefania Giedrys-Kalemba*

Streszczenie

Wstęp: Cukrzyca potransplantacyjna (PTDM) stanowi istotny problem kliniczny pogarszając funkcję przeszczepu oraz jakość życia biorców. Negatywny wpływ PTDM na funkcję graftu wiąże się m.in. z przewlekłą nefropatią graftu, jak również z wystąpieniem ogólnoustrojowych powikłań infekcyjnych, nawracających infekcji czy zakażeń układu moczowego (ZUM). Wyniki kilku wcześniejszych badań sugerują, że pacjenci z autosomalną dominującą wielotorbielowatością nerek (ADPKD) są szczególnie predysponowani do wystąpienia PTDM.

Celem pracy była 1) ocena wpływu PTDM na funkcję graftu u pacjentów z ADPKD oraz innymi przyczynami niewydolności nerek w okresie 12 miesięcy po przeszczepieniu, jak również 2) odpowiedź na pytanie, czy etiologia niewydolności nerek (ADPKD vs non-ADPKD) oraz wystąpienie PTDM są niezależnymi predyktorami funkcji graftu, oraz czy zachodzi pomiędzy nimi istotna interakcja.

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 98 par biorców, którzy otrzymali nerki od tego samego zmarłego dawcy, gdy przyczyną niewydolności nerek u jednego z nich było ADPKD, a u drugiego przyczyna była inna, z wyłączeniem nefropatii cukrzycowej. Cukrzycę rozpoznawano wg kryteriów zaproponowanych przez American Diabetes Association. Analizie statystycznej poddano: wiek, płeć, obecność powikłań po transplantacji, jak: ATN, wczesne odrzucenie przeszczepu, powikłania chirurgiczne, infekcyjne z wyłączeniem ZUM, ZUM oraz parametry funkcji nerek (surowicze stężenia mocznika,

kreatyniny, kwasu moczowego) w 3., 6. i 12. miesiącu po transplantacji.

Wyniki: Pacjenci z ADPKD w chwili przeszczepu nerki byli znamiennie starsi od pacjentów non-ADPKD (mediana 49,5 vs 45,3 lat; p < 0,00008). Częstość występowania PTDM w obu grupach pacjentów nie różniła się istotnie statystycznie (19% w grupie ADPKD i 18% w grupie non -ADPKD; p = 1,0). W grupie pacjentów z ADPKD surowicze stężenia mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego po transplantacji nie różniły się istotnie pomiędzy podgrupami z PTDM i non-PTDM. W grupie pacjentów non -ADPKD wykazano po 3 i 6 miesiącach po transplantacji istotnie wyższe surowicze stężenia mocznika (77,5 mg/dL vs 54,0 mg/dL; p = 0,007 i 77,0 mg/dL vs 56,7 mg/dL; p = 0,016) i kwasu moczowego (7,7 mg/dL vs 6,8 mg/dL; p = 0,001 i 7,3 mg/dL vs 6,2 mg/dL; p = 0,034) w podgrupie PTDM niż w podgrupie non-PTDM. Stężenie kreatyniny było istotnie wyższe w grupie PTDM w 12. miesiącu po transplantacji (1,87 mg/dL vs 1,5 mg/dL; p = 0,035), a na granicy istotności w 6. miesiącu po transplantacji (1,77 mg/dL vs 1,5 mg/dL; p = 0,057).

W grupie pacjentów z ADPKD, w podgrupie z PTDM odsetek powikłań infekcyjnych był nieco wyższy niż w podgrupie non-PTDM, ale różnica nie była znamienna statystycznie (37% vs 18%; p = 0,12), natomiast ZUM w podgrupie PTDM występowały znamiennie częściej (47% vs 18%; p = 0,013). W analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono istotnego wpływu obecności ADPKD na żaden z parametrów funkcji graftu. Nie stwierdzono istotnej interakcji pomiędzy obecnością ADPKD i PTDM we wpływie na parametry funkcji graftu, co oznacza, że PTDM podobnie negatywnie wpływała na te parametry u pacjentów z ADPKD i non-ADPKD.

Wnioski: Cukrzyca potransplantacyjna wpływa negatywnie na funkcję graftu, niezależnie od rozpoznania ADPKD. Obecność PTDM u biorców graftu z ADPKD istotnie predysponuje do zakażeń układu moczowego.

H a s ł a: ADPKD – niewydolność nerek – cukrzyca potransplantacyjna – czynność graftu.

Summary

Introduction: Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) remains the significant clinical problem and impairs the quality of life of renal transplant recipients. Negative influence of PTDM on graft function is associated with chronic allograft nephropathy, systemic infectious complications, recurrent infections or urinary tract infections. Some earlier studies suggest that patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease (ADPKD) are at special risk of developing PTDM.

The aim of our study was to assess the influence of PTDM on graft function in recipients with ADPKD and other causes of renal failure during 12-month follow-up. Another aim of the study was to answer the question if the etiology of renal failure (ADPKD vs non-ADPKD) and the development of PTDM were independent predictors of graft function and if there was a significant interaction between them.

Material and methods: 98 pairs of kidney recipients from the same cadaveric donor were included into the study, with the ADPKD-related renal failure in one of the recipients, and different reasons for transplant in the other, with exclusion of the diabetic nephropathy. Diabetes was diagnosed according to American Diabetes Association (ADA) criteria. For statistical analysis the following parameters were included: age, sex, development of posttransplant complications such as: PTDM, acute tubular necrosis (ATN) and early graft rejection, the presence of surgical and infectious complications (urinary tract infections excluded) and urinary tract infections as well as kidney function parameters such as serum urea, creatinine and uric acid concentrations 3, 6 and 12 months after transplantation.

Results: At the time of transplantation ADPKD patients were significantly older than non ADPKD patients (median 49.5 vs 45.3 years, p < 0.00008). There was no significant difference in incidence of PTDM between the study groups (19% in the ADPKD group and 18% in non-ADPKD group, p = 1.0). In ADPKD group no significant differences in serum urea, creatinine and uric acid following transplant were found between PTDM and non-PTDM subgroups. In non-ADPKD group, 3 and 6 months after transplantation, serum urea concentrations (77.5 mg/dL vs 54.0 mg/dL, p = 0.007 and 77.0 mg/dL vs 56.7 mg/dL, p = 0.016) and uric acid concentrations (7.7 mg/dL vs 6.8 mg/dL, p = 0.001 and 7.3 mg/dL vs 6.2 mg/dL, p = 0.034) were significantly higher in PTDM than in non-PTDM subgroup. Serum creatinine concentration was significantly higher in PTDM group 12 months following transplant (1.87 mg/dL vs 1.5 mg/dL, p = 0.035), with borderline significance 6 months following transplant (1.77 mg/dL vs 1.5 mg/dL, p = 0.057).

In PTDM subgroup of ADPKD patients the percentage of infectious complications was slightly higher than in non-PTDM subgroup, but the difference was not statistically significant (37% vs 18%, p = 0.12), urinary tract infections were significantly more prevalent in PTDM subgroup (47% vs 18%, p = 0.013).

In multivariate analysis no significant influence of ADPKD on any of the parameters of graft function was found. Significant interaction between ADPKD and PTDM presence for their influence on parameters of graft function was not found either what suggests that PTDM had a similar negative effect on these parameters in both ADPKD and non-ADPKD patients.

Conclusions: 1. PTDM has negative influence on graft function independently of ADPKD diagnosis. 2. PTDM presence in ADPKD group significantly predisposes to urinary tract infections.

K e y w o r d s: ADPKD – renal failure – posttransplant diabetes mellitus – graft function.

Introduction

Posttransplant diabetes mellitus (PTDM) remains the significant clinical problem and impairs the quality of life of renal transplant recipients [1]. Some studies with long follow-up showed that PTDM had negative influence on graft survival [2, 3] though the results of others did not confirm it [1, 4]. In the study of *Sezer et al*. they did not show the negative impact of PTDM on renal graft function in 3-year follow-up, as in PTDM and non-PTDM groups of patients serum creatinine concentrations after 12 months of follow-up were not significantly different (1.4 ± 0.6 vs 1.9 ± 1.8 mg/dL). However, in the group of patients with PTDM atherosclerotic disease was significantly more prevalent (26.9% vs 9.6%, p = 0.0019) [5]. Chronic allograft nephropathy which leads to earlier graft loss, is one of the severe consequences of PTDM [6]. The studies of *Koselj et al*. showed that the presence of *de novo* diabetes can contribute to renal graft nephropathy even one year after transplantation. The electron microscope examination of graft biopsy specimens in patients with PTDM showed changes of diabetic glomerulosclerosis type in 50% of biopsies. The authors concluded that diabetic nephropathy of the graft *de novo* could be a frequent PTDM complication [7]. Systemic and recurrent infections as well as acute graft rejections can also be a consequence of PTDM. In the study of *Saleem et al*. the authors showed that in patients with PTDM infections were more common compared to non-PTDM group (57.1% vs 29.2%) [8]. According to some authors, patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) are at special risk of developing PTDM [9, 10, 11]. However, in the available literature we found only one study concerning the influence of PTDM on graft and patient's survival in subjects with ADPKD. *De Mattos et al*. studied the influence of PTDM on long-term graft and patient's survival and showed that these indices were not different in the groups of ADPKD and non-ADPKD patients. The authors also showed that, independently of ADPKD diagnosis, the survival of graft recipients who developed PTDM in the first year after transplantation was significantly shorter compared to patients without PTDM (survival median 109.3 months vs 121 months, p = 0.008) [10].

The aim of our study was to assess the influence of PTDM on graft function in recipients with ADPKD and other causes of renal failure during 12-month follow-up. In our research, in contrast to the previous studies, the control group comprised of non-ADPKD graft recipients with the organ transplanted from the same donor as ADPKD patients. Another aim of the study was to answer the question if etiology of renal failure (ADPKD vs non-ADPKD) and the development of PTDM were independent predictors of graft function and if there was a significant interaction between them.

Material and methods

The study was based on medical records of kidney transplant recipients from 1988–2005 included in the databases of Polish transplant centers in Gdańsk, Poznań and two centers in Szczecin. Pairs of kidney recipients from the same cadaveric donor were included into the study, with the ADPKD-related renal failure in one of the recipients, and different reasons for transplant in the other, with exclusion of the diabetic nephropathy. Initially 123 pairs were qualified for the study, however, due to incomplete data (lack of follow-up, not available glycaemia values in the first month after transplantation), one hundred pairs were analyzed further. Additionally, two more pairs were excluded due to the history of diabetes in ADPKD patients prior to the graft implantation procedure, thus for the final analysis 98 pairs (196 recipients) were included. All subjects were of Caucasian origin. Follow-up lasted 12 months.

For statistical analysis, in both ADPKD and non-ADPKD groups, the following parameters were included: age, sex, development of posttransplant complications such as: PTDM, acute tubular necrosis (ATN) and early graft rejection, the presence of surgical and infectious complications (urinary tract infections excluded) and urinary tract infections. Kidney function parameters such as serum urea, creatinine and uric acid concentrations measured 3, 6 and 12 month following transplantation underwent statistical analysis. Diabetes was diagnosed according to the American Diabetes Association (ADA) criteria if two fasting plasma glucose measurements were ≥ 126 mg/dL or if two random glycaemia values were ≥ 200 mg/dL [12].

Statistics

Tests for paired data were used to compare parameters between ADPKD and non-ADPKD kidney recipients: McNemar's chi-square test for qualitative variables and Wilcoxon's signed-rank test for quantitative variables. Comparison of qualitative and quantitative variables between PTDM and non-PTDM patients was performed with Fisher's exact test and Mann–Whitney's test, respectively. Significance of changes in glycaemia values during 12-month follow-up was assessed with Friedman's ANOVA and Wilcoxon's signed-rank test. The influence of etiology of renal failure (ADPKD vs non-ADPKD), development of PTDM and interaction of these two factors on posttransplant serum creatinine, urea and uric acid concentrations underwent multivariate analysis using general linear models (GLM) adjusted for patients' age. Results with $p < 0.05$ were considered statistically significant. Data are presented as number (percentage) for nominal variables or median (interquartile range) for quantitative variables.

Results

In the non-ADPKD group causes of renal failure were: chronic glomerulonephritis (58% of patients), reflux nephropathy (10.2%), hypertensive nephropathy (8.2%), bacterial

chronic interstitial nephritis (5.1%), nephrolithiasis (1%); in the remaining 17.5% of patients the etiology of renal failure was unknown. During 1-year follow-up 3 ADPKD patients and 2 non-ADPKD patients died. Graft explantation was performed in 1 ADPKD patient and in none of the non-ADPKD patients. The differences between the groups in the frequency of these episodes were not statistically significant.

Clinical characteristics of the 98 pairs of ADPKD and non-ADPKD patients is presented in table 1.

At the time of kidney transplantation ADPKD patients were significantly older than non-ADPKD patients. No significant difference in male to female ratio was found between the study groups. Incidence of PTDM was 19% in the ADPKD group and 18% in non-ADPKD group, with no significant differences noted between the groups ($p = 1.0$). No significant differences in serum urea, creatinine and uric acid concentrations measured 3, 6 and 12 months following transplant were found between ADPKD and non-ADPKD groups. Early graft rejection and ATN had similar incidence in both groups. The frequency of infectious complications and urinary tract infections did not significantly differ between the groups either.

In both groups (ADPKD and non-ADPKD) subgroups of patients with PTDM and without PTDM were established of which characteristics were compared in table 2.

In ADPKD group no significant differences in serum urea, creatinine and uric acid following transplant were found between PTDM and non-PTDM subgroups. In non-ADPKD group, serum urea concentrations measured 3 and 6 months following transplantation were significantly higher in PTDM than in non-PTDM subgroup. Serum creatinine concentration was significantly higher in PTDM group 12 months following transplant, with borderline significance 6 months following transplant. Uric acid concentrations were also significantly higher in PTDM than non-PTDM groups 3 and 6 months following transplant. The incidence of early graft rejection and ATN did not differ between PTDM and non-PTDM patients, in both ADPKD and non-ADPKD groups. In PTDM subgroup of ADPKD patients the percentage of infectious complications was slightly higher

T a b l e 1. **Characteristics of 98 pairs of ADPKD and non-ADPKD renal graft recipients**

T a b e l a 1. **Charakterystyka 98 par biorców przeszczepu nerki z ADPKD i bez ADPKD**

Parameter / Parametr	Number of pairs with data Liczba par z danymi	ADPKD	Non-ADPKD Bez ADPKD	p*
Age at Tx / Wiek	98	49.5 (12.6)	45.3 (22.2)	0.00008
Gender M/F (% males) / Płeć M/K (procent mężczyzn)	98	58%	60%	0.88
PTDM	98	19%	18%	1.00
ATN	98	21%	28%	0.29
Early graft rejection / Wczesne odrzucenie przeszczepu	98	24%	25%	1.00
Infectious complications / Powikłania infekcyjne	98	21%	24%	0.86
Urinary tract infections / Zakażenia układu moczowgo	98	24%	18%	0.47
Surgical complications / Powikłania chirurgiczne	98	24%	16%	0.31
Urea 3 months after Tx (mg/dL) Mocznik 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	92	56.0 (34.0)	56.0 (34.8)	0.94
Urea 6 months after Tx (mg/dL) Mocznik 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	84	57.3 (29.0)	58.7 (31.7)	0.86
Urea 12 months after Tx (mg/dL) Mocznik 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	78	52.5 (30.0)	55.8 (41.0)	0.81
Creatinine 3 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	92	1.6 (0.7)	1.6 (0.8)	0.33
Creatinine 6 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	84	1.6 (0.7)	1.6 (0.8)	0.36
Creatinine 12 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	78	1.6 (0.8)	1.6 (0.8)	0.40
Uric acid 3 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	74	6.5 (2.7)	6.3 (2.5)	0.54
Uric acid 6 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	61	6.5 (2.4)	6.3 (2.1)	0.11
Uric acid 12 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	52	6.6 (2.2)	6.3 (2.4)	0.18

Data are given as median (interquartile range) or percentage of patients with available data / Wynik podano jako medianę (rozstęp międzykwartylowy) lub odsetek pacjentów z dostępnymi danymi

*ADPKD vs non-ADPKD; McNemar's chi-square test for qualitative variables and Wilcoxon's test for quantitative variables was used / ADPKD vs non-ADPKD; zastosowano test chi-kwadrat McNemary dla zmiennych jakościowych i test Wilcoxona dla zmiennych mierzalnych

T a b l e 2. **Characteristics of patients with PTDM and without PTDM in the groups of ADPKD and non-ADPKD renal graft recipients**

T a b e l a 2. **Porównanie charakterystyk biorców przeszczepu nerki z cukrzycą potransplantacyjną (PTDM) i bez cukrzycy potransplantacyjnej (non-PTDM) w grupach z ADPKD i bez ADPKD**

Parameter / Parametr	ADPKD patients / Pacjenci z ADPKD				Non-ADPKD patients / Pacjenci bez ADPKD			
	n	non-PTDM	PTDM	p*	n	non-PTDM	PTDM	p*
Age at Tx / Wiek	79/19	49.1 (13.6)	51.6 (10.6)	0.30	80/18	44.6 (24.3)	46.6 (10.5)	0.21
Gender (% males) / Płeć (% mężczyzn)	79/19	59%	53%	0.61	80/18	59%	67%	0.60
ATN	79/19	22%	21%	1.00	80/18	28%	28%	1.00
Early graft rejection Wczesne odrzucenie przeszczepu	79/19	27%	11%	0.23	80/18	21%	39%	0.14
Infectious complications Powikłania infekcyjne	79/19	18%	37%	0.12	80/18	20%	39%	0.12
Urinary tract infections Zakażenia układu moczowego	79/19	18%	47%	0.013	80/18	19%	17%	1.00
Surgical complications Powikania chirurgiczne	79/19	25%	16%	0.55	80/18	14%	28%	0.16
Urea 3 months after Tx (mg/dL) Mocznik 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	76/18	55.9 (34.4)	66.7 (19.0)	0.31	80/16	54.0 (32.6)	77.5 (50.1)	0.0072
Urea 6 months after Tx (mg/dL) Mocznik 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	70/16	55.9 (27.0)	66.5 (48.0)	0.11	78/16	56.7 (36.4)	77.0 (44.7)	0.016
Urea 12 months after Tx (mg/dL) Mocznik 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	66/16	53.5 (30.0)	55.0 (33.4)	0.47	70/16	55.4 (42.0)	73.2 (57.8)	0.12
Creatinine 3 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	76/18	1.6 (0.7)	1.5 (0.5)	0.60	80/16	1.6 (0.8)	1.9 (1.2)	0.13
Creatinine 6 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	70/16	1.6 (0.6)	1.4 (1.1)	0.92	78/16	1.5 (0.9)	1.8 (0.9)	0.057
Creatinine 12 months after Tx (mg/dL) Kreatynina 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	66/16	1.6 (0.9)	1.6 (0.8)	0.66	70/16	1.5 (0.8)	1.9 (0.9)	0.035
Uric acid 3 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 3 miesiące po transplantacji (mg/dL)	70/15	6.3 (2.4)	7.6 (2.5)	0.17	67/15	5.8 (2.0)	7.7 (2.3)	0.0014
Uric acid 6 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 6 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	58/14	6.3 (2.1)	8.4 (3.7)	0.084	64/15	6.2 (2.1)	7.3 (3.0)	0.034
Uric acid 12 months after Tx (mg/dL) Kwas moczowy 12 miesięcy po transplantacji (mg/dL)	54/13	6.6 (1.9)	7.9 (2.4)	0.49	54/14	6.2 (2.2)	7.0 (2.9)	0.44

Data are given as median (interquartile range) or percentage of patients with available data / Wynik podano jako medianę (rozstęp międzykwartylowy) lub odsetek pacjentów z dostępnymi danymi

*PTDM vs non-PTDM; Fisher's exact test for qualitative variables and Mann–Whitney's test for quantitative variables were used / zastosowano dokładny test Fishera dla zmiennych jakościowych i test U Manna–Whitneya dla zmiennych mierzalnych

than in non-PTDM subgroup, but the difference was not statistically significant. Urinary tract infections were significantly more prevalent in PTDM subgroup. In non-ADPKD group, the percentage of infectious complications was higher in PTDM subgroup, however the difference, similarly to ADPKD group, was not statistically significant. Urinary tract infections had similar incidence in both PTDM and non-PTDM subgroups. The percentage of surgical complications in any of the study groups was not significantly dependent on PTDM development.

The results of GLM analyses of combined effect of independent variables: etiology of renal failure (ADPKD vs non-ADPKD), PTDM presence and interaction between these factors on parameters of graft function in 196 recipients after adjustment for recipients' age is presented in table 3.

The presence of PTDM was associated with significantly higher serum urea (of approximately 15 mg/dL) and uric acid (of approximately 1.2 mg/dL) concentrations 3 and 6 months following transplant, however, 1 year after transplantation these differences were not significant. In patients with PTDM serum creatinine concentrations tended to be higher in all 3 measurements (of approximately 0.23 mg/dL), but this relationship did not achieve statistical significance. In the presented multivariate analysis no significant influence of ADPKD on any of the parameters of graft function was found. Significant interaction between ADPKD and PTDM presence in the influence on parameters of graft function was not found either what suggests that PTDM had similar negative effect on these parameters in both ADPKD and non-ADPKD patients.

Discussion

It has been known from previous studies that PTDM develops in 4–20% of renal graft recipients during 1 year after transplantation [13]. Such a wide range of PTDM prevalence can be associated with different criteria of diabetes. In our study in the group of 196 renal graft recipients during 1 year following transplantation PTDM was diagnosed in 19% of patients using diabetes criteria proposed by the ADA [12].

T a b l e 3. **Multivariate general linear models (GLM) for prediction of urea, creatinine and uric acid serum concentrations in 196 graft recipients. Etiology of renal failure (ADPKD vs non-ADPKD), presence of PTDM and their interaction were independent variables. The models were adjusted for patients' age**

T a b e l a 3. **Wieloczynnikowe ogólne modele liniowe (GLM) prognozujące stężenia mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy u 196 biorców przeszczepu. Zmiennymi niezależnymi były: przyczyna niewydolności nerek (ADPKD vs non-ADPKD), obecność PTDM i ich interakcja. Modele skorygowano względem wieku pacjentów**

Parameter / Parametr	ADPKD vs non-ADPKD		PTDM vs non-PTDM		Statistical significance of interaction between ADPKD and PTDM Istotność statystyczna interakcji pomiędzy ADPKD i PTDM p
	coefficient (95% CI) współczynnik (95% CI) (mg/dL)	p	coefficient (95% CI) współczynnik (95% CI) (mg/dL)	p	
Urea 3 months after Tx Mocznik 3 miesiące po transplantacji	-2.50 (-14.70–9.80)	0.69	15.70 (3.60–27.70)	0.011	0.82
Urea 6 months after Tx Mocznik 6 miesięcy po transplantacji	1.10 (-13.50–15.70)	0.88	15.40 (1,00–29.80)	0.037	0.86
Urea 12 months after Tx Mocznik 12 miesięcy po transplantacji	-4.30 (-17.20–8.60)	0.51	7.2 (-5.50–20.00)	0.26	0.56
Creatinine 3 months after Tx Kreatynina 3 miesiące po transplantacji	-0.08 (-0.40–0.25)	0.64	0.23 (-0.09–0.55)	0.15	0.76
Creatinine 6 months after Tx Keatynina 6 miesięcy po transplantacji	-0.07 (-0.37–0.23)	0.65	0.23 (-0.07–0.53)	0.13	0.64
Creatinine 12 months after Tx Kreatynina 12 miesięcy po transplantacji	-0.06 (-0.36–0.24)	0.67	0.23 (-0.07–0.53)	0.13	0.96
Uric acid 3 months after Tx Kwas moczowy 12 miesięcy po transplantacji	0.07 (-0.59–0.74)	0.82	1.19 (0.53–1.84)	0.0005	0.18
Uric acid 6 months after Tx Kwas moczowy	0.33 (-0.46–1.13)	0.41	1.22 (0.43–2.00)	0.0026	0.75
Uric acid 12 months after Tx Kwas moczowy	0.53 (-0.26–1.32)	0.19	0.56 (-0.21–1.34)	0.15	0.84

Coefficients of GLM equations, their 95% confidence intervals and statistical significance are presented. The value of each coefficient reflects the mean difference of the parameters between ADPKD and non-ADPKD or between PTDM and non-PTDM patients predicted by the multivariate model / Podano współczynniki równań GLM, ich 95% przedziały ufności (Cl) oraz istotność statystyczną. Wartość każdego współczynnika określa średnią różnicę parametrów pomiędzy pacjentami ADPKD i non-ADPKD lub PTDM i non-PTDM, przewidywaną przez model wieloczynnikowy

According to *de Matos et al*., ADPKD patients are at special risk of developing PTDM [10]. In their study authors showed that PTDM developed in 17% of ADPKD renal graft recipients compared to 7.4% in non-ADPKD group (p = 0.016). The results of our study are similar only with regard to ADPKD group as PTDM was diagnosed in a similar percentage of renal graft recipients (19%). In non-ADPKD group PTDM developed in 18% of renal graft recipients. The discrepancies of the results between non-ADPKD groups in both studies could be due to differences in group selection and different criteria of diabetes diagnosis. The authors of earlier studies showed that the influence of PTDM on graft function was related to the time of diabetes duration, its metabolic control and the development of *de novo* diabetic nephropathy [8].

Miles et al. observed 10-year graft survival in 45% of PTDM patients compared to 68% of controls (p = 0.04) [2]. Similarly, in the study of *Vesco et al*., 6-year graft survival was 67% in PTDM patients vs 93% controls [3]. In our study the number of deaths (5) and graft explantations (1) during 1-year follow-up in 196 renal graft recipients was far too small for the differences in the incidence of these episodes to achieve statistical significance.

Sezer et al. analyzed the influence of PTDM on graft function during 3-year follow-up; the prevalence of PTDM was 12.7% (n = 26). After 1-year of follow-up the difference in serum creatinine concentration between patients with PTDM and control group was not statistically significant (1.4 ± 0.6 mg/dL vs 1.9 ± 1.8 mg/dL). The values of creatinine concentration measured two and three years following transplantation were not statistically different from control group (n = 178). Graft failure in the third year following transplantation developed in 7 (26.9%) patients in PTDM group and in 39 (22%) patients in non-PTDM group, but the difference between the groups did not achieve statistical significance [5]. In our study one year after graft implantation mean serum creatinine concentration in ADPKD group with PTDM was 1.62 mg/dL and in ADPKD non-PTDM group was 1.6 mg/dL; similarly to *Sezer et al*. study the difference between the groups was not statistically significant [5].

In non-ADPKD patients with PDTM mean serum urea and uric acid concentrations were significantly higher in comparison to patients without PTDM both after 3 and 6 months following transplantation (tabl. 2). After 1-year of follow-up the concentrations of urea and uric acid in PTDM

and non-PTDM groups were already not significantly different. In non-ADPKD group 12 months after transplantation significantly higher mean creatinine concentration in patients with PTDM than in patients with non-PTDM was also observed.

Although we did not find the studies describing the association of urea with PTDM, in the study of *Sulikowski et al*., regarding the relationship between pretransplant kidney biopsy result and graft function, increased urea or creatinine level were the indicators of impaired renal graft function [14]. Hyperuricaemia, with visceral obesity, hypertension, dyslipidaemia, hyperinsulinaemia, glucose intolerance and type 2 diabetes are the elements of metabolic syndrome [15]. In a retrospective study *Aker et al*. assessed the prevalence of cardiovascular diseases in 427 renal graft recipients using classic criteria of metabolic syndrome 12 months and 24 months following kidney transplantation. Univariate analysis showed the association of cardiovascular diseases in these renal graft recipients not only with male sex, age above 50 years, diabetes, smoking status, dyslipidaemia but with hyperuricaemia as well (> 6.5 mg/dL) [16]. The studies of *Gerhardt et al*. showed that an increased uric acid level could have negative influence on kidney graft survival; after 60 months of follow-up graft survival in normouricemic patients was 83.3% compared to hyperuricemic 68.8% ($p = 0.036$) [17]. Our studies show that hyperuricaemia accompanies PTDM and can be an additional cardiovascular risk factor in these patients. Although at the time of transplantation ADPKD patients were significantly older than non-ADPKD patients (49.5 vs 45.3 years, $p = 0.00008$), they were good renal graft recipients because of the non-immunological cause of the disease. Mean graft and patient's survival in ADPKD subjects after kidney transplantation are longer than in recipients with other causes of ESRD [18].

It is known that PTDM can contribute not only to acute graft rejection, ATN, recurrent infections, but to urinary tract infections as well.

In the study of *Saleem et al*. they assessed the prevalence of infections, hospital readmissions and graft rejections during 6 months following transplantation in 181 recipients divided into groups: non-diabetes mellitus – DM ($n = 72$), previous DM ($n = 88$) and PTDM ($n = 21$). The authors showed that in patients with PTDM infections were more frequent in comparison to non-DM group (57.1% vs 29.2%). Acute graft rejection was more frequent in PTDM group compared to previous DM group (28.57% vs 9.4%), but the difference with non-DM group was not statistically significant (28.57% vs 19.4%). Patients with PTDM had significantly more multiple readmissions compared to previous DM (52.4% vs 20.5%) and non-DM (52.4% vs 23.6%) patients [8]. In our study in both ADPKD and non-ADPKD patients acute graft rejection and ATN in the group of renal graft recipients with PTDM and without PTDM were of equal incidence. In both groups (ADPKD and non-ADPKD) infectious complications tended to be more frequent when PTDM was present; the trend did not achieve statistical significance for any of the groups alone ($p = 0.12$), but became significant during analysis of joined groups ($p = 0.017$). The presence of PTDM in ADPKD group significantly predisposed to urinary tract infections.

Stiasny et al. compared 80 ADPKD patients to 88 non-ADPKD patients with a transplanted kidney and showed that urinary tract infections were more prevalent in ADPKD patients (42.5% vs 26.0%, $p < 0.05$), however, infectious complications with exclusion of urinary tract infections (UTI) had similar prevalence in both groups [19]. In our study the frequency of UTI did not differ between ADPKD and non-ADPKD patients. Analysis in multivariate model showed that ADPKD presence did not have significant influence on graft function. Only the presence of PTDM negatively influenced graft function; the influence was independent of ADPKD diagnosis. Our study showed that PTDM had negative influence on graft function during 1-year follow-up; the presence of ADPKD as background disease did not change significantly this negative impact. It seems however, that PTDM in ADPKD patients strongly predisposes to urinary tract infections. Further follow-up of the study group can bring more data on the influence of PTDM on graft function in ADPKD patients as we are aware that the weakness of our study is the short follow-up and lack of data on diabetes metabolic control.

Conclusions

1. Posttransplant diabetes mellitus has negative influence on graft function independently of ADPKD diagnosis.
2. Posttransplant diabetes mellitus presence in ADPKD group significantly predisposed to urinary tract infections.

References

1. *Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., Jaques B.C., Hamilton D.H., Jindal R.M.*: Influence of diabetes melltus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. Clin. Transplant. 2001, 15, 89–94.
2. *Miles A.M., Sumrani N., Horowitz R., Homel P., Maursky V., Markell M.S. et al.*: Diabetes mellitus after renal transplantation: as deleterious as non-transplant associated diabetes? Transplantation, 1998, 65, 380–384.
3. *Vesco L., Busson M., Bedrossian J., Bitker M.O., Hiesse C., Lang P.*: Diabetes mellitus after renal transplantation: characteristics, outcome, and risk factors. Transplantation, 1996, 61, 1475–1478.
4. *Cosio F.G., Pesavento T.E., Kim S., Osei K., Henry M., Ferguson R.M.*: Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. Kidney Int. 2002, 62, 1440–1446.
5. *Sezer S., Akgul A., Altinoglu A., Arat Z., Ozdemir F.N., Haberal M.*: Posttransplant diabetes mellitus: Impact of good blood glucose regulation on renal transplant recipient outcome. Transplant. Proc. 2006, 38, 533–536.
6. *Bhalla V., Nast C.C., Stollenwerk N., Tran S., Barba L., Kamil E.S. et al.*: Recurrent and de novo diabetic nephropathy in renal allografts. Transplantation, 2003, 75, 66–71.
7. *Koselj M., Rott T., Koselj M.K., Hvala A., Arnol M., Kandus A.*: De novo diabetic nephropathy on renal allografts. Transplant. Proc. 2003, 35, 2919–2921.

8. *Saleem T.F., Cunningham K.E., Hollenbeak C.S., Alfrey E.J., Gabbay R.A.*: Development of diabetes mellitus post-renal transplantation is associated with poor short-term clinical outcomes. Transplant. Proc. 2003, 35, 2916–2918.
9. *Ducloux D., Motte G., Vautrin P., Bresson-Vautrin C., Rebibou J.M., Chalopin J.M.*: Polycystic kidney disease as a risk factor for post-transplant diabetes mellitus. Nephrol. Dial. Transplant. 1999, 14, 1244–1246.
10. *de Mattos A.M., Olyaei A.J., Prather J.C., Golconda M.S., Barry J.M., Norman D.J.*: Autosomal-dominant polycystic kidney disease as a risk factor for diabetes mellitus following renal transplantation. Kidney Int. 2005, 67, 714–720.
11. *Hamer R.A., Chow Ch.L., Ong A.C.M., Mc Kane W.S.*: Polycystic kidney disease is a risk factor for new onset diabetes after transplantation. Transplantation, 2007, 83, 36–40.
12. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care, 1997, 20, 1183–1197.
13. *Jindal R.M.*: Posttransplant diabetes mellitus – a review. Transplantation, 1994, 58, 1289–1298.
14. *Sulikowski T., Tejchman K., Domański L., Urasińska E., Kamiński M., Ziętek Z. et al.*: Histopathologic evaluation of pretransplant biopsy as a factor influencing graft function after kidney transplantaton: a 1-year observation. Transplant. Proc. 2007, 39, 943–947.
15. *Reaven G.M.*: Role of insulin resistance in human disease. Diabetes, 1988, 37, 1595–1607.
16. *Aker S., Ivens K., Grabensee B., Heering P.*: Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. Int. Urol. Nephrol. 1998, 30, 777–788.
17. *Gerhardt U., Grosse Hüttmann M., Hohage H.*: Influence of hyperglycemia and hyperuricemia on long-term transplant survival in kidney transplant recipients. Clin. Transplant. 1999, 13, 375–379.
18. *Johnston O., Klelly P., Donohue J., Walshe J.J., Little D.M., Hickey D. et al.*: Favorable graft survival in renal transplant recipients with polycystic kidney disease. Ren. Fail. 2005, 27, 309–314.
19. *Stiasny B., Ziebell D., Graf S., Hauser I.A., Schulze B.D.*: Clinical aspects of renal transplantation in polycystic kidney disease. Clin. Nephrol. 2002, 58, 16–24.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 49–52

LESZEK DOMAŃSKI, ANDRZEJ PAWLIK, KRZYSZTOF SAFRANOW[1], JACEK ROŻAŃSKI, MAREK MYŚLAK, TADEUSZ SULIKOWSKI[2], MACIEJ ROMANOWSKI[2], MAREK OSTROWSKI[2], MAGDA WIŚNIEWSKA, MACIEJ DOMAŃSKI, JOANNA KABAT-KOPERSKA, KAZIMIERZ CIECHANOWSKI

CHANGES IN CYTOKINE CONCENTRATIONS IN GRAFT RENAL VEIN DURING REPERFUSION IN PATIENTS WITH AND WITHOUT DELAYED GRAFT FUNCTION

ZMIANY W STĘŻENIU CYTOKIN W ŻYLE NERKOWEJ NERKI PRZESZCZEPIONEJ PODCZAS REPERFUZJI U PACJENTÓW Z OPÓŹNIONĄ FUNKCJĄ PRZESZCZEPU I JEGO NATYCHMIASTOWĄ FUNKCJĄ

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Kazimierz Ciechanowski*

[1] Zakład Biochemii Katedry Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*

[2] Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Marek Ostrowski*

Streszczenie

Wstęp: Upośledzenie funkcji przeszczepionego organu spowodowane zjawiskiem niedokrwienia i reperfuzji pozostaje ważnym problemem współczesnej transplantologii. Niekorzystne zmiany komórkowe zachodzące w czasie niedokrwienia ujawniają się dopiero w fazie reperfuzji. Pomimo znacznego postępu, jaki dokonał się w ciągu ostatnich lat, opóźniona funkcja graftu (DGF) jest nadal jednym z głównych powikłań procesu przeszczepiania nerek. W wielu badaniach wskazywano na czynniki wpływające na występowanie DGF: wiek dawcy, czas zimnego niedokrwienia, wstępne leczenie immunosupresyjne i wiele innych.

W niniejszym badaniu podjęto próbę oceny stężeń cytokin w żyle nerkowej przeszczepianego narządu w czasie reperfuzji w kontekście wystąpienia powikłania pod postacią DGF.

Materiał i metody: W badaniu uczestniczyło 17 pacjentów – biorców nerki pochodzącej od zmarłego dawcy, wśród których u 8 stwierdzono DGF, natomiast u pozostałych nie obserwowano wymienionego powikłania. Za pomocą cytometrii przepływowej oceniano stężenie IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-β i TNF-α w żyle nerkowej w czasie pierwszych 5 minut po reperfuzji.

Wyniki: W wymienionym okresie zaobserwowano zwiększenie stężeń IL-6, TNF-α i IL-1β u pacjentów z obu grup. Nie zaobserwowano istotnych różnic pomiędzy grupami pacjentów z DGF i bez tego powikłania.

H a s ł a: cytokiny – reperfuzja – żyła nerkowa – opóźniona funkcja graftu.

Summary

Introduction: The impairment of organ function derived from ischemia-reperfusion injury is still an important problem in solid organ transplantation. Cell alterations induced by ischemia prime the tissue for the subsequent damage that occurs during the reperfusion phase. Despite recent advances in immunosuppressive therapy, delayed graft function (DGF) remains an important problem after kidney transplantation.

Different studies have related various clinical factors to DGF, such as donor age, recipient age, cold ischemia time, initial immunosuppressive regimens.

The aim of present study was to examine the changes in cytokine concentrations in graft renal vein during the reperfusion in relation to the development of delayed graft function.

Material and methods: The study included 17 recipients of cadaveric renal grafts (10 males, 7 females, mean age 49 ± 7 years, cold ischemia time 25 ± 3 h) – 8 with DGF and 9 without DGF. Levels of IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-β and TNF-α in renal graft vein plasma during 5 first min. of reperfusion were quantified by flow-cytometry.

Results: The increased concentrations of IL-6, TNF-α and IL-1β were observed during reperfusion. However there were no statistically significant differences between patients with and without DGF.

K e y w o r d s: cytokine – reperfusion – renal vein – delayed graft function.

Introduction

Ischemia/reperfusion injury is a major cause of acute renal failure and its clinical expression; delayed graft function (DGF) has a significant impact on short and long-term graft survival [1]. Delayed graft function is defined as the requirement for dialysis in the first week post-transplantation and includes a spectrum of clinical manifestations, ranging borderline function and a complete absence of graft function. The rate of DGF varies, according to the recent studies, between 20–50% of patients receiving a first cadaver graft [2, 3].

Consequently, estimation of the ischemic damage is important and it is essential to define reliable parameters to assess renal ischemic damage and predict DGF. Such parameters should improve the follow-up of renal transplantation and the management of patients who receive nephrotoxic immunosuppressive compounds such as cyclosporine, which may enhance acute tubular injury and reduce the long-term prognosis of the graft functions [4]. Cytokine are potent immunomodulatory molecules that act as mediators of inflammation and the immune response. Cytokines can be categorized into two broad groups. The so-called Th1-type cytokines, including IL-2, TNF-α, IFN-γ, mediate cellular immune responses and are proinflammatory. The second group of cytokines described as the Th2-type, which include IL-4, IL-5, and IL-10, have been shown to inhibit the development and function of Th1-cells, suppress inflammation, and enhance humoral pathways of the immune response [5].

The factors that cause some kidney grafts to exhibit delayed function although others function promptly, are poorly understood. Previous studies have focused on the impact of cytokines on the outcome after transplantation [6, 7].

The aim of the present study was to examine the changes in cytokine concentrations in graft renal vein during the reperfusion in relation to the development of delayed graft function.

Material and methods

The study included 17 recipients of cadaveric renal grafts (10 males, 7 females, mean age 49 ± 7 years, cold ischemia time 25 ± 3 h) – 8 with DGF and 9 without DGF. The grafts were perfused with EuroCollins preservation solution. All patients received standard immunosuppressive protocol with triple drug induction therapy including cyclosporine A, azathioprine and steroids.

During the operation, before anastomosing kidney vessels with recipient's iliac vessels, the '0' blood sample was taken from the iliac vein. Next the renal vein of the graft was canulated, and blood samples RV1, RV3 and RV5 were taken from the inserted catheter 1, 3 and 5 min. after the start of reperfusion, respectively. Levels of IL-1β, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IFN-γ, TNF-β and TNF-α were quantified by flow-cytometry (FACS Calibur, Becton Dickinson, San Jose, USA) using Th1/Th2 kit 710FF (Bender MedSystem, Vienna, Austria) according to the instructions of the manufacturer.

Statistical analysis

Distributions of most of the measured parameters were different from normal (Shapiro–Wilk's test), therefore we used non-parametric tests. Changes in concentrations of cytokines in graft's renal vein plasma were analyzed using Friedmann ANOVA and Wilcoxon signed-rank test.

Mann–Whitney U-test was performed to compare parameters between DGF and non-DGF groups. Medians and interquartile ranges were calculated for each parameter.

Results

The plasma concentrations of cytokines in graft's renal vein during 5 first min. of reperfusion are shown in table 1. The concentrations of IL-6 increased significantly 1 min. after the start of reperfusion in patients with and without DGF. In 3 and 5 min. of reperfusion we observed the decrease in IL-6 concentrations, nevertheless the IL-6 concentrations in 5 min. of reperfusion were significantly higher than before reperfusion (tab. 1, fig. 1). The concentrations of TNF-α increased during reperfusion and were significantly higher in both groups than before reperfusion. The concentrations of IL-1β were also significantly increased in 5 min. after the start of reperfusion compared to values before reperfusion. The concentrations of TNF-β, IL-4, IL-2 and IFN-γ did not change significantly during first 5 min. of reperfusion in both groups. The concentrations of IL-8 were undetectable in most samples.

T a b l e 1. **Median (interquartile range) renal vein plasma concentrations of cytokines before (RV0) and during reperfusion (RV1, RV3, RV5) in recipients with and without delayed graft function (DGF)**

T a b e l a 1. **Mediana (rozstęp kwartylowy) stężeń cytokin w osoczu żyły nerkowej przed (RV0) i podczas reperfuzji (RV1, RV3, RV5) u biorców z opóźnioną i bez opóźnionej funkcji graftu (DGF)**

Cytokines Cytokiny	Group with DGF Grupa z DGF (n = 8)	Group without DGF Grupa bez DGF (n = 9)	Statistical significance DGF vs non-DGF Istotność statystyczna DGF vs bez DGF
	median (interquartile range) mediana (rozstęp kwartylowy)		p
IFN-γ RV0	0.2 (1.0)	1.0 (0.6)	0.83
IFN-γ RV1	0.4 (7.1)	0.5 (1.0)	0.94
IFN-γ RV3	0.7 (1.3)	1.0 (1.4)	0.52
IFN-γ RV5	0.9 (8.7)	0.8 (1.0)	0.62
IL-2 RV0	22.5 (49.9)	34.8 (31.4)	0.44
IL-2 RV1	25.2 (45.1)	19.9 (20.7)	0.94
IL-2 RV3	44.6 (24.5)	29.5 (51.3)	0.44
IL-2 RV5	56.3 (89.7)	32.3 (24.5)	0.44
IL-10 RV0	2.5 (5.4)	3.9 (3.9)	0.72
IL-10 RV1	7.5 (12.5)	1.9 (2.4)	0.72
IL-10 RV3	3.5 (4.7)	3.4 (3.8)	0.83
IL-10 RV5	9.6 (11.8)	3.8 (4.8)	0.09
IL-8 RV0	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.00
IL-8 RV1	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	0.62
IL-8 RV3	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.00
IL-8 RV5	0.0 (0.0)	0.0 (0.0)	1.00
IL-6 RV0	0.2 (0.5)	0.6 (1.6)	0.28
IL-6 RV1	4.4 (3.6)*	4.4 (7.1)*	0.44
IL-6 RV3	1.2 (2.5)*	3.1 (4.4)*	0.35
IL-6 RV5	1.6 (1.4)*	2.8 (2.3)*	0.13
IL-4 RV0	453.5 (143.1)	452.6 (316.9)	0.94
IL-4 RV1	101.0 (133.1)	410.4 (431.4)	0.22
IL-4 RV3	278.8 (356.5)	561.5 (258.9)	0.35
IL-4 RV5	608.2 (512.0)	637.0 (420.6)	0.72
IL-1β RV0	20.4 (28.4)	5.4 (9.6)	0.13
IL-1β RV1	50.1 (65.2)	8.0 (44.9)	0.35
IL-1β RV3	4.7 (9.0)	8.2 (85.5)	0.83
IL-1β RV5	37.2 (57.5)*	32.3 (42.0)*	0.62
TNF-α RV0	31.3 (141.3)	112.7 (403.3)	0.22
TNF-α RV1	14.8 (77.6)	131.1 (250.0)	0.17
TNF-α RV3	167.8 (136.0)*	101.0 (267.1)	0.83
TNF-α RV5	223.2 (59.2)*	256.3 (139.5)*	0.44
TNF-β RV0	0.0 (17.2)	12.3 (35.8)	0.35
TNF-β RV1	22.5 (45.4)	7.0 (125.9)	0.62
TNF-β RV3	29.0 (40.1)	45.2 (36.6)	0.22
TNF-β RV5	8.6 (30.2)	21.8 (25.9)	0.52

* $p < 0.05$, for difference vs RV0 (Wilcoxon signed-rank test) / $p < 0,05$ dla różnicy vs RV0 (test Wilcoxona)

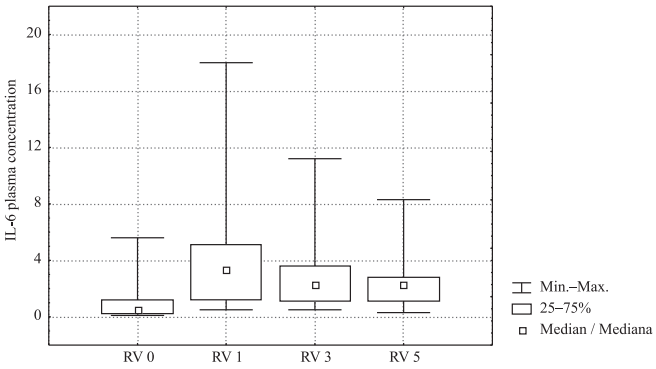


Fig. 1. The plasma concentrations of IL-6 in graft's renal vein during 5 first min. of reperfusion

Ryc. 1. Osoczowe stężenie IL-6 w żyle nerkowej graftu podczas pierwszych 5 min reperfuzji

Discussion

Despite recent advances in immunosuppressive therapy, DGF remains an important problem after kidney transplantation. Different studies have related various clinical factors to DGF, such as donor age, recipient age, cold ischemia time, initial immunosuppressive regimens [8, 9, 10]. Cytokines have previously been studied in patients undergoing solid organ transplantation, and certain cytokines have been implicated in the development of complications such as acute rejection and chronic allograft failure [6]. The immune system is regulated by an array of cytokines, which influence cellular activation, differentiation, and function.

In the present study we examined the release of cytokines during 5 first min. during kidney allograft reperfusion in patients with and without DGF. We observed the significant increase of IL-6, TNF-α and IL-1β release after the start of reperfusion in both groups. However there were no significant differences in cytokine concentrations between patients with and without DGF. Above results indicate the increased release of IL-6, TNF-α and IL-1β during kidney allograft reperfusion, and no significant release of IFN-γ, IL-2, IL-10, IL-8, IL-4 and TNF- β.

IL-6 is a pleiotropic cytokine involved in the regulation of immune responses. Although initially thought to be a proinflammatory cytokine, recent findings suggest that IL-6 has many anti-inflammatory and immunosuppressive effects [11]. Evidence for an anti-inflammatory role of IL-6 also derived from studies in which co-administration of IL-6 was shown to suppress the acute neutrophil exudation caused by intratracheal administration of lipopolisaccharide (LPS) [12]. IL-6 exerts its protective effects through multiple mechanisms, including the reduction of TNF-α production, thereby supporting an anti-inflammatory role for IL-6. Further evidence of the role of IL-6 in the initiation of an anti-inflammatory response comes from studies of oral infection of mice with Yersinia enterocolica: this resulted in the expression IL-1ra mRNA and synthesis of IL-1ra [13].

Aside from its role as an inducer of cytokine antagonists, IL-6 acts on the central nervous system (CNS) to elicit the

release of adrenocorticotropic hormone (ACTH), and ACTH in turn increases the synthesis of glucocorticoids in the adrenal gland. IL-6 stimulates the pituitary-adrenal axis when administered at safe doses to human [14]. TNF-α is powerful inducer of the inflammatory response and central regulator of innate immunity. Inflammatory responses to TNF-α are mediated both directly and through stimulation of other proinflammatory cytokines [15]. The proinflammatory cytokine TNF-α, which stimulates macrophages function and increases MHC class II antigen expression, has been implicated in acute rejection and chronic rejection [16]. The activation of endothelial cells and the subsequent expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) induced by TNF-α can enhance vascular permeability and therefore augment the infiltration of proinflammatory granulocytes into the graft [17]. The expression of ICAM-1 on the vascular endothelium has been associated with acute rejection in kidney transplants. The level of production of these cytokines at the site of the allograft could be important in accelerating rejection.

IL-1 is an important cytokine because it possesses several biological properties resulting in the increased expression of proinflammatory genes. The most relevant property is the ability of IL-1 to initiate and sustain the expression of cyclooxygenase type 2 (COX-2) and inducible nitric oxide synthase. This accounts for the large amount of prostaglandin-E_2 (PGE_2) and nitric oxide (NO) produced by cells exposed to IL-1 [18]. Another important proinflammatory property of IL-1 is its ability to increase the expression of adhesion molecules such as ICAM-1 on endothelial and other cell surfaces [19]. This property promotes the infiltration of inflammatory and immunocompetent cells into the extravascular space.

The local environment in which an antigen-lymphocyte interaction takes place plays a major role in influencing the nature, severity and duration of the subsequent immune response, and cytokines are a major determinant of this milieu. These are proteins that amplify and direct the immune response, and are produced by a wide variety of cells, including lymphocytes, antigen-presenting cells, and parenchymal cells. However, cytokines do not act in isolation, but form a complex network of interacting proteins. Our previous study showed the lack of association between cytokine gene polymorphisms and delayed graft function [20]. The results of the present study indicated the enhanced release of IL-6, TNF-α and IL-1β during kidney allograft reperfusion, nevertheless it has no significant effect on early graft function.

References

1. *Shoskes D.A., Halloran P.F.*: Delayed graft function in renal transplantation: etiology, management and long-term significance. J. Urol. 1996, 155, 1831–1840.
2. *Ojo A.O., Wolfe R.A., Held P.J., Port F.K., Schmouder R.L.*: Delayed graft function: risk factors and implications for renal allograft survival. Transplantation, 1997, 63, 968–974.
3. *Hetzel G.R., Klein B., Brause M., Westhoff A., Willers R., Sandmann W. et al.*: Risk factors for delayed graft function after renal transplantation and their significance for long-term clinical outcome. Transpl. Int. 2002, 15, 10–16.
4. *Tilney N.L., Paz D., Ames J., Gasser M., Laskowski I., Hancock W.W.*: Ischemia reperfusion injury. Transplant. Proc. 2001, 33, 843.
5. *Hutchinson I.V., Pravica V., Sinnott P.*: Genetic regulation of cytokine synthesis: consequences for acute and chronic organ allograft rejection. Graft, 2000, 56, 281–284.
6. *Sankaran D., Asderakis A., Ashraf S., Roberts I.S., Short C.D., Dyer P.A. et al.*: Cytokine gene polymorphism predict acute graft rejection following renal transplantation. Kidney Int. 1999, 56, 281–288.
7. *Hutchinson I.V., Turner D.M., Sankaran D., Awad M.R., Sinnott P.*: Influence of cytokine genotypes on allograft rejection. Transplant. Proc. 1998, 30, 862–863.
8. *Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S., Riera L., Fulladosa X., Ramos R. et al.*: Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1999, 14, 930–935.
9. *Moreso F., Seron D., Anunciada A.I., Hueso M., Ramon J.M., Fulladosa X. et al.*: Recipient body surface area as a predictor of posttransplant renal allograft evolution. Transplantation, 1998, 65, 671–676.
10. *Di Paolo S., Stallone G., Schena A., Infante B., Gesualdo L., Paolo Schena F.*: Hypertension is an independent predictor of delayed graft function and worse renal function only in kidneys with chronic pathological lesions. Transplantation, 2002, 73, 623–627.
11. *Akira S., Taga T., Kishimoto T.*: Interleukin-6 in biology and medicine. Adv. Immunol. 1993, 54, 1–78.
12. *Mizuhara H., O'Neill E., Seki N., Ogawa T., Kusunoki C., Otsuka K. et al.*: T cell activation-associated hepatic injury: mediation by tumor necrosis factors and protection by interleukin-6. J. Exp. Med. 1994, 179, 1529–1537.
13. *Jordan M., Otterness I.G., Ng R., Gessner A., Rollinghoff M., Beuscher H.U.*: Neutralization of endogenous IL-6 suppresses induction of IL-1 receptor antagonist. J. Immunol. 1995, 154, 4081–4090.
14. *Mastorakos G., Chrousos G.P., Weber J.S.*: Recombinant interleukin-6 activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in humans. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1993, 77, 1690–1694.
15. *McLaughlin P.J., Aikawa A., Davies H.M., Ward R.G., Bakran A., Sells R.A. et al.*: Evaluation of sequential plasma and urinary tumor necrosis factor alpha levels in renal allograft recipients. Transplantation, 1991, 51, 1225–1229.
16. *Heidenreich S., Lang D., Tepel M., Rahn K.H.*: Monocyte activation for enhanced tumour necrosis factor-alpha and interleukin 6 production during chronic renal allograft rejection. Transpl. Immunol. 1994, 2, 35–40.
17. *Luscinskas F.W., Cybulsky M.I., Kiely J.M., Peckins C.S., Davis V.M., Gimbrone M.A.*: Cytokine-activated human endothelial monolayers support enhanced neutrophil transmigration via a mechanism involving both endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1. J. Immunol. 1991, 146, 1617–1625.
18. *Matsuda T., Omori K., Vuong T., Pascual M., Valiente L., Ferreri K. et al.*: Inhibition of p38 pathway suppresses human islet production of pro-inflammatory cytokines and improves islet graft function. Am. J. Transplant. 2005, 5, 484–493.
19. *Marino M., Scuderi F., Mannella F., Bartoccioni E.*: TGF-beta 1 and IL-10 modulate IL-1 beta-induced membrane and soluble ICAM-1 in human myoblasts. J. Neuroimmunol. 2003, 134, 151–157.
20. *Pawlik A., Domański L., Różański J., Florczak M., Wrześniewska J., Dutkiewicz G. et al.*: The cytokine gene polymorphisms in patients with delayed graft function. Dial. Transpl. 2005, 34, 602–606.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 53–59

LESZEK DOMAŃSKI, TADEUSZ SULIKOWSKI[1], MACIEJ ROMANOWSKI[1], KRZYSZTOF SAFRANOW[2], ANDRZEJ PAWLIK[3], KATARZYNA JAKUBOWSKA[2], VIOLETTA DZIEDZIEJKO[2], MAGDA WIŚNIEWSKA, MACIEJ DOMAŃSKI, DARIUSZ CHLUBEK[2], MARIA OLSZEWSKA[2], KAZIMIERZ CIECHANOWSKI

THE EFFECT OF PRESERVATION SOLUTIONS UW AND EC ON PURINE CONCENTRATION IN RAT KIDNEY

WPŁYW ROZTWORÓW PREZERWACYJNYCH UW I EC NA STĘŻENIE PURYN W NERCE SZCZURA

Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Kazimierz Ciechanowski*

[1] Klinika Chirurgii Ogólnej i Transplantacyjnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Marek Ostrowski*

[2] Katedra Biochemii i Chemii Medycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Dariusz Chlubek*

[3] Zakład Farmakokinetyki i Terapii Monitorowanej Katedry Farmakologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Barbara Gawrońska-Szklarz*

Streszczenie

Wstęp: Zjawisko niedokrwienia i reperfuzji jest wieloczynnikowym procesem prowadzącym do uszkodzenia narządu, a niejednokrotnie także pierwotnej dysfunkcji graftu. Roztwory konserwujące mają za zadanie zminimalizować efekt urazu niedokrwiennego, w związku z czym wydaje się, iż wybór odpowiedniego preparatu mógłby zagwarantować lepszą funkcję przeszczepu i lepsze rokowanie długoterminowe.

Celem niniejszego badania była ocena wpływu dwóch typów płynów konserwujących: Uniwersytetu w Wisconsin (UW) i Euro–Collins (EC) na stężenie puryn w tkankach nerki szczura.

Materiał i metody: Do badania wykorzystano szczury Wistar, które – zależnie od stosowanych do perfuzji narządu płynów – podzielono na 3 grupy: kontrolną (perfuzja 0,9% NaCl), UW i EC. Po obustronnej nefrektomii prawa nerka była natychmiast zamrożona w ciekłym azocie, natomiast lewą umieszczano w odpowiednim dla grupy płynie o temperaturze 4°C na 24 godziny (zimne niedokrwienie), a następnie zamrażano w ciekłym azocie. Stężenie puryn oznaczano przy zastosowaniu wysokosprawnej chromatografii cieczowej wysokiej wydajności (HPLC).

Wyniki: Stężenie nukleotydów purynowych w nerkach nieprzebywających w warunkach zimnego niedokrwienia nie różniło się istotnie w poszczególnych grupach. Stężenia tkankowe trifosforanu adeniny (ATP), difosforanu adeniny (ADP), monofosforanu adeniny (AMP), puli nukleotydów adeninowych (TAN), monofosforanu guanozyny (GMP) oraz monofosforanu inozyny (IMP) były znacząco podwyższone, podczas gdy stężenia adenozyny (Ado), inozyny (Ino), guanozyny (Guo), hipoksantyny (Hyp) i ksantyny (Xan) były wyraźnie niższe w nerkach perfundowanych roztworem EC w porównaniu do nerek z grupy kontrolnej.

Wnioski: Profil stężenia puryn w szczurzej nerce odzwierciedla protekcyjny wpływ roztworów EC i UW na zasób wysokoenergetycznych nukleotydów w warunkach, gdy ich niedobór może stanowić zagrożenie dla funkcji graftu po przeszczepieniu.

H a s ł a: ATP – nukleozydy purynowe – oksypuryny – roztwór prezerwacyjny – niedokrwienie/reperfuzja – szczury – nerka – przeszczepienie.

Summary

Introduction: Ischemia/reperfusion injury in organ transplantation is a multifactor process that may lead to organ damage and primary graft dysfunction. Perfusion is a process which creates a possibility of graft injury. Preservation solutions are thought to diminish the ischemic injury and an appropriate choice of the solution should guarantee a better graft function and good prognosis for graft survival.

The aim of the study was to examine the effect of preservation solutions University of Wisconsin (UW) and Euro–Collins (EC) on purine concentration in rat kidney.

Material and methods: The study was carried out on Wistar rat kidneys divided into 3 groups: kidneys perfused with 0.9% NaCl (control group), kidneys perfused with UW preservation solution, kidneys perfused with EC preservation solution. After bilateral nephrectomy the right kidney was immediately frozen in liquid nitrogen and the left kidney was placed in 4°C UW, EC or 0.9% NaCl solution for 24 hours. The concentrations of purine nucleotides were determined using high-performance liquid chromatography (HPLC) method.

Results: The concentrations of purine nucleotides in renal tissue without cold ischemia did not differ significantly between rats perfused with 0.9% NaCl, UW and EC solutions. The tissue concentrations of adenosine triphosphate (ATP), adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), total adenine nucleotides (TAN), guanosine monophosphate (GMP) and inosine monophosphate (IMP) were significantly increased, whereas the concentrations of adenosine (Ado), inosine (Ino), guanosine (Guo), hypoxanthine (Hyp) and xanthine (Xan) were significantly lower in rats perfused with EC solution in comparison to rats perfused with 0.9% NaCl.

Conclusions: Purine concentration profile in rat kidney reflects a protective influence of EC and UW solutions on high-energy nucleotides in conditions when their depletion might be harmful to graft function.

K e y w o r d s: ATP – purine nucleosides – oxypurines – preservation – ischemia/reperfusion – rats – kidney – transplantation.

Introduction

Ischemia/reperfusion injury is a major cause of acute renal failure and its clinical expression, delayed graft function (DGF), and has a significant impact on short and long-term graft survival [1]. Delayed graft function is defined as the requirement for dialysis in the first week post-transplantation and includes a spectrum of clinical manifestations, ranging borderline function and a complete absence of graft function. The rate of DGF varies, according to the recent studies, between 20–50% of patients receiving a first cadaver graft [2]. Consequently, estimation of the ischaemic damage is important and it is essential to define reliable parameters to assess renal ischaemic damage and predict DGF. Such parameters should improve the follow-up of renal transplantation and the management of patients who receive nephrotoxic immunosuppressive compounds such as cyclosporine, which may enhance acute tubular injury and reduce the long-term prognosis of the graft functions.

Perfusion is a process which creates a possibility of graft injury. High perfusion pressure or improper fluid composition may cause diffuse endothelial damage, creation of thrombi in small vessels as well as neutrophils infiltration. Hypothermia down-regulating the metabolism prevents the protease-dependent cell degranulation. Hypothermia's and ischemia's negative consequences include cessation of adenosine triphosphate (ATP) synthesis and Na-K-ATPase inhibition. Adenosine triphosphate is catabolised to adenosine and then to hypoxantine [3, 4]. Both products easily migrate from the cell by sophisticated membrane transport system. Xanthine oxidoreductase in such condition oxidates hypoxanthine to xanthine and uric acid. Superoxide radical is another product of the reaction. It is toxic for the cell membrane, may cause structural damage of proteins and enzymes and finally may activate the arachidonic acid cascade which leads to production of inflammatory mediators [5, 6].

As mentioned above purine precursors of high-energy nucleotides (adenosine, hypoxanthine) easily migrate from cell, which, when the organ is preserved for a long time, may cause an irreversible mitochondria damage and initiate the apoptosis cascade [7].

Preservation solutions are thought to diminish the ischemic injury and appropriate choice of the solution should

T a b l e 1. **Composition of University of Wisconsin (UW) and Euro–Collins (EC) storage solutions**

T a b e l a 1. **Skład roztworów prezerwacyjnych Uniwersytetu w Wisconsin (UW) i Euro–Collins (EC)**

Component	EC	UW
Sodium / Sód	10 mM	35 mM
Potassium / Potas	115 mM	125 mM
Magnesium / Magnez	30 mM	5 mM
Sulphate / Siarczan	30 mM	5 mM
Phosphate / Fosforan	50 mM	25 mM
Chloride / Chlorek	15 mM	–
Bicarbonate / Wodorowęglan	10 mM	100 mM
Glucose / Glukoza	140 mM	–
Raffinose / Sacharoza	–	30 mM
Glutathione / Glutation	–	3 mM
Adenosine / Adenozyna	–	5 mM
Allopurinol / Allopurynol	–	1 mM
Hydroxyethyl starch Hydroksyetylowana skrobia	–	50 g/L
Dexamethasone Deksametazen	–	16 mg/L
Insulin / Insulina	–	40 U/L
Penicillin / Penicylina	–	2×10^5 U/L

guarantee a better graft function and good prognosis for graft survival. Many studies concerning the influence of preservation solutions on obtained kidney were published, but the assessment is still ambiguous [8]. University of Wisconsin (UW) and Euro–Collins (EC) solutions are often compared. The components of both solutions are presented in table 1.

The aim of the study was to examine the effect of preservation solutions UW and EC on purine concentration in rat kidney.

Material and methods

Animals

The study was approved by the local ethics committee. Male Wistar rats weighing 300–350 g were used in this experiment. They were allowed to acclimatize for a minimum of 10 days prior to the study. The rats were housed in the room maintained at 21 ± 1°C with 12 hours light-dark cycle with the light cycle beginning at 6:00 a.m. All animals were fed standard rat chow and water ad libitum. Food was withheld overnight before surgery.

The rats were divided into 3 groups as follows:

1) group NaCl, which kidneys were perfused with 0.9% NaCl – control group (n = 11);

2) group UW, which kidneys were perfused with UW preservation solution (n = 9);

3) group EC, which kidneys were perfused with EC preservation solution (n = 13).

Experimental protocol

The rats were anesthetized with ketamine (Ketolar). The abdominal cavity was opened via middle incision. The aorta, vena cava inferior, and finally left and right renal vessels were atraumatically isolated. The catheter (Becton Dickinson Vascular Access Inc., Sandy, Utah, USA) was inserted in aorta. The aorta and vena cava superior were clamped over the right and left renal artery, and than vena cava inferior was catheterized to enable the outflow of perfusion solution.

The solution was perfused in aorta continuously at 100 mL/h during 12 min. (temperature of the solution +4°C, volume of injected solution – 20 mL). Finally, bilateral nephrectomy was performed.

The right kidney was immediately frozen in liquid nitrogen (cold ischemia 0) and the left kidney was placed in cold (0–4°C) UW, EC or 0.9% NaCl solution for 24 hours (cold ischemia 24 h), and then frozen using liquid nitrogen. The organs were preserved in the temperature of -70°C until biochemical evaluation.

Preparation of tissue samples

Preparation of samples for purine determinations was done according to the modified method of *Smolenski et al.* [9]. Rat kidneys were frozen in liquid nitrogen within a few seconds from collection, and transferred to 1.5 mL air-tight tubes immersed in liquid nitrogen. Subsequently they were minced with a metal homogenizer pre-cooled in liquid nitrogen, transferred to capped 1.5 mL tubes containing 500 µL of 0.4 mol/L cold perchloric acid, and homogenized for 15 s with a knife microhomogenizer (Dispergierstation T8.10, IKA). Centrifugation followed at 4°C (16000 g, 5 min.), 400 µL of the supernatant was transferred to a test tube and neutralized with 115 µL of 1 mol/L potassium phosphate. Centrifugation was repeated and the supernatant was taken for high-performance liquid chromatography (HPLC).

The sediment after the first centrifugation was dried in a vacuum centrifuge and dissolved in 1 mL of 1 mol/L NaOH by vortexing for 45 min. at 60°C. Protein content was measured according to Bradford.

Bioptates mixed with perchloric acid were stored at -80°C until assayed. The temperature was maintained at 4°C until injection of the sample into the chromatographic column.

High-performance liquid chromatography was done to measure tissue concentrations of the following 16 nucleotides, nucleosides, and oxypurines: ATP, adenosine diphosphate (ADP), adenosine monophosphate (AMP), adenosine (Ado), guanosine triphosphate (GTP), guanosine diphosphate (GDP), guanosine monophosphate (GMP), guanosine (Guo), inosine monophosphate (IMP), inosine (Ino), hypoxanthine (Hyp), xanthine (Xan), uric acid (UA), uridine (Urd), nicotinamide adenine dinucleotide (NAD), nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADP). Analyses were performed with Hewlett Packard (now Agilent) Series 1050 chromatography system consisting of a quaternary gradient pump with vacuum degassing and piston desalting modules, Rheodyne 7125 manual injection valve with 20 µL loop, UV-VIS detector, and series 1100 thermostatted column compartment. Separations were achieved on Hypersil BDS 125 × 3 mm, 3 µm particle size column (Agilent) [9].

The mobile phase flowed at a rate of 0.5 mL/min. and column temperature was 20.5°C. Buffer composition remained unchanged (A: 150 mmol/L phosphate buffer, pH 6.0, containing 150 mmol/L potassium chloride; B: 15% acetonitrile in buffer A). The gradient profile was modified to the following content of buffer B in the mobile phase: 0% at 0.00 min., 2% at 0.05 min., 7% at 2.45 min., 50% at 5.05 min., 100% at 5.35 min., 100% at 7.00 min., 0% at 7.10 min. Samples of 100 µL were injected every 12 min. into the injection valve loop. Absorbance was read at 254 nm. Concentrations were expressed as median in nmol/mg protein. Adenylate energy charge (AEC) and total adenine nucleotides (TAN) were calculated: AEC = (ATP + ½ ADP) / (ATP + ADP + AMP), TAN = ATP + ADP + AMP.

Statistical analysis

Kruskal–Wallis ANOVA was performed to assess the statistical significance of the differences between the parameters in three groups. Then Mann–Whitney's U-test was performed to compare each parameter between 2 groups.

The significance of the differences between the parameters in the right (immediately frozen) and the left (preserved for 24 h in the preservation solution) kidney was assessed using Wilcoxon's test.

Results

The concentrations of purine nucleotides in renal tissues without cold ischemia

The concentrations of ATP, ADP, AMP, TAN, GTP + GDP, GMP, IMP, NAD, NADP in renal tissue without cold ischemia (right kidney) did not differ significantly between rats perfused with 0.9% NaCl, UW and EC solutions. Moreover we did not detect any statistically significant differences in AEC. The UA and Xan tissue concentrations were significantly decreased in kidney perfused with UW solution, but concentrations of some nucleosides (Ado, Guo, Ino) and Hyp were markedly higher compared with kidney perfused with 0.9% NaCl and EC solution (tab. 2).

The concentrations of purine nucleotides in renal tissues after 24 hours cold ischemia

The tissue concentrations of ATP, ADP, AMP, TAN, GMP and IMP were significantly increased, whereas the concentrations of Ado, Ino, Guo, Hyp and Xan were significantly lower in rats perfused with EC solution in comparison to rats perfused with 0.9% NaCl. We did not detect the significant differences in AEC between these 2 groups. The kidneys perfused with UW solution had significantly decreased ATP and ADP concentrations, as well as AEC values in comparison with those perfused with EC solution (tab. 2, fig. 1 and 2).

The concentrations of UA and Xan in UW-perfused kidneys remained decreased, but Ino concentration was increased as compared to kidneys perfused with 0.9% NaCl and EC solution. The concentrations of purine nucleotides were significantly decreased in kidneys after 24 h cold ischemia in comparison to those in kidneys without cold ischemia (tab. 2).

Discussion

The preservation of the harvested organ constitutes a prerequisite for organ transplantation. For kidney preservation, hypothermia storage remains the most common technique in use. However, hypothermic organ preservation is associated with oxygen deprivation, which inevitably leads to some degree of ischemia-reperfusion injury upon transplantation [10]. During the renal storage before transplantation, hypothermic swelling of the medullary thick ascending tubules results in mechanical constriction of the peritubular capillaries and vasa recta [11]. During the reperfusion, a large amount of reactive oxygen species (superoxide anions, hydroxyl radicals, and hydrogen peroxides) is produced by the re-entry of oxygenated blood in the ischemic tissue. Euro–Collins and University of Wisconsin solutions are the mainstay of therapy for hypothermic storage protection [12, 13]. Nevertheless, the delayed graft function related to acute tubular necrosis still remains an important complication after transplantation [14]. Recent studies have demonstrated that ischemia and reperfusion contribute to the non-immunological damage that complicates transplantation [15].

In our study we evaluated the initial energy status of graft's cells in rats determining ATP, ADP, AMP, TAN, GTP + GDP, GMP, IMP, NAD, NADP concentrations and AEC value in the kidneys that were not preserved in any of the solutions but only perfused with it (kidneys frozen immediately after nephrectomy). The results suggest that the initial energy status of the kidneys is comparable. Statistically significant lower UA and Xan concentration in UW solutions is most probably caused by the addition of allopurinol inhibiting xanthine oxidoreductase (XOR), which catalyses the reaction, where UA and Xan are the products [16]. Higher Ado and Ino concentrations are the effects of adenosine addition, which is deaminated to inosine in the reaction catalyzed by adenosine deaminase (ADA). Two factors contribute to higher Hyp concentration in UW solution: an intensive synthesis from Ino with purine nucleosides phosphorylase (PNP) as the reaction's catalysator

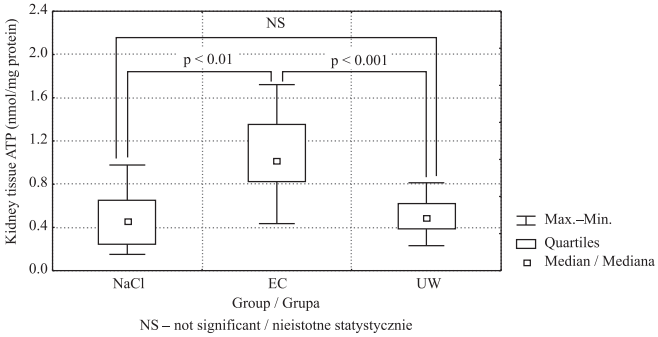


Fig. 1. Kidney adenosine triphosphate (ATP) after 24 h cold ischemia in rat groups perfused with 0.9% NaCl, University of Wisconsin (UW) and Euro–Collins (EC) preservation solution

Ryc. 1. Trifosforan adenozyny (ATP) w nerce po 24 godz. zimnego niedokrwienia u szczurów w grupach prezerwowanych roztworami 0,9% NaCl, UW i EC

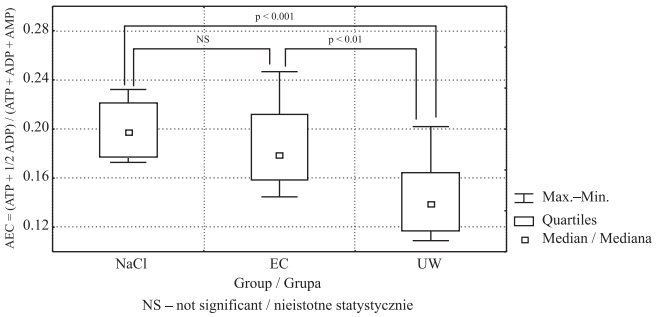


Fig. 2. Kidney adenylate energy charge (AEC) after 24 h cold ischemia in rat groups perfused with 0.9% NaCl, University of Wisconsin (UW) and Euro–Collins (EC) preservation solution

Ryc. 2. Łańcuch energetyczny adenolytów w nerce po 24 godz. zimnego niedokrwienia u szczurów w grupach prezerwowanych roztworami 0,9% NaCl, UW i EC

T a b l e 2. **Concentrations of nucleotides, nucleosides, and oxypurines in rat kidneys**

T a b e l a 2. **Stężenie nukleotydów, nukleozydów i oksypuryn w nerce szczura**

Compound Związek	Median (interquartile range) concentration in kidney (nmol/mg protein) Mediana (rozstęp kwartylowy) stężenie w nerce (nmol/mg protein)			
	cold ischemia (h) czas zimnego niedokrwienia (godz.)	group / grupa		
		NaCl	University of Wisconsin Uniwersytet Wisconsin	Euro–Collins
Purine nucleotides / Nukleotydy purynowe				
ATP	0	1.85 (1.54)	1.76 (0.68)	2.01 (1.27)
	24	0.46 (0.41)**	0.49 (0.24)**	1.02(0.53)**^^###
ADP	0	4.06 (1.83)	3.42 (0.65)	3.76 (1.03)
	24	1.92 (0.65)**	2.00 (0.58)**	2.55 (0.44)* ^^ #
AMP	0	14.49 (2.84)	13.43 (2.54)	14.59 (3.48)
	24	4.81 (2.64)**	6.71 (3.30)** ^^	8.63(2.44)**^^^
TAN	0	20.49 (3.76)	18.68 (3.90)	20.43 (5.48)
	24	6.98 (3.8)**	9.36 (3.95)** ^	11.93(2.49)**^^^
AEC	0	0.17 (0.11)	0.18 (0.03)	0.20 (0.07)
	24	0.20 (0.04)	0.14 (0.05)* ^^^	0.18 (0.05)##
GTP + GDP	0	3.94 (5.40)	2.75 (3.05)	4.42 (1.88)
	24	3.05 (3.60)**	1.54 (2.71)**	3.93 (1.13)**
GMP	0	2.29 (0.78)	2.38 (0.36)	2.54 (0.36)
	24	1.20 (0.62)**	1.50 (0.47)** ^	1.90(0.38)**^^^
IMP	0	5.50 (2.99)	3.97 (0.82)	4.36 (1.95)
	24	2.12 (2.21)**	3.67 (3.33)^	4.49 (1.45)^^
Pyridine nucleotides / Nukleotydy pirydynowe				
NAD	0	5.22 (0.86)	4.66 (0.40)	4.62 (0.53)
	24	4.06 (1.36)**	3.75 (0.65)**	3.86 (0.65)**
NADP	0	0.72 (0.18)	0.80 (0.11)	0.65 (0.26)
	24	0.66 (0.26)	0.76 (0.20)	0.71 (0.13)
Nucleosides / Nukleozydy				
Ado	0	0.53 (0.32)	2.28 (1.69)^^^	0.28 (0.25)^ ###
	24	0.39 (0.42)	0.29 (0.71)*	0.21 (0.06)^
Guo	0	0.13 (0.09)	0.25 (0.03)^^^	0.10 (0.03)^ ###
	24	0.18 (0.05)	0.26 (0.05)^	0.09(0.03)^^^###
Ino	0	1.93 (1.22)	9.14 (1.13)^^^	1.94 (0.86)###
	24	3.34 (1.68)*	8.79 (3.05)^^^	1.37(0.30)^^^###
Urd	0	1.16 (0.42)	1.27 (0.54)	0.86 (0.17)^ ##
	24	0.82 (0.34)	0.47 (0.26)** ^	0.53 (0.18)** ^^
Oxypurines / Oksypuryny				
Hyp	0	2.13 (1.32)	9.15 (2.32)^^^	2.95 (0.46)^ ###
	24	7.01 (0.45)**	19.94(3.64)**^^^	4.72(0.87)**^^^###
Xan	0	4.10 (1.58)	3.14 (0.59)^	4.42 (0.98)###
	24	9.11 (1.39)**	4.20 (1.13)* ^^^	7.27(1.23)**^^###
UA	0	1.11 (0.49)	0.58 (0.20)^^	1.11 (0.61)#
	24	0.89 (0.43)	0.40 (0.17)* ^^^	1.01 (0.82)###

AEC – ademylate energy charge / ładunek energetyczny adenozyny; GTP – guanosine triphosphate / trifosforan guanozyny; GDP – guanosine diphosphate / difosforan guanozyny; NAD – nicotinamide adenine dinucleotide / dinukleotyd nikotynoamidoadeninowy; NADP – nicotinamide adenine dinucleotide phosphate / fosforan dinukleotydu nikotynoamidoadeninowego; Urd – uridine / urydyna; UA – uric acid / kwas moczowy.

* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ for Wilcoxon signed-rank test 24 h vs 0 h cold ischemia / Rank test Wilcoxona 24 h vs 0 h zimnego niedokrwienia

^ $p < 0.05$; ^^ $p < 0.01$; ^^^ $p < 0.001$ Mann–Whitney U-test EC and UW vs NaCl / test Manna–Whitneya EC vs UW vs NaCl

# $p < 0.05$; ## $p < 0.01$; ### $p < 0.001$ Mann–Whitney test EC vs UW / test Manna–Whitneya EC vs UW

Total adenine nucleotides / pula nukleotydów adeninowych TAN = ATP + ADP + AMP

Adenylate energy charge / ładunek energetyczny adenolytów AEC = (ATP + ADP/2) / (ATP + ADP + AMP)

and inhibited oxidation by XOR due to the presence of allopurinol.

We determined the same energy status indicators in the kidneys preserved for 24 h in one of the storage solutions. In UW group UA and Xan concentrations remained lower and Ino concentration higher compared to other groups (influence of allopurinol and adenosine). Those metabolites, therefore, could not be used to compare the energy status of the cells. Adenosine concentration was comparable in UW and NaCl group, which is an effect of Ado to Ino deamination during preservation. Kidney preserved in UW solution indicated higher AMP, GMP and IMP but not ATP nor ADP concentration, which caused greater TAN, but lower AEC value compared to 0.9% NaCl.

In the EC group nucleotide concentration (ATP, ADP, AMP, ANT, GMP, IMP) were markedly higher and Ado, Ino, Guo, Hyp and Xan lower in comparison to NaCl group, which suggests that nucleotide dephosphorylation to nucleosides and oxypurines in EC solution is quite efficiently inhibited.

Significantly higher ATP, ADP and AEC values were observed in EC compared to UW group, which means that EC is more efficient in protection of energy status measured by AEC value. Total adenine nucleotides were higher in EC than in UW group but the difference was not statistically significant. Our results are quite different from *Ramella's et al.* observation [17]. In this study there was no significant difference in ATP content between the cold storage solutions, and no correlation between metabolic and functional parameters in isolated perfused rat kidney. *Vigues et al.* also found no differences in purine metabolism in human kidney cortical bioptates preserved in three different storage solutions (UW, EC and modified EC with mannitol addition) [18]. In another study, *Tsuchida et al.*, who examined the effect of perfusion with UW and EC on the preservation of skeletal muscle in amputated limbs, proved significantly higher tissue ATP concentration after five-hour ischemia in limbs perfused with UW solution [19]. Euro–Collins, modified UW and Bretschneiders HTK solutions were also compared in *Burgmann's et al.* study, where the small bowel stored in Euro–Collins produced the best graft viability after 21 h of cold storage by maintaining a sufficient level of high-energy phosphates [20]. The higher ATP level was produced, according to the authors cited, by the pronounced anaerobic glycolysis facilitated by the high concentration of glucose in the EC solution.

Conclusions

In our study the most efficient protection of purine nucleotides was achieved when the kidneys were perfused with EC and stored in this solution. It preserved adenine, guanine and inosine nucleotides better in comparison to 0.9% NaCl and ensured higher AEC value than the UW solution. The results suggest that purine concentration profile in rat's kidney reflects a protective influence of EC and UW solutions on high-energy nucleotides in conditions when their depletion might be harmful to graft function. The presented model might serve for further research of different factors influencing energy metabolism of the obtained organ as well as to compare different storage solutions.

References

1. *Tilney N.L., Paz D., Ames J., Gasser M., Laskowski I., Hancock W.W.*: Ischemia reperfusion injury. Transplant. Proc. 2001, 33, 843–844.
2. *Grinyo J.M.*: Role of ischemia-repefusion injury in the development of chronic renal allograft damage. Transplant. Proc. 2001, 33, 3741–3743.
3. *Colpaert E.E., Lefebvre R.A.*: Interaction of hypoxanthine/xanthine oxidase with nitrergic relaxation in the porcine gastric fundus. Br. J. Pharmacol. 2000, 130, 359–366.
4. *Komada F., Nishiguchi K., Tanigawara Y., Iwakawa S., Okumura K.*: Effects of secretable SOD delivered by genetically modified cells on xanthine/xanthine oxidase and paraquat-induced cytotoxicity in vitro. Biol. Pharm. Bull. 1999, 22, 846–853.
5. *Chien C.T., Lee P.H., Chen C.F., Ma M.C., Lai M.K., Hsu S.M.*: De novo demonstration and co-localisation of free-radical production and apoptosis formation in kidney subjected to ischemia/reperfusion. J. Am. Soc. Nephrol. 2001, 12, 973–977.
6. *Pincemail J., Defraigne J.O., Franssen C., Bonnet P., Deby-Dupont G., Pirenne J. et al.*: Evidence for free radical formation during human kidney transplantation. Free Radic. Biol. Med. 1993, 15, 343–348.
7. *Kelly K.J., Baird N.R., Greene A.L.*: Induction of stress response proteins and experimental renal ischemia/reperfusion. Kidney Int. 2001, 59, 1789–1802.
8. *Boggi U., Vistoli F., Del Chiaro M., Signori S., Croce C., Pietrabissa A. et al.*: Pancreas preservation with University of Wisconsin and Celsior solutions: a single-center, prospective, randomized pilot study. Transplantation, 2004, 77, 1186–1190.
9. *Smolenski R.T., Lachno D.R., Ledingham S.J., Yacoub M.H.*: Determination of sixteen nucleotides, nucleosides and bases using high-performance liquid chromatography and its application to the study of purine metabolism in hearts for transplantation. J. Chromatogr. 1990, 527, 414–420.
10. *Michel P., Vial R., Rodriguez C., Ferrera R.*: A comparative study of the most widely used solutions for cardiac graft preservation during hypothermia. J. Heart Lung Transplant. 2002, 21, 1030–1039.
11. *Corner J.A., Berwanger C.S., Stansby G.*: Preservation of vascular tissue under hypothermic conditions. J. Surg. Res. 2003, 113, 21–25.
12. *Zhang R.Z., Yang Q., Yim A.P., He G.W.*: Alteration of cellular electrophysiologic properties in porcine pulmonary microcirculation after preservation with University of Wisconsin and Euro–Collins solutions. Ann. Thorac. Surg. 2004, 77, 1944–1950.
13. *Kinasiewicz A., Fiedor P.*: Amylase levels in preservation solutions as a marker of exocrine tissue injury and as a prognostic factor for pancreatic islet isolation. Transplant. Proc. 2003, 35, 2345–2346.
14. *Moreso F., Seron D., Gil-Vernet S., Riera L., Fulladosa X., Ramos R. et al.*: Donor age and delayed graft function as predictors of renal allograft survival in rejection-free patients. Nephrol. Dial. Transplant. 1999, 14, 930–935.
15. *Kreis H.A., Ponticelli C.*: Causes of late renal allograft loss: chronic allograft dysfunction, death, and other factors. Transplantation, 2001, 71, 5–9.
16. *Dowell F.J., Hamilton C.A., McMurray J., Reid J.L.*: Effects of a xanthine oxidase/hypoxanthine free radical and reactive oxygen species generating system on endothelial function in New Zealand white rabbit aortic rings. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993, 22, 792–797.
17. *Ramella S.G., Hadj-Aissa A., Barbieux A., Steghens J.P., Colpart J.J., Zech P. et al.*: Evaluation of a high sodium-low potassium cold-storage

solution by the isolated perfused rat kidney technique. Nephrol. Dial. Transplant. 1995, 10, 842–846.

18. *Vigues F., Ambrosio S., Bartrons R., Campillo M., Riera L., Lopez M.A. et al.*: Effect of different preservation solutions on adenine nucleotide content and metabolism in human kidney transplantation. Transpl. Int. 1994, 7, 96–100.

19. *Tsuchida T., Kato T., Yamaga M., Ikebe K., Oniki Y., Irie H. et al.*: Effect of perfusion during ischemia on skeletal muscle. J. Surg. Res. 2001, 101, 238–241.

20. *Burgmann H., Reckendorfer H., Sperlich M., Spieckermann P.G.*: Small bowel tissue high-energy phosphate alterations during hypothermic storage using different protecting solutions. Eur. Surg. Res. 1992, 24, 84–88.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 60–64

OLIMPIA SIPAK-SZMIGIEL, CEZARY CYBULSKI[1], ELŻBIETA RONIN-WALKNOWSKA, JAN LUBIŃSKI[1]

RYZYKO NIEPOWODZEŃ WCZESNEJ CIĄŻY W ZALEŻNOŚCI OD ALLELI HLA-G*

HLA-G ALLELES AND RISK OF EARLY PREGNANCY LOSS*

Klinika Medycyny Matczyno-Płodowej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 72-252 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Elżbieta Ronin-Walknowska*

[1] Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jan Lubiński*

Summary

Introduction: To investigate whether HLA-G gene polymorphism is associated with adverse pregnancy outcome, we screened exons 2, 3, 4 of HLA-G gene in 59 women with reproductive failure and 36 fertile women. The HLA-G 10108 allele was more common in the group of examined women than in women from the control group (OR = 5,9; p = 0,09), but this difference was not statistically significant.

Results: We conclude that the HLA-G 10108 allele might influence pregnancy outcome in the Polish population, but further studies are needed in this regard.

K e y w o r d s: HLA-G – risk of pregnancy loss.

Streszczenie

Wstęp: Ograniczony polimorfizm i charakterystyka występowania antygenu HLA-G spełniają potencjalną rolę w udanej implantacji zarodka i utrzymaniu ciąży.

Celem pracy było określenie alleli HLA-G oraz ocena ryzyka występowania w pierwszym trymestrze ciąży niepowodzeń położniczych u kobiet, jak i u par rodzicielskich (B) w porównaniu do par płodnych (C).

Allele HLA-G określono przez porównanie oznaczonych sekwencji zasad w eksonach 2., 3. i 4. do sekwencji tych zasad w allelach.

Wyniki: Podwyższone ryzyko niepowodzeń ciąży statystycznie nieistotne związane było z allelem HLA-G 10108 w grupie badanej u kobiet (OR = 5,9; p = 0,09) w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej.

H a s ł a: HLA-G – ryzyko niepowodzenia ciąży.

Wstęp

Dotychczas przeprowadzono wiele badań nad przyczynami niepowodzeń rozrodu, jednak ostatecznie ich powody nadal w większości przypadków pozostają nieznane.

Antygen HLA-G jest nieklasyczną molekułą HLA klasy I, zainteresowanie którą związane jest z jej ograniczonym polimorfizmem [1] w porównaniu do klasycznych antygenów HLA, a która występuje w różnych izoformach, m.in. w postaciach rozpuszczalnych [2]. Molekuła ta, obok HLA-C i HLA-E [3, 4], występuje na powierzchni pozakosmkowej trofoblastu [5], spełniając rolę ochronną wobec semiallogenicznego płodu.

Szczegółowa funkcja białka HLA-G jest ciągle badana, jak i wzajemne interakcje pomiędzy poszczególnymi allelami a niepowodzeniami ciąży. Stwierdzono, że allel „null" (0) i/lub niskie stężenia białka HLA-G1 i/lub G5 są czynnikami zwiększonego ryzyka powtarzających się poronień [6]. W określonych przypadkach powtarzających się poronień (RSA), niepowodzeniach zapłodnień pozaustro-

* Praca zrealizowana w ramach grantu badawczego nr PO/5E8524 finansowanego przez Komitet Badań Naukowych.
* Supported by a grant № PO/5E8524 from the Dtate Committee for Scientific Research, Poland.

jowych (IVFf) i pewnych powikłaniach ciąży istotną rolę dla ekspresji antygenu HLA-G mają polimorfizmy oraz ich związek z rozpuszczalnymi sHLA-G [7, 8].

Istotną rolę dla udanej implantacji zarodka po IVFf ma obecność rozpuszczalnego antygenu sHLA-G2 [9]. W ostatnich latach wielu badaczy oceniało ekspresję tej molekuły, a przede wszystkim sHLA-G w kulturze medium oocytów oraz jej wpływ na przeżycie zarodka po transferze [10, 11]. Stwierdzono też, że pary po IVF z niższym stężeniem rozpuszczalnego sHLA-G we krwi obwodowej w porównaniu do par z wysokim stężeniem sHLA-G są bardziej narażone na niepowodzenie ciąży [12]. Allele HLA-G 01015N i HLA-G 01013 wysoce znacząco związane są z niskim stężeniem w surowicy sHLA-G [13]. Charakterystyka występowania i ograniczony polimorfizm spowodowały zainteresowanie badaczy tym antygenem w jego potencjalnej roli w udanej implantacji zarodka i utrzymaniu ciąży [4, 13].

Celem pracy było określenie alleli HLA-G oraz ocena ryzyka występowania w pierwszym trymestrze ciąży niepowodzeń położniczych u kobiet, jak i u par rodzicielskich (B) w porównaniu do par płodnych (C).

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiło 95 par małżeńskich podzielonych na dwie grupy. Grupę badaną (B) stanowiło 59 par z niepowodzeniami rozrodu, w tym: 20 par, które przebyły 3-krotnie RSA w I trymestrze ciąży; 20 par, u których stwierdzono brak zarodka – „pusty pęcherzyk ciążowy" (*empty sac* – ES); 19 par, które 3-krotnie przebyły IVFf. Grupę kontrolną (C) stanowiło 36 par płodnych, posiadających co najmniej dwoje dzieci. W grupie z niepowodzeniami rozrodu wykluczono obecność innych czynników mogących odpowiadać za niepłodność, jak: nieprawidłowy kariotyp, zaburzenia hormonalne, nieprawidłowości anatomiczne macicy, czynniki infekcyjne oraz autoimmunologiczne (obecność przeciwciał antykardiolipinowych i przeciwciał przeciwjądrowych).

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) z dnia 24.06.2002 r. (uchwała nr BN-001/131/02). Wszyscy badani wyrazili zgodę na pobranie krwi celem określenia polimorfizmu HLA-G.

U każdego badanego wykonano bezpośrednie sekwencjonowanie eksonów 2., 3., 4. genu HLA-G. Wybrane eksony kodują fragment białka HLA-G, który bierze udział w prezentacji antygenu; DNA genomowe wyizolowano z leukocytów krwi obwodowej za pomocą oczyszczania fenolem/chloroformem i wytrącania etanolem. Amplifikację DNA przeprowadzono za pomocą reakcji PCR w oparciu o sekwencje primerów i warunki eksperymentalne opisane przez *Yamashita i wsp.* [13] z niewielkimi modyfikacjami (startery do badania eksonu 3. zostały przygotowane w Zakładzie Genetyki PAM).

Produkty reakcji PCR oczyszczano na kolumienkach Microcon-100 (Amicon). Asymetryczny PCR sekwencyjny wykonywano w 20 µL mieszaniny reakcyjnej zawierającej: 1 pmol jednego ze starterów, 4 µL oczyszczonego matrycowego produktu PCR, 8 µL BigDye Terminator Ready Reaction Kit v 3,0 (Applied Biosystems). Elektroforezę produktów PCR sekwencyjnego przeprowadzano w automatycznym aparacie do sekwencjonowania ABI PRISM 377 DNA Sequencer (Applied Biosystems). Zbieranie danych w trakcie elektroforezy oraz ich analiza odbywały się za pomocą programów ABI PRISM 377 Collection Software and Sequencing Analysis Software Version 3.0 (Applied Biosystems).

Określenie alleli HLA-G

Allele HLA-G posiadane przez osoby biorące udział w badaniach określono przez porównanie oznaczonych sekwencji zasad w eksonach 2., 3. i 4. do sekwencji tych zasad w allelach antygenu HLA-G zamieszczonych na stronach internetowych Instytutu Nolana.

Analiza statystyczna

W celu oszacowania ryzyka występowania niepowodzeń rozrodu dla poszczególnych alleli zastosowano regresję logistyczną. Wyniki przedstawiono przez podanie ilorazu szans (OR; 95% CI) oraz przez podanie prawdopodobieństwa liczonego dokładnym dwustronnym testem Fishera. We wszystkich przeprowadzonych testach za istotnie statystycznie uznano różnice, dla których $p < 0,05$. Natomiast wyniki uważano na granicy istotności statystycznej, jeżeli $p > 0,05$ i $p < 0,10$.

Analizy statystyczne wykonano za pomocą programów Statistica-6,0 i Stata-5,0.

Wyniki

Spośród oznaczonych 190 alleli najczęściej występującym allelem HLA-G w grupie badanej i kontrolnej u kobiet był allel HLA-G 10101 (41,5% i 47,2%) – tabela 1. Drugim co do częstości występowania u kobiet, był allel HLA-G 10102,

T a b e l a 1. **Częstość występowania alleli HLA-G u kobiet w grupie B i w grupie C a ryzyko niepowodzeń rozrodu (OR, 95% CI)**

T a b l e 1. **Frequencies of HLA-G alleles in women from group B and the control group C and the risk of pregnancy loss (OR, 95% CI)**

Allele HLA-G alleles	B n = 59 (%)	C n = 36 (%)	B vs C*		
			OR	95% CI	p**
105N	0,0	1,4	0,00	0,00	NS
103	1,7	0,0	1,84	0,32–45,81	NS
106	5,1	2,8	1,88	0,42–6,24	NS
10101	41,5	47,2	0,79	0,44–1,43	NS
10102	32,2	33,3	0,95	0,51–1,77	NS
10103	5,9	4,2	1,45	0,39–5,32	NS
10106	1,7	4,2	0,40	0,00–2,04	NS
10108	7,6	1,4	5,86	0,93–21,24	< 0,09
10109	0,8	0,0	1,00	0,00	NS
10401	3,4	5,6	0,60	0,16–2,25	NS

* częstość alleli w grupie B vs C / frequency of alleles B vs C
** test Fishera / Fisher exact test

stwierdzony odpowiednio u 32,2% i 33,3%. U kobiet podwyższone ryzyko niepowodzenia ciąży OR = 5,86 (95% CI; 0,93–21,24; p = 0,09) pomiędzy grupą kontrolną a grupą badaną dotyczyło częstości występowania allelu HLA-G 10108, chociaż było nieistotne statystycznie.

Statystycznie istotnie częściej występującym allelem HLA-G w populacji par małżeńskich w grupie z niepowodzeniami rozrodu był allel HLA-G 10101 (44,9%) w porównaniu do grupy kontrolnej (54,2%) – tabela 2. Obecność tego antygenu związana była z obniżonym ryzykiem niepowodzenia rozrodu OR = 0,69 (95% CI 0,46–1,05; p = 0,09).

Drugim, co do częstości występowania, był allel HLA-G 10102 stwierdzany u par z niepowodzeniami w 31,8%, a w grupie kontrolnej 27,1%. Oceniając częstość występowania allelu HLA-G 10108 u par, nie stwierdzono różnicy statystycznie istotnej pomiędzy grupą badaną z podwyższonym ryzykiem niepowodzenia ciąży OR = 3,19 (95% CI 0,94–10,46; p = 0,08) a grupą kontrolną.

T a b e l a 2. **Częstość występowania alleli HLA-G w populacji par małżeńskich w grupie B i w grupie C a ryzyko niepowodzeń rozrodu (OR, 95% CI)**

T a b l e 2. **Frequencies of HLA-G alleles in couples of group B and in the control group C and the risk of pregnancy loss (OR, 95% CI)**

Allele HLA-G alleles	B n = 118 (%)	C n = 144 (%)	B vs C*		
			OR	95% CI	p**
105N	0,4	2,1	0,20	0,0–1,41	NS
103	1,3	0,0	3,07	0,48–64,46	NS
106	5,1	4,9	1,05	0,41–2,65	NS
10101	44,9	54,2	0,69	0,46–1,05	NS
10102	31,8	27,1	1,25	0,79–1,98	NS
10103	6,4	4,2	1,56	0,61–3,99	NS
10106	0,9	2,8	0,30	0,0–1,42	NS
10108	6,4	2,1	3,19	0,94–10,46	< 0,08
10109	0,4	0,0	1,00	0,0–30,8	NS
10401	2,5	2,8	0,91	0,27–3,06	NS

* częstość alleli w grupie B vs C / frequency of alleles B vs C
** test Fishera / Fisher exact test

Dyskusja

Ogromne zainteresowanie w ostatnich latach antygenem HLA-G związane jest z jego występowaniem w obrębie trofoblastu pozakosmkowego będącego w bezpośrednim kontakcie z tkankami matczynymi, co wywiera wpływ na powstanie immunotolerancji podczas ciąży. Efekt ekspresji i polimorfizm antygenu HLA-G związany jest z wystąpieniem ryzyka niepowodzeń ciąży oraz powikłań podczas ciąży, który został opisany w szeregu publikacjach [14, 15, 16, 17, 18, 19, 20].

Przeprowadzone w badaniach własnych genotypowanie HLA-G na podstawie oznaczeń alleli w eksonach 2. i 3. u 95 par małżeńskich pozwoliło na stwierdzenie występowania 10 alleli z 18 opisanych na stronach internetowych Instytutu Nolana.

W badaniach własnych zaobserwowano jedynie podwyższone ryzyko niepowodzeń ciąży, statystycznie nieistotne w grupie kobiet badanej, związane z allelem HLA-G 10108 – OR = 5,86 (95% CI 0,93–21,24; NS) w porównaniu do kobiet płodnych. Zaobserwowano również podwyższone ryzyko niepowodzeń ciąży wśród par związany z allelem HLA-G 10108 (OR 3,19; 95% CI 0,97–10,46; p = 0,08).

Prowadzone są dalsze badania nad znaczeniem tych alleli w ryzyku niepowodzeń w poszczególnych grupach w populacji polskiej, szczególnie w grupie z RSA.

Trudno jest porównać wyniki własne z danymi innych autorów ze względu na różniące się liczby określanych alleli HLA-G w poszczególnych badaniach, należy jednak przytoczyć ich rezultaty.

Yamashita i wsp. [14] badając częstość występowania alleli HLA-G wśród 20 par z RSA i u 54 par płodnych w populacji japońskiej, wykazali brak istotnych różnic w występowaniu każdego z określonych przez nich 4 alleli. We wcześniejszych badaniach ta sama grupa badawcza oceniając polimorfizm antygenu HLA-G wśród populacji zdrowych kobiet japońskich, zaobserwowała najczęstsze (26%) występowanie allelu HLA-G 01011 [13], co jest zgodne z badaniami własnymi.

Podobnie *Suarez i wsp.* [15] w populacji 114 zdrowych kobiet hiszpańskich, stwierdzili mały (6 różnych alleli HLA-G) polimorfizm antygenu HLA-G, a najczęściej występującymi allelami były HLA-G 01011 i HLA-G 01012.

Penzes i wsp. [16] w populacji węgierskiej porównując występowanie 4 alleli HLA-G u 42 par z RSA i u 72 par płodnych, nie uzyskali istotnych statystycznie różnic w rozdziale alleli (HLA-G 01011, HLA-G 01012, HLA-G 01013, HLA-G 0103) pomiędzy badanymi grupami.

Karhukorpi i wsp. [17] wśród 38 par z RSA oraz u 26 losowo wybranych parach płodnych stwierdzili, że częstość występowania określonych przez nich 4 alleli HLA-G była w obu grupach podobna i nieistotna statystycznie.

Aldrich i wsp. [18] badając 113 par z RSA, określili 12 alleli HLA-G (7 polimorfizmów HLA-G) i ryzyko kolejnego poronienia. Występowanie allelu HLA-G 0104 lub HLA-G 0105N u któregokolwiek z partnerów było w sposób istotny związane ze zwiększonym ryzykiem poronienia po uwzględnieniu wieku matki, liczby wcześniejszych poronień, przebiegu poprzednich ciąż oraz zastosowania immunoterapii czynnej limfocytami partnera.

Badania *Pfeiffer i wsp.* [19] z określeniem HLA-G dla 14 alleli, wykonane w grupie 78 kobiet z powtarzającymi się poronieniami, potwierdziły częstsze występowanie alleli HLA-G 01013 (13%) oraz HLA-G 105N (3,2%) w porównaniu z kobietami płodnymi.

W badaniach własnych, w przeciwieństwie do *Aldricha i wsp.* [18] oraz *Pfeiffer i wsp.* [19], nie stwierdzono występowania allelu HLA-G 0104 i HLA-G 0105N u kobiet z niepowodzeniami, a allel HLA-G 01013 (w wynikach własnych 10103) występował z częstością 5,9% u kobiet w grupie niepowodzeń rozrodu w porównaniu do kobiet płodnych – 4,2%.

Hviid i wsp. [20] przeprowadzając genotypowanie u 61 par z poronieniami samoistnymi oraz u 47 par płodnych, nie stwierdzili różnic istotnie statystycznych w rozkładzie alleli HLA-G pomiędzy grupami, jednak 15% kobiet z RSA wykazywało obecność allelu HLA-G 106 w porównaniu do grupy kontrolnej, w której allel ten występował u 2% badanych. W badaniach własnych allel HLA-G 106 występował z częstością 5,1% u kobiet z grupy badanej i z częstością 2,8% u kobiet z grupy kontrolnej.

Abbas i wsp. [21] podobnie analizując polimorfizm antygenu HLA-G w grupie 120 kobiet z RSA oraz 120 kobiet płodnych w Indiach, stwierdzili wyższy odsetek występowania allelu HLA-G 010103 u tych pierwszych. Allel HLA-G 10105 występował w 1,7% w populacji oraz HLA-G 010108 w 0,4% u kobiet z poronieniami; nie stwierdzono jego występowania w grupie kobiet płodnych. Częstość allelu HLA-G 0105N była dość wysoka (13,8%) w populacji hinduskiej w porównaniu do innych populacji na świecie.

W badaniach własnych nie stwierdzono występowania u kobiet w obu badanych grupach allelu HLA-G 10105 oraz allelu HLA-G 0105N w grupie niepowodzeń, natomiast allel HLA-G 10108 występował z częstością 7,8% u kobiet z niepowodzeniami rozrodu w porównaniu do kobiet z grupy kontrolnej (1,4%).

Yan i wsp. [22] w populacji chińskiej u 69 kobiet z powtarzającymi się poronieniami i u 146 kobiet płodnych oceniali wpływ polimorfizmu HLA-G na ryzyko występowania powtarzających się poronień i nie stwierdzili różnic istotnie statystycznych w częstości występowania HLA-G 104 i HLA-G 105N pomiędzy grupami oraz nie zaobserwowali allelu HLA-G 103 w grupie z RSA. Częstość występowania allelu HLA-G 105N była niższa w grupie badanej w stosunku do grupy kobiet płodnych (0,7% vs 1,4%).

W badaniach własnych nie stwierdzono w badanej populacji z niepowodzeniami rozrodu występowania alleli HLA-G 104 oraz allelu HLA-G 105N. Częstość występowania allelu HLA-G 103 u kobiet w grupie badanej wyniosła 1,7%, natomiast nie stwierdzano jego występowania w grupie kobiet płodnych.

Podczas niektórych badań stwierdzono ekspresję HLA-G zarówno w blastocystach, jak i zarodkach przedimplantacyjnych [23, 24]. Inne badania dowiodły, że pary po IVF są bardziej narażone na niepowodzenie ciąży z niższym stężeniem rozpuszczalnych HLA-G we krwi obwodowej w porównaniu do par z wysokim stężeniem sHLA-G [7]. Jak również zaobserwowano we wcześniejszych badaniach u kobiet poza ciążą, stężenie w surowicy sHLA-G jest związane z genotypem [8], a dotyczy to przede wszystkim HLA-G 0101, HLA-G 0102, HLA-G 0103, HLA-G 0104 i HLA-G 0105N. Wysoce znacząco związane są allele HLA-G 01015N i HLA-G 01013 z niskim stężeniem w surowicy sHLA-G [12].

Pozytywny związek pomiędzy obecnością antygenu HLA-G zarodka a udaną ciążą po IVF wykazali *Yie i wsp.* [25], wykrywając białko w zarodkach i oocytach okresu przedimplantacyjnego.

Podsumowanie

Ocena ryzyka niepowodzeń ciąży antygenu HLA-G występująca w polskiej populacji może być pomocna w diagnostyce niepowodzeń rozrodu, jednakże dokładna analiza polimorfizmu antygenu HLA-G w poszczególnych grupach, a głównie RSA, wymaga rozszerzenia tych badań.

Piśmiennictwo

1. *Kapasi K., Albert S.E., Yie S., Zavazava N., Librach C.L.*: HLA-G has a concentration-dependent effect on the generation of an allo-CTL response. Immunology, 2000, 101, 191–200.
2. *Hviid T.V., Hylenius S., Hoegh A.M., Kruse C., Christiansen O.B.*: HLA-G polymorphism in couples with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens, 2002, 60, 122–132.
3. *King A., Burrows T.D., Hiby S.E., Bowen JM., Joseph S., Verma S. et al.*: Surface expression of HLA-C antigen by human extravillous trophoblast. Placenta, 2000, 21, 376–387.
4. *Beydoun H., Saftlas A.F.*: Association of human leukocyte antigen sharing with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens, 2005, 65, 123–135.
5. *Kovats S., Main E.K., Librach C., Stubblebine M., Fisher S.J., de Mars R.*: A class I antigen, HLA-G, expressed in human trophoblast. Science, 1990, 248, 220–234.
6. *Hunt J.S., Petroff M.G., McIntire R.H., Ober C.*: HLA-G and immune tolerance in pregnancy. FASEBJ, 2003, 19, 681–693.
7. *Pfeiffer K.A., Rebmann V., van der Ven K.*: Soluble histocompatibility antigen levels in early pregnancy after IVF. Hum. Immunol. 2000, 61, 559–564.
8. *Rebmann V., Pfeiffer K., Passler M., Ferrone S., Maier S., Weiss E. et al.*: Detection of soluble HLA-G molecules in plasma and amniotic fluid. Tissue Antigens, 1999, 53, 14–22.
9. *Fuzzi B., Rizzo R., Criscuoli L., Noci I., Melchiorri L., Scarselli B. et al.*: HLA-G expression in early embryos is a fundamental prerequisite for the obtainment of pregnancy. Eur. J. Immunol. 2002, 32, 311–315.
10. *Yie S.M., Taylor R.N., Librach C.*: Low plasma HLA-G protein concentrations in early gestation indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2005, 193, 204–208.
11. *Sher G., Keskintepe L., Batzofin J., Fisch J., Acacio B., Ahlering P. et al.*: Influence of early ICSI-derived embryo sHLA-G expression on pregnancy and implantation rayes: a prospective study. Hum. Reprod., 2005, 20, 1359–1363.
12. *Rebman V., van der Ven K., Passler M., Pfeiffer K., Krebs D., Grosse-Wilde H.*: Association of soluble HLA-G plasma levels with HLA-G alleles. Tissue Antigens, 2001, 57, 15–21.
13. *Yamashita T., Fujii T., Tokunaga K., Tadokoro K., Hamai Y., Miki A. et al.*: Analysis of human leukocyte antygen-G polymorphism including intron 4 in Japanese couples with habitual abortion. Am. J. Reprod. Immunol. 1999, 41, 159–163.
14. *Yamaschita T., Fujii T., Watanabe Y., Tokunaga K., Tadokoro K., Juji T. et al.*: HLA-G gene polymorphism in Japanese population. Immunogenetics, 1996, 44, 186–191.
15. *Suarez M.B., Morales P., Castro M.J., Fernandez V., Varela P., Alvarez M. et al.*: A new HLA-G allele (HLA-G*0105N) and its distribution in the Spanish population. Immunogenetics, 1997, 45, 464–465.
16. *Penzes M., Rajczy K., Gyodi E., Reti M., Feher E., Petranyi G.*: HLA-G gene polymorphism in the normal population and in recurrent spontaneous abortion in Hungary. Transplant. Proc. 1999, 31, 1832–1833.
17. *Karhukorpi J., Laitinen T., Tiilikainen A.S.*: HLA-G polymorphism in Finnish couples with recurrent spontaneous miscarriage. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997, 104, 1212–1214.
18. *Aldrich C.L., Stephenson M.D., Karrison T., Odem R.R., Branch D.W., Scott J.R. et al.*: HLA-G genotypes and pregnancy outcome in couples

with unexplained recurrent miscarriage. Mol. Hum. Reprod. 2001, 7, 1167–1172.
19. *Pfeiffer K.A., Fimmers R., Engels G., van Der Ven H., van der Ven K.*: The HLA-G genotype is potentially associated with idiopathic recurrent spontaneous abortion. Mol. Hum. Reprod. 2001, 7, 373–378.
20. *Hviid T.V., Hylenius S., Hoegh A.M., Kruse C., Christiansen O.B.*: HLA-G polymorphism in couples with recurrent spontaneous abortions. Tissue Antigens, 2002, 60, 122–132.
21. *Abbas A., Tripathi P., Naik S. Agrawal S.*: Analysis of human leukocyte antigen (HLA)-G polymorphism in normal women and in women with recurrent spontaneous abortions. Eur. J. Immunogenet. 2004, 31, 275–278.
22. *Yan W.H., Fan L.A., Yang J.Q, Xu L.D., Ge Y., Yao F.J.*: HLA-G polymorphism in a Chinese Han population with recurrent spontaneous abortion. Int. J. Immunogenet. 2006, 33, 55–58.
23. *Jurisicova A., Casper R.F., MacLusky N.J., Mills G.B., Librach C.L.*: HLA-G expression during preimplantation human embryo development. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 161–165.
24. *Hiby S.E., King A., Sharkey A., Loke Y.W.*: Molecular studies of trophoblast HLA-G: polymorphism, isoforms, imprinting and expression in preimplantation embryo. Tissue Antigens, 1999, 53, 1–13.
25. *Yie S.M., Taylor R.N., Librach C.*: Low plasma HLA-G protein concentrations in early gestation indicate the development of preeclampsia later in pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. 2205, 193, 204–208.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 65–69

MICHAŁ MOŻDŻAN, JAN RUXER, MICHAŁ BARAŃSKI, NIKOLINA ROSZCZYK, LESZEK MARKUSZEWSKI

CZY WYSTĘPOWANIE „EFEKTU BIAŁEGO FARTUCHA" U CHORYCH NA CUKRZYCĘ TYPU 2 WIĄŻE SIĘ Z WIĘKSZYM RYZYKIEM WYSTĘPOWANIA PÓŹNYCH POWIKŁAŃ CUKRZYCY?

IS PREVALENCE OF THE "WHITE COAT EFFECT" CORRELATED WITH A HIGH RISK OF LATE DIABETIC COMPLICATIONS IN TYPE 2 DIABETIC PATIENTS?

Ośrodek Profilaktyki, Diagnostyki i Leczenia Chorób Serca i Cukrzycy
Zespół Poradni Kardiologicznych, Diabetologicznych i Pracowni Diagnostycznych
Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 2 im. Wojskowej Akademii Medycznej
ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Wiesława Torzecka*

Summary

Background: On the ground of existing hitherto reports it is suggested that the "white coat effect" is not correlated with a high risk of cardiovascular diseases. Conducted studies did not ascertain a correlation between the value of the "white coat effect" and late diabetic complications.

The aim of this study was to evaluate the risk of late diabetic complications: polyneuropathy, retinopathy and nephropathy in type 2 diabetic, hypertensive patients, in which the "white coat effect" was detected.

Material and methods: The study comprised 67 type 2 diabetic, hypertensive patients. In all cases blood count, creatinine and urea serum concentration, urine examination, kidney ultrasonography were performed as well as neurological and ophtalmological examinations. Blood pressure values were measured with the use of mercurial sphygmomanometer during clinic visits. In all patients ambulatory blood pressure measurements (ABPM) were conducted. The "white coat effect" was detected when mean "systolic office blood pressure" values were > 10 mmHg higher than mean systolic blood pressure in ABPM-day and mean "diastolic office blood pressure" values were > 5 mmHg higher than mean diastolic blood pressure in ABPM-day.

Results: The patients were devided into two groups depending on the presence of the "white coat effect". Group 1 (n = 41) consisted of patients with the "white coat effect" and the second group (n = 26) without this phenomen. There were differences between the studied groups in systolic and diastolic blood pressure values estimated by traditional blood pressure measurement during clinic visits ($p < 0.05$). Systolic and diastolic blood pressure values estimated in ambulatory conditions with the use of ABPM were comparable in both groups ($p > 0.05$). The number of late diabetic complications in patients did not differ in both of the studied groups ($p > 0.05$).

Conclusion: The "white coat effect" has not got an influence on polyneuropathy, retinopathy and nephropathy in type 2 diabetic patients with arterial hypertension

K e y w o r d s: "white coat effect" – arterial hypertension – 24 h ambulatory blood pressure monitoring – diabetic polyneuropathy – retinopathy – nephropathy – type 2 diabetes.

Streszczenie

Wstęp: Większość doniesień sugeruje, że występowanie „efektu białego fartucha" nie jest związane z dodatkowym ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych. Nie stwierdzono jednak, czy zjawisko to wiąże się z większym ryzykiem przewlekłych powikłań cukrzycy.

Celem pracy była ocena ryzyka występowania późnych powikłań cukrzycy typu 2 u chorych ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym, u których rozpoznano „efekt białego fartucha".

Materiał i metody: Do badania zakwalifikowano 67 chorych na cukrzycę typu 2, leczonych z powodu nadciśnienia tętniczego, u których wykonano badania laboratoryjne: morfologię krwi, stężenie mocznika, kreatyniny w surowicy krwi, mikroalbuminurię, badanie ogólne moczu oraz badanie ultrasonograficzne nerek. Ponadto przeprowadzono konsultację okulistyczną i neurologiczną w kierunku przewlekłych powikłań cukrzycy. Chorym oznaczano wartość ciśnienia tętniczego metodą Korotkowa za pomocą sfigmomanometru rtęciowego podczas wizyty lekarskiej oraz przeprowadzono 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM). W celu określenia „efektu białego fartucha" porównano średnią wartość „gabinetowego ciśnienia tętniczego" ze średnią wartością pomiarów ciśnienia krwi uzyskanych z ABPM w ciągu dnia. „Efekt białego fartucha" diagnozowano, gdy różnica w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła ponad 10 mmHg, a dla ciśnienia rozkurczowego ponad 5 mmHg. W zależności od rozpoznania „efektu białego fartucha" badani chorzy zostali podzieleni na dwie grupy. Grupa 1 (n = 41) obejmowała chorych z „efektem białego fartucha", a grupę 2 (n = 26) stanowili chorzy, u których nie stwierdzono badanego zjawiska.

Wyniki: Obserwowano różnice pomiędzy badanymi grupami w wartościach skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego oznaczonego metodą tradycyjną na terenie placówki medycznej ($p < 0,05$).

Wartości ciśnienia tętniczego uzyskane w oparciu o pomiary ciśnienia tętniczego z ABPM w ciągu dnia nie różniły badanych grup chorych ($p > 0,05$). Nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami chorych odnośnie liczby rozpoznanych późnych powikłań cukrzycy ($p > 0,05$).

Wniosek: Obecność „efektu białego fartucha" nie jest związana ze zwiększoną częstością występowania polineuropatii, retinopatii i neuropatii u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym.

H a s ł a: „efekt białego fartucha" – nadciśnienie tętnicze – 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – retinopatia – nefropatia – polineuropatia cukrzycowa – cukrzyca typu 2.

Wstęp

Wyższe wartości ciśnienia tętniczego obserwowane podczas wizyt lekarskich w porównaniu do wartości ciśnienia krwi mierzonych poza placówką medyczną nazywane są „nadciśnieniem białego fartucha", a w przypadku chorych na nadciśnienie tętnicze – „efektem białego fartucha" [1, 2, 3, 4]. Etiologia tych zjawisk nie jest ostatecznie poznana. Uważa się, że istotną rolę może pełnić reakcja lękowa u chorych obawiających się o poziom swojego ciśnienia krwi, będąca wynikiem obecności personelu medycznego [5, 6, 7]. Większość dotychczasowych doniesień świadczy o tym, że występowanie „efektu białego fartucha" nie jest związane z dodatkowym ryzykiem sercowo-naczyniowym [8]. Dotychczas nie stwierdzono, aby zjawisko to stanowiło czynnik ryzyka występowania późnych powikłań cukrzycy [9].

Wobec takiego stanowiska bardzo istotne jest, aby dobrze różnicować „efekt białego fartucha" z nieskutecznie leczonym nadciśnieniem tętniczym. Intensyfikacja leczenia hipotensyjnego przy nieprawidłowym rozpoznaniu może wywołać hipotonię. Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych z „efektem białego fartucha" jest więc nadal problematyczne, szczególnie w miejscach z ograniczonym dostępem do systemu ciągłego ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego. Modyfikacja leczenia farmakologicznego u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których występuje „efekt białego fartucha", budzi także wiele kontrowersji i wymaga przeprowadzenia dużych badań prospektywnych, które określą zasadność kliniczną terapii tego powszechnego w praktyce klinicznej zjawiska [10, 11, 12, 13, 14].

Celem pracy była ocena ryzyka występowania późnych powikłań cukrzycy typu 2 u chorych z nadciśnieniem tętniczym, u których rozpoznano „efekt białego fartucha".

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano osoby w wieku 40–60 lat, leczone z powodu nadciśnienia tętniczego i cukrzycy typu 2. Z badania wykluczono chorych ze diagnozowanymi późnymi powikłaniami cukrzycy oraz osoby, które cierpiały na ciężkie schorzenia, w tym choroby układu moczowego, choroby psychiczne i zapalne. Z badania zdyskwalifikowano chorych przyjmujących leki o istotnym działaniu hipertensyjnym, osoby uzależnione od leków lub alkoholu oraz kobiety w ciąży.

Badaniem objęto 67 chorych na cukrzycę typu 2 z rozpoznanym nadciśnieniem tętniczym, leczonym farmakologicznie, będących pod opieką Ośrodka Profilaktyki, Diagnostyki i Leczenia Chorób Serca i Cukrzycy Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego nr 2 im. WAM w Łodzi.

Wszystkim chorym oznaczono morfologię krwi, wskaźniki wydolności nerek: mocznik i kreatyninę, mikroalbuminurię, badanie ogólne moczu oraz badanie ultrasonograficzne nerek. Chorym wykonano badanie dna oczu w kierunku retinopatii cukrzycowej. Neuropatię cukrzycową rozpoznawano na podstawie badania podmiotowego i przedmiotowego (badanie czucia wibracji, dotyku, bólu i temperatury za pomocą wystandaryzowanego kamertonu, monofilamentu, neurotipu oraz termotipu).

Wszystkim uczestnikom badania oznaczano wartość ciśnienia tętniczego metodą Korotkowa przy użyciu wykalibrowanego, atestowanego sfigmomanometru rtęciowego. Pomiaru ciśnienia dokonywano na terenie poradni w godzinach

porannych (8^{00}–11^{00}), zgodnie z rekomendacjami Brytyjskiego Towarzystwa Nadciśnieniowego [15]. Każdy badany przed dokonaniem pomiaru pozostawał przynajmniej 5 min w pozycji siedzącej, z lewym przedramieniem opartym o pulpit biurka na wysokości serca. Stosowano wielkość mankietu dopasowaną do obwodu ramienia chorego. Dla uzyskania dokładności pomiaru ciśnienia tętniczego zakładano dwa rodzaje rękawów: o rozmiarze 22–32 cm i 32–42 cm, w zależności od odwodu ramienia chorego. Wartość „gabinetowego ciśnienia tętniczego" obliczano na podstawie czterech wyników pomiarów, przeprowadzonych w czasie dwóch wizyt lekarskich (dwa pomiary ciśnienia krwi w ciągu jednej wizyty).

U każdego chorego przeprowadzono 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego (ABPM) za pomocą aparatu typu Mobil-O-Graph firmy Margot Medical. Wszyscy chorzy zostali poinstruowani o zasadach działania i użytkowania aparatu automatycznie monitorującego ciśnienie tętnicze. Urządzenie to zakładano chorym w czasie pierwszej wizyty, a następnie monitorowano ciśnienie tętnicze w warunkach domowych przez 24 godz., ustawiając 20-minutowe odstępy pomiędzy pomiarami podczas aktywności dziennej (8^{00}–22^{00}) i 30-minutowe w czasie snu (22^{00}–8^{00}). Zalecano chorym w trakcie ABPM wykonywanie zwykłych czynności dnia codziennego oraz udanie się na spoczynek o godz. 22^{00}. Monitorowanie ciśnienia tętniczego prowadzono w dni robocze. Przed wyjściem z poradni każdy badany otrzymywał naczynie w celu prowadzenia dobowej zbiórki moczu. Drugiego dnia badania pacjent zgłaszał się ponownie do poradni, gdzie kończono ABPM, odbierano naczynie z moczem zebranym w ciągu ostatnich 24 godzin. Podczas wizyty lekarskiej każdemu choremu dokonywano dwukrotnie pomiaru ciśnienia tętniczego krwi.

W celu rozpoznania „efektu białego fartucha" porównano średnią wartość „gabinetowego ciśnienia tętniczego" ze średnią wartością pomiarów ciśnienia krwi uzyskanych z ABPM, zarejestrowanych w ciągu dnia w godz. 8^{00}–22^{00} (ABPM – dzień). Badane zjawisko określano osobno dla skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego. „Efekt białego fartucha" rozpoznawano, gdy różnica w wartościach skurczowego ciśnienia tętniczego wynosiła ponad 10 mmHg, a dla ciśnienia rozkurczowego ponad 5 mmHg.

W wyniku przeprowadzenia diagnostyki „efektu białego fartucha" chorzy zostali podzieleni na dwie grupy. Grupa 1 (n = 41) obejmowała chorych z „efektem białego fartucha". Grupę 2 (n = 26) stanowili chorzy, u których nie stwierdzono tego zjawiska.

Tabela 1. **Charakterystyka badanych grup**

Table 1. **Characteristics of studied groups**

Charakterystyka badanych grup / Characteristics of studied groups	Grupa 1 / Group 1	Grupa 2 / Group 2	p
Liczebność badanych grup (n) / Number of subjects (n)	41	26	–
Wiek (lata) × SD / Age (years) × SD	52,8 ± 7,7	51,4 ± 8,6	NS
Płeć (K/M) / Gender (F/M)	22/19	14/12	–
Czas trwania cukrzycy (lata) × SD / Diabetes duration (years) × SD	5,1 ± 3,6	4,6 ± 4,2	NS
BMI (kg/m^2) × SD / BMI index (kg/m^2) × SD	29,5 ± 3,3	30,1 ± 2,8	NS
Wartość HbA1c (%) × SD / HbA1c value (%) × SD	6,7 ± 1,3	6,9 ± 1,1	NS
Glikemia na czczo (mg/dL) × SD / Fasting glycaemia (mg/dL) × SD	150,8 ± 23,7	148,9 ± 26,2	NS

Tabela 2. **Wartości ciśnienia tętniczego w badanych grupach**

Table 2. **Blood pressure values in studied groups**

Wartości ciśnienia tętniczego / Blood pressure values (mm Hg)	Grupa 1 / Group 1 (n = 41)	Grupa 2 / Group 2 (n = 26)	p
Średnie „gabinetowe ciśnienie tętnicze" / Mean „office blood pressure":			
– skurczowe × SD / systolic × SD	157,4 ± 14,4	146,1 ± 15,3	0,02
– rozkurczowe × SD / diastolic × SD	96,0 ± 6,1	89,3 ± 5,7	0,03
Średnie ciśnienie tętnicze (ABPM – dzień) / Mean blood pressure in ABPM:			
– skurczowe × SD / systolic × SD	144,5 ± 15,5	142,7 ± 12,1	NS
– rozkurczowe × SD / diastolic × SD	86,8 ± 5,4	85,1 ± 4,6	NS

Tabela 3. **Odsetek chorych z późnymi powikłaniami cukrzycy w badanych grupach**

Table 3. **Percentage of subjects with late diabetic complications in studied groups**

Odsetek chorych z powikłaniami cukrzycy Percentage of subjects with diabetic complications	Grupa 1 / Group 1 (n = 41)	Grupa 2 / Group 2 (n = 26)	p
Odsetek chorych z nefropatią cukrzycową Percentage of subjects with diabetic nephropathy	10	8	NS
Odsetek chorych z retinopatią cukrzycową Percentage of subjects with diabetic retinopathy	10	12	NS
Odsetek chorych z obwodową polineuropatią cukrzycową Percentage of subjects with diabetic peripheral neuropathy	17	19	NS

Obie grupy nie różniły się pomiędzy sobą pod względem: wieku, płci, wskaźnika masy ciała (BMI), czasu trwania cukrzycy, ani stopniem wyrównania glikemii (wartość hemoglobiny glikowanej, glikemia na czczo) – tabela 1.

Dla porównania cech konstytucjonalnych chorych, wartości ciśnienia tętniczego pomiędzy grupami wykorzystano test t-Studenta. Porównując w badanych grupach odsetek chorych z późnymi powikłaniami cukrzycy użyto testu χ^2 Pearsona. Przyjęto poziom istotności $\alpha = 0,05$. Analizę statystyczną wykonano za pomocą programu Statistica.

Wyniki

Dokonując podziału na grupy stwierdzono, że częstość występowania „efektu białego fartucha" wynosiła ponad 60% wszystkich badanych chorych.

Obserwowano różnice pomiędzy badanymi grupami w wartościach ciśnienia tętniczego (skurczowego i rozkurczowego) oznaczonego metodą tradycyjną na terenie placówki medycznej ($p < 0,05$). Wartości ciśnienia tętniczego uzyskane w oparciu o pomiary ABPM w ciągu dnia nie różniły badanych grup chorych ($p > 0,05$) – tabela 2.

Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupami w liczbie rozpoznanych późnych powikłań cukrzycy ($p > 0,05$) – tabela 3.

Dyskusja

Rozpoznanie „efektu białego fartucha" i „nadciśnienia białego fartucha" było do niedawna problemem trudnym do pokonania. Lekarze od lat byli świadomi występowania tego zjawiska, ale pozostawało ono praktycznie poza możliwościami diagnostycznymi. Prawdziwą rewolucję w tym zakresie przyniosło dopiero wprowadzenie do praktyki medycznej systemów automatycznego, ambulatoryjnego monitorowania ciśnienia tętniczego.

Pierwsze opublikowane badanie wykorzystujące metodę ABPM do oznaczenia wartości ciśnienia tętniczego zostało przeprowadzone przez *Perloffa* i *Sokolowa* [16]. Autorzy wykazali przewagę tej metody nad metodą tradycyjną w ocenie wysokości ciśnienia tętniczego jako czynnika prognostycznego dla rozwoju powikłań sercowo-naczyniowych. *Mann i wsp.* [17] i *Redon i wsp.* [18] potwierdzili wyniki badań *Perloffa* i *Sokolowa*, sugerując, że wartości ciśnienia tętniczego oznaczone za pomocą ABPM ściśle korelują z zachorowalnością i umieralnością z powodu chorób sercowo-naczyniowych. W przypadku pomiarów metodą tradycyjną nie uzyskali oni podobnie dużej siły prognostycznej wartości ciśnienia. *Redon i wsp.* [18] obserwując chorych poddanych farmakoterapii hipotensyjnej stwierdzili z kolei, że wartości ciśnienia tętniczego uzyskane z ABPM w porównaniu do wartości ciśnienia krwi, mierzonych metodą tradycyjną na terenie placówki medycznej lepiej opisują zmniejszone ryzyko sercowo-naczyniowe, będące wynikiem redukcji ciśnienia.

Opinie co do roli „efektu białego fartucha" jako czynnika przyspieszającego ujawnienie się i rozwój powikłań cukrzycy nie są już tak jednoznaczne [8, 9].

Knudsen i wsp. [19] badali związek pomiędzy częstością występowania retinopatii, neuropatii oraz schorzeń układu sercowo-naczyniowego a wartościami ciśnienia tętniczego wśród chorych na cukrzycę typu 2. Autorzy badania zaobserwowali istnienie dodatniej korelacji pomiędzy wartościami ciśnienia tętniczego a stopniem zaawansowania późnych powikłań cukrzycy o charakterze mikro- i makroangiopatii. Brak jednak w tej pracy odniesień do „efektu białego fartucha".

W badaniu *Marqueza Contrerasa i wsp.* [20] korelowano takie czynniki jak: wiek i płeć, czas trwania nadciśnienia tętniczego, palenie tytoniu, masę ciała, masę lewej komory mięśnia, grubość błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej z częstością występowania „efektu białego fartucha". Autorzy badania wykazali, że u chorych cechujących się większą grubością błony wewnętrznej i środkowej tętnicy szyjnej „efekt białego fartucha" występuje częściej niż u innych osób. Pozostałe badane parametry nie korelowały istotnie z częstością tego zjawiska.

W pracy *Zakopoulosa i wsp.* [21] chorzy z „efektem białego fartucha" charakteryzowali się wyższym wskaźnikiem BMI i poziomem cholesterolu całkowitego niż osoby z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego. Autorzy wykazali ponadto brak różnic w grubości ściany tętnicy szyjnej pomiędzy chorymi z „nadciśnieniem białego fartucha" a osobami zdrowymi. W grupie chorych z przewlekłym nadciśnieniem tętniczym badane parametry były istotnie wyższe u chorych z nadciśnieniem tętniczym niż w grupach porównawczych.

Pierdomenico i wsp. [22] nie wykazali różnicy pomiędzy osobami z prawidłowymi wartościami ciśnienia tętniczego a chorymi z „efektem białego fartucha", analizując ich masę lewej komory, grubość błony środkowej i wewnętrznej tętnicy szyjnej.

W badaniu własnym nie stwierdzono związku pomiędzy występowaniem późnych powikłań cukrzycy a obecnością „efektu białego fartucha" u chorych na cukrzycę typu 2 i nadciśnienie tętnicze. Liczba rozpoznanych późnych powikłań cukrzycy pod postacią polineuropatii, retinopatii i nefropatii nie różniła istotnie grup z „efektem białego fartucha" i bez współistnienia tego zjawiska. Wyniki pracy własnej mogą sugerować brak charakterystycznych markerów metabolicznych współistniejących z „efektem białego fartucha".

Wniosek

Obecność „efektu białego fartucha" nie jest związana ze zwiększoną częstością występowania polineuropatii, retinopatii i neuropatii u chorych na cukrzycę typu 2 ze współistniejącym nadciśnieniem tętniczym

Piśmiennictwo

1. *Pickering T.G., James G.D., Boddie C., Harshfield G.A., Blank S., Laragh J.H.*: How common is white coat hypertension? JAMA, 1988, 259, 225–228.
2. *Mancia G., Bertinieri G., Grassi G., Parati G., Pomidossi G., Ferrari A. et al.*: Effects of blood pressure measured by the doctor on patient's blood pressure and heart rate. Lancet, 1983, 11, 695–698.
3. *Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Zampi I., Gattobigio R. et al.*: White coat hypertension and white coat effect. Similarities and differences. Am. J. Hypertens. 1995, 8, 790–798.
4. *Myers M.G., Reeves R.A.*: White coat effect in treated hypertensive patients; sex differences. J. Hum. Hypertens. 1995, 9, 729–733.
5. *Siegel W.C., Blumethal J.A., Divine G.W.*: Physiological, psychological and behavioral factors and white coat hypertension. Hypertension, 1990, 16, 140–146.
6. *Hoegholm A., Kristensen K.S., Bang L.E., Gustavsen P.H.*: White coat hypertension and blood pressure variability. Am. J. Hypertens. 1999, 12, 966–972.
7. *Munakata M., Hiraizumi T., Tomiie T., Saito Y., Ichii S., Nunokawa T. et al.*: Psychobehavioral factors involved in the isolated office hypertension: comparison with stress-induced hypertension. Am. J. Hypertens. 1998, 16, 419–422.
8. *Gosse P., Promax H., Durandet P., Clementy J.*: White-coat hypertension: no harm for the heart. Hypertension, 1993, 22, 766–770.
9. *Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C., Ciucci A., Porcellati C.*: Prognostic significance of the white coat effect. Hypertension, 1997, 29, 1218–1224.
10. *White W.B., Schulman P., McCabe E.J., Dey H.M.*: Average daily blood pressure, not office blood pressure, determines cardiac function in patients with hypertension. JAMA, 1989, 261, 873–877.
11. *Kuwajima I., Miyao M., Uno A., Suzuki Y., Matsushita S., Kuramoto K.*: Diagnostic value of electrocardiography and echocardiography for white-coat hypertension in the elderly. Am. J. Cardiol. 1994, 73, 1232–1234.
12. *Pickering T.G., Levenstein M. Walmsley P.*: Differential effects of doxazosin on clinic and ambulatory pressure according to age, gender, and presence of white coat hypertension. Results of the HALT study. Am. J. Hypertens. 1994, 7, 848–852.
13. *Kristensen K.S., Wiinberg N., Høegholm A., Kornerup H.J., Svendsen T.L., Mølby L. et al.*: Benazepril versus felodipine as supplement to bendroflumethiazide: evaluation by office and ambulatory blood pressure. Blood Press. Monit. 1998, 3, 115–120.
14. *Fagard R., Bielen E., Staessen J., Thijs L., Amery A.*: Response of ambulatory blood pressure to antihypertensive therapy guided by clinic pressure. Am. J. Hypertens. 1993, 6, 648–653.
15. *Williams B., Poulter N.R., Brown M.J., Davis M., McInnes G.T., Potter J.F. et al.*: BHS guidelines working party, for the British Hypertension Society. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV). BMJ, 2004, 13, 634–640.
16. *Perloff D., Sokolow M.*: Ambulatory blood pressure; mortality and morbidity. Am. J. Hypertens. 1991, Suppl. 9, S31–S33.
17. *Mann S., Millar Craig M.W., Raftery E.B.*: Superiority of 24-hour measurement of blood pressure over clinic values in determining prognosis in hypertension. Clin. Exp. Hypertens. 1985, 7, 279–281.
18. *Redon J., Campos C., Narciso M.L., Rodicio J.L., Pascual J.M., Ruilope L.M.*: Prognostic value of ambulatory blood pressure monitoring in refractory hypertension. A prospective study. Hypertension, 1998, 31, 712–718.
19. *Knudsen S.T., Poulsen P.L., Hansen K.W., Ebbehøj E., Bek T., Mogensen C.E.*: Pulse pressure and diurnal blood pressure variation: association with micro- and macrovascular complications in type 2 diabetes. Am. J. Hypertens. 2002, 15, 244–250.
20. *Marquez Contreras E., Casado Martinez J.J., Pardo Alvarez J., Vazquez I., Guevara B., Rodriguez J.*: Prevalence of white-coat hypertension and masked hypertension in the general population, through home blood pressure measurement. Aten. Primaria. 2006, 31, 392–398.
21. *Zakopoulos N., Papamichael C., Papaconstantinou H., Dubbins P.A., Burrell C.J., Lekakis J. et al.*: Isolated clinic hypertensionis not an innocent phenomenon: effect on the carotid artery structure. Am. J. Hypertens. 1999, 12, 245–250.
22. *Pierdomenico S.D., Lapenna D., Bucci A., Di Iorio A., Neri M., Cuccurullo F. et al.*: Cardiovascular and renal events in uncomplicated mild hypertensive patients with sustained and white coat hypertension. Am. J. Hypertens. 2004, 17, 876–881.

Komentarz

Praca pt. „Czy występowanie »efektu białego fartucha« u chorych na cukrzycę typu 2 wiąże się z większym ryzykiem występowania późnych powikłań cukrzycy?" budzi pewne zastrzeżenia. Autorzy bowiem już we wstępie podkreślają, że w literaturze nie ustalono takich zależności. Otrzymane przez nich wyniki potwierdzają to, o czym już wiadomo. W moim przekonaniu fakt sporadycznego stresu, jakim jest tzw. „efekt białego fartucha", nie może wywierać późnych powikłań tak poważnej (biologicznie zdeterminowanej) choroby. Uważny czytelnik zwróci uwagę na znikomą wartość poznawczą takiego ujęcia zagadnienia.

dr n. hum. *Maria J. Siemińska*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 70–81

SERGIO ALLEGRINI JR[1, 2], BRUNO KOENING JR[3], MARCIA RIVELLINO FACCI ALLEGRINI[4], MARCELO YOSHIMOTO[1], TOMASZ GEDRANGE[1], JOCHEN FANGHAENEL[1], MARIUSZ LIPSKI[5]

ALVEOLAR RIDGE SOCKETS PRESERVATION WITH BONE GRAFTING – REVIEW

UTRZYMANIE WYSOKOŚCI GRZBIETU WYROSTKA ZĘBODOŁOWEGO Z WYKORZYSTANIEM MATERIAŁÓW PRZESZCZEPOWYCH KOŚCI – PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA

[1] Department of Maxillofacial Orthopedy, Ernst-Moritz-Arndt-University,
Rotgerberstrasse 8, 17475 Greifswald, Germany
Kierownik: prof. dr *Tomasz Gedrange*

[2] Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Camilo Castelo Branco University,
Bela Vista-Unit, Rua Silvia, 217 , 01331-001, São Paulo Brazil
Kierownik: prof. dr *Jose Cassio de Almeida Magalhae*

[3] Department of Anatomy, Institute of Biomedical Science, University of São Paulo,
Prof. Lineu Prestes Av. 2415, 05508-900 São Paulo, Brazil
Kierownik: prof. dr *Jackson Cioni Bittencourt*

[4] Department of Periodontology, Odontologic Center of Militar Policy,
Rua Dr. Jorge Miranda, 346, 01106-010, São Paulo, Brazil
Kierownik: dr *Laercio Ribeiro de Piava*

[5] Zakład Stomatologii Zachowawczej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin, Poland
Kierownik: dr hab., prof. nadzw. PAM *Jadwiga Buczkowska-Radlińska*

Streszczenie

Wstęp: Kość wyrostka zębodołowego odgrywa kluczową rolę w zapewnieniu utrzymania zębów, które są zakotwiczone w kości za pomocą włókien desmodontalnych. Postępująca resorpcja kości zachodzi w wyniku działania czynników anatomicznych, biologicznych i mechanicznych. Mechaniczna stymulacja kości zębodołowej podczas żucia jest decydująca z punktu widzenia utrzymania zębów i jakości otaczającej je tkanki kostnej. Ekstrakcja zęba prowadzi do typowego ubytku wysokości i szerokości kości grzbietu wyrostka zębodołowego zmniejszając możliwość umiejscowienia w nim śruby implantu. Jeśli ekstrakcja zęba jest konieczna, uraz powinien być zminimalizowany przez zastosowanie odpowiedniej procedury. Podczas zabiegu powinno się także zwrócić szczególną uwagę na zachowanie kości. Z danych z piśmiennictwa wynika, że wczesna utrata kości może być istotnie zredukowana poprzez zastosowanie materiałów wszczepowych. Zabezpieczenie kości zębodołowej wymaga zrozumienia procesu gojenia rany poekstrakcyjnej i wiedzy na temat biologicznych właściwości dostępnych materiałów wszczepowych. Materiały augmentacyjne mogą, a nawet muszą zagwarantować optymalne protetyczne zastąpienie utraconych tkanek. Sukces lub niepowodzenie zabiegu augmentacji zależy od rewaskularyzacji i remodelingu przeszczepu kostnego w żywym organizmie. W przeciwieństwie do widocznych i trójwymiarowych zmian, pojęcie remodelingu oznacza wewnętrzną przemianę kości, która jest złożonym procesem, gdzie resorpcja przez osteoklasty i tworzenie tkanki przez osteoblasty jest w większej lub mniejszej równowadze. W celu odtworzenia ubytku kości zębodołowej i utrzymania dogodnych warunków dla implantacji stosowanych jest wiele substytutów kości, takich jak przeszczepy własnej tkanki, wszczepy allogeniczne, ksenogeniczne, biomateriały syntetyczne i czynniki stymulujące kość. Aby zapobiec konieczności pobierania autoprzeszczepu, a przez to wyeliminować dodatkowe zabiegi chirurgiczne i związane z nimi ryzyko powikłań, do augmentacji stosuje się materiały kościozastępcze.

Cel: Zaprezentowanie przeglądu literatury dotyczącej biomateriałów stosowanych poekstrakcyjnie dla utrzymania

wysokości brzegu kości zębodołu przy planowanej następowej implantacji.

Wniosek: Zachowanie masy kostnej po ekstrakcji zależy od atraumatycznej techniki chirurgicznej oraz zastosowania materiałów umożliwiających wypełnienie się zębodołu i wspomagających gojenie.

H a s ł a: kość – resorpcja – ekstrakcja – przeszczep – augmentacja kości – grzbiet wyrostka.

Summary

Introduction: Alveolar bone seems to play a key role in providing support to the teeth, which are anchored to the bone by desmodontal fibers. The progressive alveolar bone resorption process occurs due to a loss of anatomic, biologic and mechanical factors. Mechanical stimulation of alveolar bone during mastication is crucial in keeping the teeth and underlying bone healthy. Tooth extraction leads to typical bone deficiency of ridge width and height of alveolar crest and reduces the possibility of placing screw titanium implants. When tooth extraction is necessary, trauma should be minimized during the procedure and bone preservation should receive careful attention. The literature has shown that early bone loss can be significantly reduced by socket grafting. The process of socket grafting requires an understanding of wound healing and an appreciation of the biological properties of the products available for socket grafting. Augmentative measures may, thus, be required to guarantee optimal prosthetic replacement of the lost tissue. Success or failure of augmentation procedures is dependent on revascularization and remodelling of the grafted bone into a vital, load bearing bone. In contrast to a visible three-dimensional change, the concept of remodelling refers to the internal turnover of bone, which is a coupled process where osteoclastic resorption and osteoblastic formation are more or less balanced. To restore alveolar bone loss and support efficient placement of dental implants, many different bone substitute such as autografts, allografts, xenografts, synthetic biomaterials and osteoactive agents have been proposed. In order to avoid harvesting an autograft, and thereby eliminating additional surgical procedures and risks, bone grafting materials and substitutes are alternative filler materials to be used for ridge augmentation.

Purpose: To present a literature review about biomaterials applicable in alveolar ridge sockets preservation to future implants insertion.

Conclusion: The maintenance of the dental alveolar bone after extraction depend on the attentive surgery procedure and the use of materials capable to maintain the prior space and be helpful in bone tissue healing.

K e y w o r d s: bone – resorption – extraction – grafting – ridge augmentation – alveolar ridge.

Introduction

Bone is a complex and constantly changing tissue which is capable of self-repairing and adaptation to new loads. Pushing and pulling stimuli, performed by the presence of dental elements, allow the maintenance of bone sharp and density (Wolff's Law) [1]. The alveolar bone that supports the teeth is particularly fragile and labile and it is in a constant state of change, since replacement of old bone by new bone is a normal physiologic process. Two fundamental concepts, modelling and remodelling, describe the dynamic nature of bone. Modelling is the process whereby, in response to some stimulus or physical force, a bone may change in three-dimensional size or shape, and the concept of remodelling refers to the internal turnover of bone, which is a coupled process where osteoclastic resorption and osteoblastic formation are more or less balanced. The extraction of teeth is followed by three-dimensional bone resorption [2]. For example, the loss of the natural dentition results in reduced physical stimulation of alveolar bone. The resorption is lifelong, irreversible, chronic and cumulative [3]. Following extraction, the absence of stimulation to the softer alveolar cancellous bone and the overloading from denture pressure produce varying degrees of resorption and atrophy until basilar cortical plates [4]. Consequently, it starts a bone involutive process.

Several histological and histochemical studies in animals [5, 6, 7] and in humans [8, 9] have described the healing process in an extraction socket. Although histologic analyses have suggested that the rat alveolar healing is completed by the end of the 3rd week after tooth extraction [10], quantitative analyses have shown a discrete but significant increase in new bone formation up to the 6th [11] or 8th [12] week. Nevertheless, it has been proved that the major proportion of bone formation and the maximum mineral bone density take place by the end of the 2nd week. Under normal conditions, the healing of an extraction site will be attended by anatomical changes of the alveolar ridge as a consequence of tissue remodelling and resorption [13].

The bone resorption of jaws after the loss of teeth is greatest during the first year and occurs at a particularly fast rate during the first 3 months, although up to fourfold variations have been reported across individuals over a 14 month period [2]. Bone resorption marked differences can occur between the maxillary bone and the mandible. The resorption rate of the mandible averages four times the rate of the maxillae [2]. The amount of width bone lost to the resorptive process has been estimated at 31.6% after 3 months, 42.4% after 6 months, and 50.73% after 12 months [14]. Over 25 years, the alveolar ridge may lose up to 10 mm in height at the mandible. After tooth loosing, a vestibular cortical wall is quickly remodeled when compared to the palatine [2]. In the former mandible region, the thickness of the wall decreases at about 40–60% in the first three years after the dental element loosing [15], reducing it to 3 mm after five years, taking over a knife-edge form. Height loss in the first 5 years is more than twice the height loss in the

succeeding 20 years (7.6 mm/3.1 mm) [16]. The reduction of residual alveolar ridges occurs most rapidly in the first 6 months to 2 years after extraction, but in many individuals it continues seemingly until death, resulting in the removal of massive amounts of bone [17]. Progressive atrophy following tooth loss ultimately results in the thin, knife-edge or total loss of the alveolus down to basal bone.

Bone resorption can be reduced, although not eliminated, by ensuring that the prosthesis applies balanced loads to the underlying bone. When tooth extraction is necessary, trauma should be minimized during the procedure and bone preservation should receive careful attention [3]. Healthy roots surrounded by healthy parodontal tissue can be preserved and used to anchor tooth implants, which delay and diminish postextraction bone resorption [18].

In the field of implant dentistry, the maintenance of a healthy bone-implant interface over the long term is dependent on the constant remodelling of the bone interface. Strategies for ridge preservation involve modulation of the physiologic modelling process which occurs following tooth extraction. The goal is to increase bone volume, thereby promoting osseointegration and improving implant stability. Titanium dental implants are extremely effective in maintaining bone height and volume, as they produce loads within the normal range [19]. Immediate implant placement presents numerous advantages including prevetion of alveolar bone resorption [20]. On the other hand, augmentation of extraction sites with graft materials tends to reduce this bone loss, most likely through maintenance of physical stimulation to the surrounding bone [21]. Various types of bone grafting materials have been suggested for this purpose, and some have shown promising results. Many reabsorbable augumentation biomaterials can be inserted into the alveolus with the intention of passive preservation of bone walls and borders [3, 22]. Autologous bone grafting or implantation of phosphate and calcium based material can be used either prior to implant insertion [23]. Research has been extended to synthetic products such as calcium phosphateb ceramics (CPC) [24] tricalcium phosphate [25], hydroxyapatite [26], coraline hydroxyapatite [27] and bioactive glass material [28, 29].The future of bone regeneration could lie with synthetic materials [30, 31, 32]. Polymers could be better utilized once their ability to resorb at variable rates, over set periods of time is better understood and an appreciation for their compatibility with the emerging bioactive agents is developed. The ideal would be a completely synthetic bioimplant, which is predictably degradable and is innately osteocompetent [28, 32]. A wide range of materials have been tested in combination with a bioactive agent bone morphogenetic protein (BMP), among which are collagen, demineralized or mineral bone matrix and synthetic materials (ceramic, polymers and composites) [6], although bovine collagen is still the only BMP-carrier approved by American and European regulatory agencies for clinical applications. A recent review [6] described the beneficial effects of the rhBMP-2 carried by absorbable collagen sponges, stimulating the healing of diverse bone defects produced in different animal species and for preserving the human alveolar ridge after tooth extraction. Nevertheless there is a more recent study of pool of BMPs adsorbed to hydroxyapatite that did not stimulate new bone formation in the alveolar socket of implanted rats [33]. The carrier to a bioactive agent is very important to oral and orthopedic surgeons' knowledge.

In sequence, bone grafts substitutes used to bone restoration are described.

Bone Graft Substitutes

Bone-replacement graft materials have played an important role in regenerative dentistry for many years [34]. Today's concept in tooth extraction shall routinely consider maintenance of the existing extraction socket dimensions with some sort of bone-replacement material [35]. This procedure has been called ridge preservation [36].

There are three distinct properties of graft materials: osteogenicity, osteoconductivity, and osteoinductivity [37]. Each property has a specific role in bone healing.

The first is osteogenicity, which signals the presence of osteoblasts, or bone-forming cells, that directly deposit bone. Osteogenic cells may be transplanted into the graft in an autogenous bone graft or bone marrow. Only freshly harvested autogenous bone grafts or bone marrow aspirates contain these cells [37]. The second property is osteoconductivity, which is the ability of the material to act as passive scaffolding that supports new bone formation ingrowth of capillaries and bone [37]. The graft or biomaterial acts as a scaffold for new bone formation [38]. A number of inert materials (ceramic grafts), have this property while others, such as allogenic materials, are capable of undergoing creeping substitution [39]. The third property is defined as the presence of differentiating factors that facilitate the recruitment and differentiation of mesenchymal stem cells and specifically induce them to form osteoblasts which deposit the new bone [37]. The prototypical stimuli are the family of bone-morphogenic proteins (BMPs), but many other factors also contribute, such as transformating growth factor (TGF-βs), inuline-like growth factor (IGFs), fibroblast growth factor (FGFs), plateled-derived growth factor (PDGFs), and EGFs [37]. Osteoblastic cells are critical in this process, but other ones, like vascular endothelial and inflammatory cells, also play important roles. We have many choices of bone-graft materials: autogenous grafts, allografts, xenografts, alloplasts or synthetic bone substitutes and osteoactive agents associated.

Bone Grafts Materials

Autogenous Bone Graft

Autogenous bone is often referred to as the Gold Standard grafting material. Autogenous bone has osteoconductive, osteoinductive and osteogenic properties. Cancellous bone

contains a higher percentage of cells, and as a result, has more osteogenic potential. These grafts produce the most successful and predictable results [40]. Autogenous bone is available intraorally from edentulous areas, tuberosity, mandibular ramus and mandibular symphysis [41]. Extra-oral autogenous bone is available in larger quantities from iliac crest, rib, tibia, and calvarium. The advantage of autogenous bone is that it maintains bone structures such as minerals and collagen, as well as viable osteoblasts and BMPs [42]. However, only a small percentage of these cells actually survive after transplantation.

There are essentially two forms of nonvascularized free autogenous bone grafts: cortical and cancellous [43]. Burchardt has summarized the three basic differences between them [38]. Cancellous grafts are revascularized more rapidly and completely than cortical grafts. Gradual revascularization occurs at a rate of about 1 mm per day with cancellous grafts revascularizing in approximately 2 weeks, whereas cortical grafts may take 2 months or longer [44] to revascularize. Cortical grafts are able to withstand mechanical forces earlier; however, they take more time to revascularize. Cortical grafts are useful for filling defects where early mechanical loading is required [45]. The cortical component can be incorporated into the fixation of the graft and can, in consequence, be used in situations where bone is comminuted or where there are bony voids.

Cancellous grafts have more widespread applications and are generally easier to manipulate. In the cranio-maxillofacial skeleton these grafts are packed into bony defects such as alveolar defects and maxillary sinus floor augmentations [46, 47].

Allogenic Bone Grafts

Allogenic bone is a non-vital osseous tissue taken from one individual and transferred to another individual of the same species [48]. They provide type I collagen, which comprises most of the organic component of bone and must be processed carefully to guarantee safety. There are three forms of allogenic bone: fresh frozen, Freeze-Dried Bone Allograft (FDBA) and Demineralized Freeze-Dried Bone Allograft (DFDBA). Fresh frozen bone is rarely used today for the purposes of bony reconstruction in the craniomaxillofacial skeleton because of concerns related to the transmission of viral diseases [38]. FDBA works primarily through osteoconduction and osteoinduction [49]. Although FDBA has been recommended for use, there are few human histologic studies to verify normal healing. Histologic sections showed osteoid formation bone spicules. Osteoblasts were observed to rim the osteoid deposits [50]. Therefore, FDBA implants are usually placed in conjunction with autogeneic grafts when reconstructing the cranio-maxillofacial skeleton. DFDBA is believed to induce bone formation due to the influence of bone-inductive proteins called BMPs exposed during the demineralization process [42]. Thirteen proteins have been identified (BMP1-BMP13) as osteoinductive compounds and encourage new bone formation [34]. DFDBA is therefore thought to be osteoinductive and osteoconductive [51]. The amount of BMPs in any single allograft has shown dramatic variability [49, 52]. Nevertheless these materials show the possibility of osteoinduction property for possible BMPs presence, in man histologycal study, DFDBA particles were located far from the host bone, composed of scarce connective tissue collagen fibers and osteocytic lacunae were mainly empty [50]. Human mineralized bone (Puros® Centerpulse Dental Division, Carlsbad, Calif) is a cancellous bone allograft that undergoes with solvent preservation method to preserve the trabecular pattern and mineral structure better than the freeze-drying process, thus being a more osteoconductive material [53]. *Minichetti et al.* [49], concluded that these mineralized human allograft demonstrated the formation or remodelling of bone.

Recent advances have seen Allograft materials incorporated into various carriers such as collagen or selected polymers [51, 54]. These forms are either sponge-like, gel/putty-like in consistency or as matrix plugs [55]. These products could potentially be used in the treatment of periodontal infrabony defects, extraction sites to prevent ridge resorption, alveolar ridge reconstruction, bone reconstruction associated with dental implant placement, bone reconstruction associated with dental implant complications and cysts or bony defects of the jaws [56, 57]. This reduced graft volume may allow the use of a less morbid intra-oral harvest site. While reducing patient morbidity by potentially avoiding an extra-oral donor site. The disadvantage is that patients have certain fears attributed to religious beliefs or to possible transmission of diseases from a cadaver. Allograft is derived from human-cadaver bone whose donors have been screened, selected, and tested to be free of HIV and hepatitis. The risk of transmitting HIV with a properly screened demineralized freeze-dried bone allograft has been calculated to be 1 in 2.8 billion [58].

Xenogenic Bone Grafts

Xenogenic bone grafts consist of deproteinized cancellous skeletal bone tissue that is harvested from one species and transferred to the recipient site of another species [48]. Xenograft bone represents an unlimited supply of available material if it could be processed to be safe for transplantation in a human host [59]. Human allograft materials are considered more effective and more widely available compared to xenografts [60]. Xenograft has the same inherent problems as allografts, and being from different species, it may cause even more pronounced immunological problems [61]. Xenogenic materials are processed to remove their antigenicity by various chemical and preparation techniques. With the removal of the organic component, concerns about immunological reactions become nonexistent. The remaining anorganic structure (*Natural Hydroxyapatite* – nHA) provides a natural architectural matrix as well as an excellent source of calcium [62]. There are two processes currently used to prepare the bovine cortical bone. One process

uses a low temperature, chemical extraction process (Ex: BioOss® – nHA Geistlich Biomaterials, Inc Switzerland). The other uses high temperature (≥ 1500ºC) to remove residual organics (OsteoGraf-N®, PepGen P-15™ – nHA – DENTSPLY Friadent CeraMed). The process which uses the high temperature method gives larger hydroxyapatite crystals with higher crystallinity [63]. Its reabsortion is slow, and it can be still present after 18 months in situ [59]. Resorption of bovine derived bone has been observed in animal studies [7] but not consistently in human clinical trials [64]. The advantage of the xenografts is the maintenance of the physical socket dimension. The disadvantage of the xenografts is that they are only osteoconductive. Patients may also have anxiety regarding Bovine Spongiform Encephalitis (BSE) or "mad cow disease". BSE is a condition believed to be caused by a protein known as a prion [65]. The risk of transmission of diseases such as BSE is negligible because the bone's organic component is extracted [65]. Most of xenografts materials are processed and deproteinated at high temperatures, which prevent the transmission of BSE. Although no human cases of BSE have been reported to date [66, 67], some researchers are concerned about the long-term effects and the transmission of yet-unknown pathogenic proteins [68].

Coral-derived granules

Natural coral exoskeleton derived from marine reefs (madreporic corals) is composed of calcium carbonate. This natural ceramic has excellent mechanical properties (resistance up to 300 MPa) and an ideal interconnected porous architecture similar to that of spongy bone [68]. The calcium carbonate of natural coral can be converted to HA through an hydrothermal exchange process (replamine form) [27] and used as xenogeneic transplant. An ideal bone graft substitute should be biologically inert, readily available, and easily adaptable to the recipient site in terms of size and shape. It should be biodegradable and replaceable by host bone [68]. The porosity of coral has been shown to be an important physical property for its behaviour as an implant. Coral skeletons present different size porosities. The volume of porosity affects the rates of biomaterial resorption and bone formation. Three genera of coral (Acropora, Porites and Goniopora) differ in the architecture of their exoskeletons. They exhibit an open porosity, as all the pores communicate with each other. The Porites porosity volume is 49.2% and their mean pore diameter is 250 μm (range 150–400 μm); Acropora porosity volume is 12.4% with a mean pore diameter of 500 μm (range 200–800 μm) while Goniopora genera, contains pores 500 to 600 μm in diameter in one direction, with interconnecting pores approximately 200 to 250 μm in diameter [69]. The smaller the porosity of the coral exoskeleton, the greater the density and the compressive strength applicable [69]. The rate of coral resorption and bone deposition is faster with larger porosity volumes [70]. Coral skeletons of higher porosity volume allow larger cellular infiltrate and ion exchange, promoting a faster resorption and bone apposition [70]. The structural geometry of coral promotes rapid resorption and reossification without the risk of immunologic reaction or infectious disease transmission [71].

Another material Phycogene HA is derived from calcified marine algae [72] and is a very open structured material with interconnected honeycomb-like pores presenting a very high surface area. It is said to be osteoconductive and is believed to be more rapidly resorbable than coral granules HA. *Hotz et al.* [73] concluded that extraosseous implanted algae HA were subjected to progressive fragmentation and resorption, as well as, to phagocytosis of microparticles. Therefore, the material cannot fulfill the clinical demands necessary to serve as an onlay bone graft substitute. Since the use of coral-derived granules gives rise to bone with the material's eventual replacement, it could decrease morbidity by avoiding a bone graft harvest donor site.

Alloplastic Bone Grafts or Synthetic Bone Substitutes

Alloplast are synthetic materials that have been developed to replace human bone. They are biocompatible and are the most common type of graft materials utilized. The varying nature of commercially available pure graft materials, such as porosity, geometries, different solubilities, and densities, determines the resorption of these calcium phosphate-based (CaP) graft materials. The alloplasts are osteoconductive materials [34]. There are three types of alloplastic substances in clinical use nowadays: CaPs; other ceramics (*e.g. Hydroxyapatite* – HA), Biphasic Calcium Phosphate (BCP), Tricalcium Phosphate (TCP), Calcium Sulfate and Biocompatible Composite Polymers.

The calciumphosphates materials have the following characteristics: similarity in composition to the bone mineral, bioactivity, osteoconductivity and ability to form an unique strong interface with bone [74]. Calcium phosphate materials are available as granules, blocks, coatings on dental and medical implants and as cements. Unlike the Calcium phosphate bioceramics in granules or pre-shaped form, CPCs have the major advantage of being able to readily adapt to the shape of the bone defect. These CPCs are rapidly integrate into the bone structure and are transformed into new bone [26, 75] by the action of bone cells (osteoclasts and osteoblasts) responsible for the local bone remodelling [76]. However, in spite of these good properties, CPCs have limitations due to their poor mechanical properties and slow biodegradation in vivo [77].

The naturally occurring mineral component of bone has a nominal composition of $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ and Ca/P ratio of 1,67. The synthetic form of inorganic bone substitutes has been shown to be chemically and crystallographically similar [78], although not identical, to the natural hydroy-

apatite [78]. Sinthetic hydroxyapatite (sHA) is a ceramic produced by a sinterization process. The sintered sHA is osteoconductive, but it is relatively insoluble at neutral pH. Its slow rate of dissolution is considered by some surgeons to be a disadvantage in certain clinical applications. The porosity of the sHA must simulate or imitate the morphology of spongy bone [79]. Some refer to the internal pore size as a mean of differentiation among various types of hydroxyapatite [80]. The dense form of sHA allows rapid fibrovascular tissue ingrowth, which may stabilize the graft and help resist micromotion [81]. Sinthetic hydroxyapatite has several potential clinical applications including the filling of bony defects, the retention of alveolar ridge form following tooth extraction and as a bone expander when combined with autogenous bone during ridge augmentation and maxillary sinus floor augmentation procedures [8, 82]. Although the use of sHA can eliminate donor site morbidity, the tendency for granular migration and incomplete resorption has become a long-term problem [9, 53].

Tricalcium Phosphate

Tricalcium phosphate is similar to sHA being a CaP with a different stoichiometric (the determination of the relative proportions of the compounds involved in a chemical reaction) profile. Tricalcium phosphate has been formulated into pastes, particles or blocks, which have demonstrated an ability to be biocompatible and biodegradable [7, 83, 84]. Clinically, the one disadvantage of TCP is its unpredictable rate of bioresorption. Its degradation has not always been associated with concomitant deposition of bone [85]. The materials tend to fracture and are resorbed unevenly in cranial vault defect studies [86]. A more recent formulation of β-TCP (Vitoss, Orthovita, Malvern, Pa) is 3-dimensionally macroporous, containing spaces into which bone ingrowth can occur [25]. It also has a microporosity that is thought to promote diffusion of nutrients and transmission of fluid pressures. It does not have significant compressive strength by itself, but it is being used as an osteoconductive filler as well as a bone graft extender and a carrier of aspirated bone marrow cells [87].

Biphasic Calcium Phosphate

The most of calcium phosphate ceramics utilized in bone defects are sHA and β-TCP. Recentl development of BCP ceramics (HA/β-TCP), has provided materials in which bioactivity is controlled by an association of Hydroxyapatite {Hap: $CA_{10}(PO_4)_6(OH)_2$} and β-ricalcium phosphate {β-TCP: $Ca_3(PO_4)_2$} in adequate rations [8, 88]. Hap and β-TCP, although have similar chemical composition, differ in their biological resorbing capacity. The dense Hap ceramics when used as bone implant are almost non-resorbable and bioinert. While the porous β-TCP containing ceramics displays affinity for high speed biological degradation, they are bioactive and bioresorbable materials [89]. The bioactivity relies on physical and chemical properties of biphasic calcium phosphate ceramics [31]. According to Gauthier [34], the implantation of BCP granules in rabbit bone showed, after three weeks, perfect biocompatibility and bioactivity with new bone formation and degradation of the biomaterial.

In bone regenerations, mechanical properties of the scaffold are critics and they must be similar to the bone properties. Some bioceramics have the ability to bind to tissues but they show very different mechanical properties from the natural ones. This fact restricts the use of these materials in a wider range of applications. Bioactive hybrids glasses are materials of high interest for biomedicals applications because they combine the bioactivity of ceramics, with the flexibility of the polymers [28]. Bioactive glasses (Bioglass® technology licensed from Geltech, Inc. and the University of Florida) are silico-phosphate chains that are used in dentistry as restorative materials such as glass ionomer cement. These materials have the ability to chemically bond with bone and are supposed to function as small bone regenerative chambers [46]. Bioactive glasses may have osteoconductive properties and have been tested in animal trials [29]. Studing insertion of BCP in fresh alveolus of dogs, a 3 month period was useful to observe new bone formation, but too short to provide information about the degradation of the material [4]. Another study examining the healing of sockets filled with bioactive glass, showed that a very long healing time was required for even a small amount of new bone to be incorporated into the graft [90]. However the BCP ceramics are well known to be biodegradable due to both body fluid dissolution and bioresorption cellular activity [91].

Calcium Sulfate

One of the first materials investigated as a substitute for bone graft was Plaster of Paris, the β-hemihydrate form of calcium sulfate ($CaSO_4 \cdot 1/2H_2O$, POP). It is a biological inert, osteoconductive, resorbable and high biocompatible material [92] with a long history of use in orthopedic surgery. The transformation of Plaster of Paris into calcium sulfate dihydrate ($CaSO_4 \cdot 2H_2O$) via reaction with water has been used for many years to produce materials for bone augmentation, and the Plaster continues to be the object of research and interest [93]. Calcium sulfate is especially soluble in vivo, serving as a calcium source for mineral formation. Calcium sulfate may be obtained from natural sources or chemically synthesized, with mined gypsum being the primary natural source [94]. The primary advantage of calcium sulfate bone substitutes include ease of handling, resorption by osteoclasts and attachment and deposition of osteoid by osteoblasts [95]. The ability of rapid setting after filling the defect and the good biocompatibility are

the main reasons for its long history of clinical application [93]. However, POP cement has some drawbacks, which significantly limit its clinical applications. First, after the process of self-setting, the solidified POP paste has a low and nearly constant mechanical strength, which fails to provide adequate long-term mechanical support for the defect site [96]. Second, POP cement cannot form a chemical bond with bone tissue at the early stage of therapy because of its poor bioactivity [97]. Moreover, the in vivo resorption rate of the POP cement is too fast, which may negatively affect bone regeneration [97]. Besides calcium sulfate, a number of other soluble materials are available, usually to extend autograft. Granules of β-TCP are osteoconductive, and they undergo dissolution more rapidly than highly crystalline HA but more slowly than calcium sulfate. Several different preparations of TCP may be encountered in biopsies or resection specimens. One preparation is composed of HA-TCP granules mixed with bovine collagen along with granules of HA (Collagraft®, Zimmer Corp, Warsaw, Ind). It is often mixed with autograft, and it is approved for use in fractures that also have been treated with internal or external fixation, as well as for osseous defects that do not bear significant load [98]. The TCP dissolves during decalcification of biopsies but can sometimes be inferred by a space surrounded by bone or fibrous tissue. Problems such as poor mechanical strength [99] and low macroporosity [26, 75] have led to efforts to reinforce the materials [26] and to impart porosity [100] using biodegradable polymers.

Polymer

Polymethylmethacrylate has been used almost 40 years as bone cements to fix orthopaedic implants to the bone and in dental applications. Methylmethacrylate is a hydrophilic acrylic resin. Numerous advantages of methylmethacrylate include low costs, ability to contour after final set, insignificant biodegradation, and low thermal conductivity. Inherent disadvantages include high cure temperatures, bacterial adhesion property and allergenic fumes when mixed [101].

Polymethylmethacrylate (PMMA) bone cement is widely used for prosthetic fixation in orthopaedic surgery; however, the interface between bone and cement is a weak zone. The autopolymerization reaction of these cements is exothermic (i.e. producing heat), which can lead to necrosis of tissues. Among the zones that include prosthesis–bone and cement–bone, the interface between bone and PMMA bone cement is known as one of the weak-link zones [102], because conventional PMMA bone cement is unable to bond to living bone [103]. It is not osteoconductive, and particles of PMMA are known to induce a macrophage reaction that can result in bone resorption. So alternative cements are being developed to enhance poor-quality cancellous bone. These cements have variable biologic properties, strength and durability. Biodegradable polymers are widely used in the medical field, in drug carriers, wound dressing [104], medical devices and scaffolds in tissue engineering [105]. Polymers by their nature can be fashioned in seemingly endless configurations [6].

With their outstanding biocompatibility and variable degradability [32], polylactones such as polylactide (PLA), polyglycolide (PGA) and polycaprolactone as well as their copolymers are becoming one of the most commonly used synthetic biodegradable polymers in medical field. For example, PLA is manufactured with lactic acid, which is derived from renewable resources [106] such as potato, corn and sugar beet. The PLA has many advantageous physical advantages, such as good mechanical properties, transparency, thermal stability, oil resistance and gas impermeability, as well as easy processing [104]. However, PLA also has many obvious disadvantages: the degradation rate of the PLA cannot meet the different requirements of various tissue engineering scaffolds [24, 104], the poor hydrophilicity of the PLA greatly affects cell adhesion onto the surface and penetration into the scaffolds. Combinations of PLA and PGA have been successfully used in the form of bioresorbable sutures for many years [107] and as bioresorbable fixation materials as clips, plates and screws [108]. Giant cell reactions were presented as a problem with earlier combinations of this material [109].

Osteoactive agents

An osteoactive agent is a material which has the ability to stimulate the deposition of bone [110]. These may be classified in three categories: osteoinducers, osteopromoters and bioactive peptides [95].

The compounds in the first two categories are growth factors: a group of complex proteins whose function is to regulate normal physiological processes and biological activities such as receptor signalling, DNA synthesis, and cell proliferation [22, 111]. Growth factors that are referred to as cytokines have a lymphocytic origin, being nonantibody proteins released by one cell population on contact with a specific antigen and act as intracellular mediators. Other growth factors are described as morphogens. These are diffusible substances in embryonic tissues that influence the evolution and development of form, shape or growth. Still other growth factors are mitogens. They induce blast transformation by regulating DNA, RNA and protein synthesis [112].

In a classic study, Urist (1965) [52] described ectopic bone induction in intramuscular implantation of demineralized bone matrix (DBM) in rabbits and rats. This was a key discovery, which stimulated the search for a bone-inducing substance in the bone matrix. Subsequent investigations demonstrated that low-molecular weight proteins could be extracted from demineralized bone matrix [113]. Urist's group identified a specific extract from bone, a protein now referred to as BMP, as that factor which caused the phenomenon of osteoinduction [114]. These proteins showed

more osteogenic activity than DBM, since then, many other entities have been found with a variety of effects on bone [115].

Bone Morphogenetic Protein

Bone Morphogenetic Protein has been shown to have osteoinductive properties [116]. BMPs belong to a group of proteins called TGF-β superfamily [117] that regulate many different biological processes including cell growth, differentiation and embryonic pattern formation [118]. This group of proteins includes, among others, transforming growth factors (TGF-β 1–3), BMPs and growth differentiation factors (GDFs). BMPs 2–16 are the presently known members of the BMP superfamily [119] and they can be divided into different subgroups according to how closely they are related to each other structurally [120]. Among these molecules, BMPs 2, 4, 6, and 7 (also known as osteogenic protein 1 [OP-1]) are thought to be the most important BMPs for bone formation [116].

Bone Morphogenetic Protein acts as an extracellular molecule that can be classified as a morphogen as its action recapitulates embryonic bone formation. One of the challenges in the use of BMP is in its delivery to a site of action. Although early studies tested BMPs purified from large volumes of demineralized bone, genetic engineering technology has led to the production and commercialization of human recombinant BMP-2 (Genetics Institute, Cambridge, Mass) and BMP-7 (or OP-1, Stryker Biotech, Hopkinton, Mass), and additional molecules, such as recombinant GDF-5, are expected to become available in the near future. While recombinant BMP molecules are extremely potent, they are difficult to use clinically in powder or solution. Their handling properties and biologic activity are enhanced when BMPs are delivered with carrier materials, but the best carriers for various surgical applications have not yet been determined. Many different carrier vehicles have been used to deliver BMP including other noncollagenous proteins, DBM, collagen, HA, PLA and or PGA combinations, calcium carbonate, calcium sulfates and fibrin glue [83, 120]. More recently biodegradable gels, collagen sponges impregnated with BMP and silica glass have been used as carriers [29]. Many studies are underway trying to identify better carriers for selected indications [119, 120, 121].

Transforming Growth Factor β

The Transforming Growth Factor signaling pathway is involved in many cellular processes including cell growth, cell differentiation, apoptosis, cellular homeostasis and other cellular functions. The proteins in the family of Transforming Growth Factor β (TGF-β) should be considered as osteopromotors agents, which enhance bone healing. TGF-β has been shown to participate in all phases of bone healing [122].. During the initial inflammatory phase, TGF-β is released from platelets and stimulates mesenchymal cell proliferation. It is chemotactic for bone forming cells, stimulating angiogenesis and limiting osteoclastic activity at the revascularization phase [123]. Once bone healing enters osteogenesis, then TGF-β increases osteoblast mitoses, regulating osteoblast function and increasing bone matrix synthesis, inhibiting type II collagen but promoting type I collagen [69]. Combinations of BMP and TGF-β, may enhance the osteoinductivity of an implant, while at the same time, make it osteopromotive. As well as BMP, carrier vehicles for the delivery of TGF-β are under development [69].

Platelet-Derived Growth Factor

Platelets are known to contain a number of different growth factors which are released into the tissue after injury. These include TGF-β, PDGF, IGF and FGF which act as differential factors on regenerating periodontal tissues [124]. The PDGF is angiogenic and is known to stimulate the reproduction and chemotaxis of connective tissue cells and matrix deposition [125]. PGDF-IGF impregnated devices have proven to increase bone healing in defects associated with dental implants and teeth [5].

Platelet Rich Plasma (PRP) is one potential source of concentrated platelets that could be used in bone regeneration [126]. A single unit of freshly harvested autologous blood is centrifuged at 5.600 rpm to separate the platelet poor plasma that is removed.The specimen is further centrifuged at 2400 rpm to separate the packed red blood cells from the PRP. The remaining PRP contains 500 000 to 1 000 000 platelets, which are mixed with a thrombin/calcium chloride (1,000 units/10%) solution to form a gel [127]. This gel can then be used in conjunction with bone regeneration materials such as HA or DBM as a source of autogeneic growth factors [126]. When used in combination with autogenous bone, PRP is reported to increase the maturation rate of a bone graft up to 2 fold and also increase the bone density of the graft [128].

Bioactive Polypeptides

The last category of bioactive molecules is the polypeptide group. They may act as osteoinducers or osteoenhancers [67]. Two short amino acids chain peptides that have demonstrated a bone activity are known as P-15 and OSA-117MV. P-15 is reported to attract and bind osteoblasts with the bone grafting matrix. P-15 competes for cell surface sites for attachment of collagen and, when immobilized on surfaces, it promotes adhesion of cells [30]. P-15 has been shown to facilitate physiological processes in a way similar to collagen, to facilitate the exchange of mechanical signals and to promote cell differentiation [129]. Like other bone aug-

mentation materials, P-15 associated with anorganic-derived bone matrix , has been shown to enhance the osteoinductive effect [110]. Enamel matrix protein (EMD – Emdogain®) consists of a group of proteins isolated from the tooth germs pigs [130]. Clinical trials of enamel matrix derivative have demonstrated some potential for bone regenerative therapy; however, additional studies are needed [131].

Stem cell

Stems cells are extremely important since we now understand how to get and change them into any type of cell that is needed. This process is probably the most important discovery in medicine since vaccines. Clinically available biological and synthetic grafts have clear limitations, so that consequently developments of new graft materials and/or strategies are required. Human mesenchymal stem cells (MSCs), obtained from the adult bone marrow, are multipotent cells capable of differentiating into various mesenchymal tissues [132]. The most particular interest for oral rehabilitation and orthopaedics is the ability of these cells to differentiate into osteoblasts or bone-forming cells.

From a small volume of bone marrow, MSCs can be isolated and culture expanded into a large number due to their proliferative capacity maintaining their functionality after cryopreservation [133]. Thus, MSCs are thought to be a readily available and abundant source of cells for tissue engineering applications. MSCs can be combined with porous, biphasic calcium phosphate ceramics (hydroxyapatite/β-tricalcium phosphate – HA/TCP) [132, 134].

Comment and Conclusion

The bone complex is a dynamic tissue due to its constantly changing (remodelling) and is capable of self-repairing. Although its adaptation to new load, overloading can result in bone resorption. On the other side, the lack of stimulation leads to bone atrophy. The maintenance of bone mass depends on the opposite loading balance within physiological limits (stress/strain). In order to control the modelling effect in fresh sockets, passive stimulation is required inpreventing the bone resorption. Numerous technical and surgical solutions are showed in the literature for augmentation of dental sockets. Various types of bone grafting materials have been suggested for this purpose and some have shown promising results. The implantation of graft material, whether natural or synthetic, results in a host response. This response is dependent on the morphology, chemical composition, porosity and particle size of the biomaterial. Many biomaterials are proposed as alternative to bone autografts with the aim of reducing patients donor site morbidity. Allografts and xenografts materials are available, however, with limitations. Sinthetic bone grafts as CPC such as hydroxyapatite HA, beta-tricalcium phosphate ß-TCP and the BCP (HA/ß-TCP) have been used successfully because their chemical composition is closely related to that of bone mineral. Advantages and disadvantages of these materials are presented. Frequently, solution of each clinical situation requires combination of these grafts. In addition, materials which contain bioactive molecules may accelerate the normal wound healing. Osteoactive material is formed via chemical modification of traditional biomaterials through the addition of bioactive agents. These agents elicit cell/tissue responses from the arsenal of bone-regulating chemicals naturally present in vivo. More than one type of bioactive agents associated to influence multiple cell/tissue responses at the bone-implant interface. From now on, researching is necessary to determine how they can be modified and applied to help the preservation of height and width of bone wall dental sockets. This study demonstrates that most biomaterials can prevent alveolar crest resorption after teeth extraction. Moreover, the alveolar bone preservation leads to better esthetic results in oral implantology. In this context, our data open new therapeutic windows for pre-implant surgery in unfavourable anatomic situations.

In the future, successful graft materials associated with osteoinductive agents will be available for bone grafting, and their effects are probably expected to be the same or superior as autograft.

Acknowledgements

The research was partly funded by a fellowship from the Alexander von Humboldt Foundation for Dr. Sergio Allegrini Jr. (BRA/1115625).

References

1. *Reddy M.S., Geurs N.C., Wang I.C., Liu P.R., Hsu Y.T., Jeffcoat M.K.*: Mandibular growth following implant restoration: does Wolff's law apply to residual ridge resorption? Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2002, 22, 315–321.
2. *Bodic F., Hamel L., Lerouxel E., Baslé M.F., Chappard D.*: Bone loss and teeth. Joint Bone Spine. 2005, 72, 215–221.
3. *Petite H., Viateau V., Bensaid W., Meunier A., de Pollack C., Bourguignon M. et al.*: Tissue-engineered bone regeneration. Nat. Biotechnol. 2000, 18, 929–930.
4. *Douglass G.L.*: Alveolar ridge preservation at tooth extraction. J. Calif. Dent. Assoc. 2005, 33, 223–231.
5. *Stefani C.M., Machado M.A., Sallum E.A., Sallum A.W., Toledo S., Nociti F.H Jr.*: Platelet-derived growth factor/insulin-like growth factor-1 combination and bone regeneration around implants placed into extraction sockets: a histometric study in dogs. Implant Dent. 2000, 9, 126–131.
6. *Geiger M., Li R.H., Friess W.*: Collagen sponges for bone regeneration with rhBMP-2. Adv. Drug Deliv. Rev. 2003, 55, 1613–1629.
7. *Tamimi F.M., Torres J., Tresguerres I., Clemente C., Cabarcos E.L.*: Bone augmentation in rabbit calvariae: comparative study between Bio-Oss® and a novel β-TCP/DCPD granulate. J. Clin. Periodontol. 2006, 33, 922–928.
8. *Simion M., Jovanovic S.A., Trisi P., Scarano A., Piattelli T.*: Vertical ridge augmentation around dental implants using a membrane techni-

que and autogenous bone or allografts in humans. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 1998, 18, 8–23.
9. *Zitzmann N.U., Scharer P., Marinello CP., Schupbach P., Berglundh T.*: Alveolar ridge augmentation with Bio-Oss: a histologic study in humans. Int. J. Period. Rest. Dent. 2001, 21, 288–295.
10. *Studer S., Naef R., Scharer P.*: Adjustment of localized alveolar ridge defects by soft tissue transplantation to improve mucogingival esthetics: a proposal for clinical classification and an evaluation of procedures. Quintessence Int. 1997, 28, 785–805.
11. *Ashman A.*: Ridge preservation techniques using Bioplant HTR and Biofoil. Interview Dental Implantol. Update. 2001, 12, 49–53.
12. *Elsubeihi E.S., Heersche J.N.M.*: Quantitative assessment of post--extraction healing and alveolar ridge remodelling of the mandible in female rats. Arch. Oral Biol. 2004, 49,401–412.
13. *Atwood D., Willard A.*: Clinical, cephalometric, and densitometric study of reduction of residual ridges. J. Prosthet. Dent. 1971, 26, 280–295.
14. *Schropp L., Wenzel A., Kostopoulos L., Karring T.*: Bone healing and soft tissue contour changes following single-tooth extraction: a clinical and radiographic 12-month prospective study. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2003, 23, 313–323.
15. *Wang H.L., Kiyonobu K., Neiva R.F.*: Socket augmentation: rationale and technique. Implant Dent. 2004, 13, 286–296.
16. *Veldhuis H., Driessen T., Denissen H., de Groot K.*: A 5-year evaluation of apatite tooth roots as means to reduce residual ridge resorption. Clin. Prev. Dent. 1984, 6, 5–8.
17. *Quinn J.H., Kent J.N., Hunter R.G., Schaffer C.M.*: Preservation of the alveolar ridge with hydroxylapatite tooth root substitutes. J. Am. Dent. Assoc. 1985, 110, 189–193.
18. *Waas M.A., Corten F.G., Netelenbos J.C.*: Osteoporosis and jaw bone reduction. Ned. Tijdschr. Tandheelkd. 1995, 102, 185–188.
19. *Bianchi A., Sanfilippo F.*: Osteoporosis: the effect on mandibular bone resorption and therapeutic possibilities by means of implant prostheses. Int. J. Periodont. Rest. Dent. 2002, 22, 231–239.
20. *Becker W.*: Immediate implant placement: diagnosis, treatment planning and treatment steps/or successful outcomes. J. Calif. Dent. Assoc. 2005, 33, 303–310.
21. *Iasella J.M., Greenwell H., Miller RL., Hill M., Drisko C., Bohra A.A. et al.*: Ridge preservation with freeze-dried bone allograft and a collagen membrane compared to extraction alone for implant site development: a clinical and histologic study in humans. J. Periodontol. 2003, 74, 990–999.
22. *Wozney J.M., Rosen V., Celeste A.J., Mitsock L.M., Whitter M.J., Kriz R.W. et al.*: Novel regulators of bone formation: molecular clones and activities. Science, 1988, 242, 1528–1534.
23. *Malchiodi L., Quaranta A., D'Addona A., Scarano A., Quaranta M.*: Jaw reconstruction with grafted autologous bone: early insertion of osseointegrated implants and early prosthetic loading. J. Oral Maxillofac. Surg. 2006, 8, 1190–1198.
24. *Arinzeh T.L., Tran T., Mcalary J., Daculsi G.*: A comparative study of biphasic calcium phosphate ceramics for human mesenchymal stem--cell-induced bone formation. Biomaterials, 2005, 26, 3631–3638.
25. *Epstein N.E.*: A preliminary study of the efficacy of Tricalcium Phosphate as a bone expander for instrumented posterolateral lumbar fusions. J. Spinal Disord. Tech. 2006, 19, 424–429.
26. *Zhang Y., Xu H.H., Takagi S., Chow L.*: In-situ hardening hydroxyapatite-based scaffold for bone repair. J Mater Sci Mater Med. 2006, 17, 4374–4445.
27. *Markovi D., Ivojinovi V., Jokanovi V., Krsti V.*: Biocompatibility of nanostructured carbonated calcium hydroxyapatite obtained by hydrothermal method. Acta Vet. (Beograd). 2006, 5, 541–551.
28. *Stamboulis A., Hench L.L., Boccaccini A.R.*: Mechanical properties of biodegradable polymer sutures coated with bioactive glass. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2002, 13, 843–848.
29. *Välimäki V.V., Yrjans J.J., Vuorio E., Aro H.T.*: Combined effect of BMP-2 gene transfer and bioactive glass microspheres on enhancement of new bone formation. J. Biomed. Mater. Res. A. 2005, 75, 501–509.
30. *Qian J.J., Bhatnagar R.S.*: Enhanced cell attachment to anorganic bone mineral in the presence of a synthetic peptide related to collagen. J. Biomed. Mater. Res. 1996, 31, 545–554.
31. *Schwartz C., Liss P., Jacquemaire B., Lecestre P., Frayssinet P.*: Biphasic synthetic bone substitute use in orthopaedic and trauma surgery: clinical, radiological and histological results. J. Mater. Sci. Mater. Med. 1999, 10, 821–825.
32. *Wang S.G., Cai Q., Bei J.Z.*: An important biodegradable polymer – polylactone-family polymer. Macromol. Symposia, 2003, 19, 263–268.
33. *Calixto R.F.E., Teófilo J.M., Brentegani L.G., Carvalho T.L.L.*: Alveolar wound healing after implantation with a pool of commercially available bovine bone morphogenetic proteins (BMPs) – a histometric study in rats. Braz. Dent. J. 2007, 18, 29–33.
34. *Hoexter D.L.*: Osseous regeneration in compromised extraction sites: a ten-year case study. J. Oral Implantol. 2002, 28, 19–24.
35. *Henkel K.O., Gerber T., Lenz S., Gundlach K.K., Bienengräber V.*: Macroscopical, histological, and morphometric studies of porous bone-replacement materials in minipigs 8 months after implantation. Oral Surg .Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2006, 102, 606–613.
36. *Ashman A.*: Postextraction ridge preservation using synthetic alloplast. Implant Dent. 2000, 9, 168–176.
37. *Muschler G.F., Lane J.M.*: Spine fusion: Principles of Bone Fusion. In: The Spine. Eds: H.N. Herkowitz, S.R. Garfin, R.A. Balderston. The Spine. WB Saunders, Philadelphia 1999, 1573–1589.
38. *Burchardt H.*: The biology of bone graft repair. Clin. Orthop. Relat. Res. 1983, 4, 174, 28–42.
39. *Obwegeser J.A.*: Absorbable and bioconvertible osteosynthesis materials in maxillofacial surgery. Mund Kiefer Gesichtschir. 1998, 6, 288–308.
40. *Marx R.E.*: Clinical application of bone biology to mandibular and reconstruction. Clin. Plast. Surg. 1994, 21, 377–384.
41. *Kainulainen V.T., Sàndor G.K.B., Clokie C.M.*: The zygomatic bone as a potential donor site for alveolar reconstruction; a quantitative anatomic cadaver study. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2004, 33, 786–791.
42. *Urist M.R.*: Bone: formation by autoinduction. Science, 1965, 150, 893–899.
43. *Khan S.N., Cammisa F.P. Jr., Sandhu H.S., Diwan A.D., Girardi F.P., Lane J.M.*: The biology of bone grafting. J. Am. Acad. Orthop. Surg. 2005, 13, 77–86.
44. *Zipfel G.J., Guiot B.H., Fessler R.G.*: Bone grafting. Nerosurg. Focus. 2003, 15, 14–21.
45. *Boyne P.J.*: Osseous reconstruction of the maxilla and mandible. Quintessence Publishing, Chicago 1997.
46. *Merkx M.A.W., Maltha T.C., Stoelinga P.J.W.*: Assesment of the valve of anorganic bone additives in sinus floor augmentation: a review of clinical reports. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2003, 32, 1–6.
47. *Egbert M., Stoelinga P.J.W., Blijdorp P.A.*: The "three piece" osteotomy and interpositional bone graft for augmentation of the atrophic mandible. J. Oral Maxillofac. Surg. 1986, 44, 680–687.
48. *Stevenson S.*: Biology of bone grafts. Orthop. Clin. North. Am. 1999, 30, 543–552.
49. *Minichetti J.C., D'Amore J.C., Hong A.Y.J., Cleveland D.B.*: Human histologic analysis of mineralized bone allograft (PUROS) placement before implant surgery. J. Oral Implantol. 2004, 30, 74–82.
50. *Piattelli A., Scarano A., Corigliano M., Piattelli M.*: Comparison of bone regeneration with the use of mineralized and remineralised freeze-dried bone allografts: a histological and histochemical study in man. Biomaterials, 1996, 17, 1127–1131.
51. *Boyan B.D., Ranly D.M., Schwartz Z.*: Use of growth factors to modify osteoinductivity of demineralized bone allografts: lessons for tissue engineering of bone. Dent. Clin. North Am. 2006, 50, 217–228.
52. *Schwartz Z.; Somers A.; Mellonig J.T.; Carnes D.L. Jr., Wozney J.M., Dean D.D. et al.*: Addition of human recombinant bone morphogenetic protein-2 to inactive commercial human demineralized freeze-dried bone allograft makes an effective composite bone inductive implant material. J. Periodontol. 1998, 69, 1337–1345.

53. *Noumbissi S.S., Lozada J.L., Boyne P.J., Rohrer M.D., Clem D.*: Clinical, histologic, and histomorphometric evaluation of mineralized solvent-dehydrated bone allograf (Puros) in human maxillary sinus grafts. J. Oral Implantol. 2005, 31, 171–179.
54. *White K.K.*: Strut allograft union and remodeling using rhBMP-2 in a spinal corpectomy model. Spine, 2005, 30, 1386–1395.
55. *Kubler N.R., Will C., Depprich R., Betz T., Reinhart E., Bill J.S., Reuther J.F.*: Comparative studies of sinus floor elevation with autologous or allogeneic bone tissue. Mund Kiefer Gesichtschir. 1999, 3, 53–60.
56. *Bender S.A., Rogalski J.B., Mills M.P., Arnold R.M.,Mellonig J.T.*: Evaluation of demineralized bone matrix paste and putty in periodontal intraosseous defects. J. Periodontol. 2005, 76, 768–777.
57. *Higuera C.A.*: Tendon reattachment to a metallic implant using an allogenic bone plate augmented with rhOP-1 vs. autogenous cancellous bone and marrow in a canine model. J. Orthop. Res. 2005, 23, 1091–1099.
58. *Russo R., Scarborough N.*: Inactivation of viruses in demineralized bone matrix. FDA Workshop on Tissue Transplantation and Reproductive Tissue Bethesda, 1995, 20–21.
59. *Froum S.J., Wallace S.S., Elian N., Cho S.C., Tarnow D.P.*: Comparison of mineralized cancellous bone allograft (Puros) and anorganic bovine bone matrix (Bio-Oss) for sinus augmentation: histomorphometry at 26 to 32 weeks after grafting. Int. J. Periodontics Restorative Dent. 2006, 26, 543–551.
60. *Bauer T.W., Muschler G.F.*: Bone graft materials: An overview of the basic science. Clin Orthop. Relat. Res. 2000, 371, 10–27.
61. *Okumus Z., Yildirim O.S.*: The cuttlefish backbone: A new bone xenograft material? Turk. J. Vet. Anim. Sci. 2005, 29, 1177–1184.
62. *Berglundh T., Lindhe J.*: Healing around implants placed in bone defects treated with Bio-Oss. An experimental study in the dog. Clin. Oral Implants Res. 1997, 8, 117–124.
63. *Yuan G., Wen L.C., Xiao Y.W., Yan D.G., Jie M.T., Nan M.Z. et al.*: Characterization and osteoblast-like cell compatibility of porous scaffolds: bovine hydroxyapatite and novel hydroxyapatite. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2006, 17, 815–823.
64. *Hallman M., Lundgren S., Sennerby L.*: Histologic analysis of clinical biopsies taken 6 months and 3 years after maxillary sinus floor augmentation with 80% bovine hydroxyapatite and 20% autogenous bone mixed with fibrin glue. Clin. Implant Dent. Relat. Res. 2001, 3, 87–96.
65. *Sogal A., Tofe A.J.*: Risk assessment of bovine spongiform encephalopathy transmission through bone graft material derived from bovine bone used for dental applications. J. Periodontol. 1999, 70, 1053–1063.
66. *Deslys J.P.*: Prions and risks for blood transfusion in 2003. Transfus. Clin. Biol. 2003, 10, 113–125.
67. *Doerr H.W., Cinat J., Stürmer M.*: Prions and orthopedic surgery. Infection, 2003, 31, 163–171.
68. *Demers C.*: Natural coral exoskeleton as a bone graft substitute: a review. Biomed. Mater. Eng. 2002, 12, 15–35.
69. *Sàndor G.K.B., Lindholm T.C., Clokie C.M.L.*: Bone Regeneration of the craniomaxillofacial and dento-alveolar skeletons in the framework of tissue engineering. In: Topics in tissue engineering 2003. Eds. N. Ashammakhi, P. Ferretti. Oulu, Finland 2003.
70. *Lemos A.F., Ferreira J.M.F.*: Porous bioactive calcium carbonate implants processed by starch consolidation. Material Science and Engineering, 2000, 11, 35–40.
71. *Thalgott J.S., Fritts K., Giuffre J.M., Timlin M.*: Anterior interbody fusion of the cervical spine with coralline hydroxyapatite. Spine, 1999, 24, 1295–1299.
72. *Kasperk C., Ewers R., Simons B., Kasperk R.*: Algae-derived (phycogene) hydroxylapatite. A comparative histological study. Int. J. Oral Maxillofac Surg. 1988, 17, 319–324.
73. *Hotz G., Glide H., Mannl M., Honer T.*: Plastination of granular hydroxylapatite and attached tissue. J. Int. Soc. Plastination, 1991, 7, 10–22.
74. *LeGeros R.*: Properties of osteoconductive biomaterials: calcium phosphates. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, 39, 81–98.
75. *Xu H.H., Weir M.D., Burguera E.F., Fraser A.M.*: Injectable and macroporous calcium phosphate cement scaffold. Biomaterials, 2006, 27, 4279–4287.
76. *Kuemmerle J.M., Oberle A., Oechslin C., Bohner M., Frei C., Boecken I.*: Assessment of the suitability of a new brushite calcium phosphate cement for cranioplasty – an experimental study in sheep. J. Craniomaxillofac. Surg. 2005, 33, 37–44.
77. *Julien M., Khairoun I., LeGeros R.Z., Delplace S., Pilet P., Weiss P.*: Physico-chemical-mechanical and in vitro biological properties of calcium phosphate cements with doped amorphous calcium phosphates. Biomaterials, 2007, 28, 956–965.
78. *Tadic D., Epple M.*: A thorough physicochemical characterisation of 14 calcium phosphate-based bone substitution materials in comparison to natural bone. Biomaterials, 2004, 25, 987–994.
79. *Tampieri A., Celotti G ., Landi E.*: From biomimetic apatites to biologically inspired composites. Anal. Bioanal. Chem. 2005, 38, 568–576.
80. *Mastrogiacomo M., Scaglione S., Martinetti R., Dolcini L., Beltrame F., Cancedda R.*: Role of scaffold internal structure on in vivo bone formation in macroporous calcium phosphate bioceramics. Biomaterials, 2006, 27, 3230–3237.
81. *El Deeb M., Holmes R.E.*: Tissue response to facial contour augmentation with dense and porous hydroxyapatite in rhesus monkeys. J. Oral Maxillofac. Surg. 1989, 47, 1282–1289.
82. *Mangano C., Bartolucci E.G., Mazzocco C.*: A new porous hydroxyapatite for promotion of bone regeneration in maxillary sinus augmentation: clinical and histologic study in humans. Int. J. Oral Maxillofac. Implants. 2003, 18, 23–30.
83. *Hollinger J.O., Schmitz J.P., Mizgala J.W., Hassler C.*: An evaluation of two configurations of tricalcium phosphate for treating craniotomies. J. Biomed. Mater. Res. 1989, 23, 17–29.
84. *Urist M.R., Lietz A., Dawson E.*: Beta-tricalcium phosphate delivery system for bone morphogenetic protein. Clin. Orthop. 1984, 187, 277–280.
85. *Hing K.A., Wilson L.F., Buckland T.*: Comparative performance of three ceramic bone graft substitutes. Spine J. 2007, 7, 475–490.
86. *Clokie C.M.L., Moghadam H.G., Jackson M.T., Sàndor G.K.B.*: Closure of critical sized defects with allogenic and alloplastic bone substitutes. J. Craniofac. Surg. 2002, 13, 111–121.
87. *Bauer T.W.*: An overview of the histology of skeletal substitute materials. Arch. Pathol. Lab. Med. 2007, 131, 217–224.
88. *LeGeros R.Z., Lin S., Rohanizadeh R., Mijares D., LeGeros J.P.*: Biphasic calcium phosphate bioceramics: preparation, properties and applications. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2003, 14, 201–209.
89. *Petrov O.E., Dyulgerova E., Petrov L., Popova R.*: Characterisation of calcium phosphate phases obtained during the preparation of sintered biphase Ca-P ceramics. Materials Letters, 2001, 48, 162–167.
90. *Norton M.R., Wilson J.*: Dental implants placed in extraction sites implanted with bioactive glass: human histology and clinical outcome. Int. J. Oral Maxillofac. Implants, 2002, 17, 249–257.
91. *Piattelli A., Scarano A., Mangano C.*: Clinical and histologic aspects of biphasic calcium phosphate ceramic (BCP) used in connection with implant placement. Biomaterials, 1996, 17, 1767–1770.
92. *Scarano A., Orsini G., Pecora G., Iezzi G., Perrotti V., Piattelli A.*: Peri-implant bone regeneration with calcium sulfate: a light and transmission electron microscopy case report. Implant Dent. 2007, 16, 195–203.
93. *Doadrio J.C., Acros D., Cabañas M.V., Vallet-Regí M.*: Calcium sulfate-based cements containing cephalexin, Biomaterials, 2004, 25, 2629–2635.
94. *Peterson D.J., Kaleta N.W., Kingston L.W.*: Calcium compounds (calcium sulfate). In: Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology, 1992, 4, 812–826.
95. *Kim T.G., Hyun S.J., Jung., U.W., Kim C.S., Choi S.H.*: Effects of paste type calcium sulfate on the periodontal healing of 3-wall Intrabody defects in dogs. Key Enginnerring Materials, 2006, 31, 203–206.
96. *Kenny S.M., Buggy M.*: Bone cements and fillers: a review. J. Mater. Sci. 2003, 14, 923–938.

97. *Jamali A., Hilpert A., Debes J., Afshar P., Rahban S., Holmes R.*: Hydroxyapatite/calcium carbonate (HA/CC) vs. plaster of Paris: a histomorphometric and radiographic study in a rabbit tibial defect model, Calcif. Tissue Int. 2002, 71, 172–178.
98. *Bucholz R.W.*: Nonallograft osteoconductive bone graft substitutes. Clin. Orthop. Relat. Res. 2002, 395, 44–52.
99. *Gisep A., Kugler S., Wahl D., Rahn B.*: Mechanical characterisation of a bone defect model filled with ceramic cements. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2004, 15, 1065–1071.
100. *Habraken W.J., Wolke J.G., Mikos A.G., Jansen J.A.*: Injectable PLGA microsphere/calcium phosphate cements: physical properties and degradation characteristics. J. Biomater. Sci. Polym. 2006, 17, 1057–1074.
101. *Lenton K.A., Nacamuli R.P., Longaker M.T.*: Porous polymethylmethacrylate as bone substitute in the craniofacial area. J. Craniofac. Surg. 2003, 14, 596–598.
102. *Tsukeoka T., Suzuki M., Ohtsuki C., Sugino A., Tsuneizumi Y., Miyagi J.*: Mechanical and histological evaluation of a PMMA-based bone cement modified with γ-methacryloxypropyltrimethoxysilane and calcium acetate. Biomaterials, 2006, 27, 3897–3903.
103. *Hench L.L., Wilso J.*: An introduction to bioceramics. World Scientific, 1993, 3, 1–24.
104. *Wang S., Cu W., Bei J.*: Bulk and surface modifications of polylactide. Anal Bioanal. Chem. 2005, 38, 547–556.
105. *Shi F.Y., Gross R.A., Rutherford D.R.*: Microbial polyester synthesis: effects of poly (ethylene glycol) on product composition, Repeat Unit Sequence and End Group Structure. Micromolecules. 1996, 29, 10–17.
106. *Auras R., Harte B., Selke S.*: An overview of polylactides as packaging materials. Macromol. Biosci. 2004, 16, 835–864.
107. *Aderriotis D., Sàndor G.K.B.*: Outcomes of vicryl rapide fast-absorbing suture in 80 oral and 42 scalp wounds. J. Can. Dent. Assoc. 1999, 65, 345–347.
108. *Suuronen R., Kallela I., Lindqvist C.*: Bioabsorble plates and screws: Current state of the art in facial fracture repair. J. Craniomaxillofac Trauma. 2000, 6, 19–27.
109. *Griffet J., Accorsi E., Chevallier A., Hayek T., Odin G., Meouchy W.*: Polylactide acid pins versus stainless steel pins in the treatment of diaphyseal fracture: Experimental study in rats. Eur. J. Orthop. Surg. Traumatol. 2002, 12, 144–151.
110. *Clokie C.M.L., Sàndor G.K.B.*: Bone: Present and future. In: Dental Implants: The Art and Science. Ed. C. Babush. W.B. Saunders Company, Philadelphia 2001, 59–84.
111. *Schliephake H.*: Bone growth factors in maxillofacial skeletal reconstruction. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2002, 31, 469–484.
112. *Strayhorn C.L., Garrett J.S., Dunn R.L., Benedic J.J., Somerman M.J.*: Growth factors regulate expression of osteoblast-associated genes. J. Periodontol. 1999, 70, 1345–1354.
113. *Hanamura H., Higuchi Y., Nakagawa M., Iwata H., Nogami H., Urist M.R.*: Solubilized bone morphogenetic protein (BMP) from mouse osteosarcoma and rat demineralized bone matrix. Clin. Orthop. Relat. Res. 1980, 148, 281–290.
114. *Urist M.R., Mikulski A., Lietze A.*: Solubilized and insolubilized bone morphogenetic protein. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1979, 76, 1828–1832.
115. *Ignatius A., Blessing H., Liedert A., Kaspar D., Kreja L., Friemert B. et al.*: Effects of mechanical strain on human osteoblastic precursor cells in type I collagen matrices. Orthopade, 2004, 33, 1386–1393.
116. *Wozney J.M., Rosen V., Byrne M., Celeste A.J., Moutsatsos I., Wang E.A.*: Growth factors influencing bone development. J. Cell Sci. 1990, 13, 149–156.
117. *Sampath T.K., Coughlin J.E., Whetstone R.M., Banach D., Corbett C., Ridge R.J.*: Bovine osteogenic protein is composed of Dimers of OP-1 and BMP-2A, two members of the transforming growth factor-beta superfamily. J. Biologic. Chem. 1990, 265, 13198–13205.
118. *Zhu H., Kavsak P., Abdollah S., Wrana J.L., Thomsen G.H.*: A SMAD ubiquitin ligase targets the BMP pathway and affects embryonic pattern formation. Nature, 1999, 400, 687–693.
119. *Reddi A.H.*: Cartilage-derived morphogenetic proteins and cartilage morphogenesis. Microsc. Res. Tech. 1998, 43, 131–136.
120. *Davis B.R., Sàndor G.K.*: Use of fibrin glue in maxillofacial surgery. J. Otolaryngol. 1998, 27, 107–112.
121. *Seeherman H., Li R., Wozney J.*: A review of preclinical program development for evaluating injectable carriers for osteogenic factors. J. Bone Joint Surg. Am. 2003, 85, 96–108.
122. *Celeste A.J., Iannazzi J.A., Taylor R.C., Hewick R.M., Rosen V., Wang E.A. et al.*: Identification of transforming growth factor beta family members present in bone-inductive protein purified from bovine bone. Proc. Nat. Acad. Sci. USA. 1990, 87, 9843–9847.
123. *Fernández-Tresguerres H.G.I., Alobera G.M.A., Canto Pingarrón M., Blanco J.L.*: Bases fisiológicas de la regeneración ósea II: El proceso de remodelado. Med. Oral Patol. Oral. Cir. Bucal. 2006, 11, 151–157.
124. *Tozum T.F., Demiralp B.*: Platelet-rich plasma: a promising innovation in dentistry. J. Can. Dent. Assoc. 2003, 69, 664–669.
125. *Ross R., Raines E.W., Bowen-Pope D.F.*: The biology of platelet-derived growth factor. Cell, 1986, 46, 155–169.
126. *Landesberg R.*: Risks of using platelet rich plasma gel. J. Oral Maxillofac. Surg. 1998, 56, 1116–1117.
127. *Everts P.A., Knape J.T., Weibrich G., Schönberger J.P., Hoffmann J., Overdevest E.P. et al.*: Platelet-rich plasma and platelet gel: a review. J. Extra Corpor. Technol. 2006, 38, 174–187.
128. *Fennis J.P.M., Stoelinga P.J.W., Jansen J.A.*: Mandibular reconstruction: a histological and histomorphometric study on the use of autogenous scaffolds, particulate cortico-cancellous bone grafts and platelet rich plasma in goats. Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2004, 33, 48–55.
129. *Yang X.B., Bhatnagar R.S., Li S., Oreffo R.O.*: Biomimetic collagen scaffolds for human bone cell growth and differentiation. Tissue Eng. 2004, 10, 1148–1159.
130. *Cochran D.L., Jones A., Heijl L., Mellonig J.T., Schoolfield J., King G.N.*: Periodontal regeneration with a combination of enamel matrix proteins and autogenous bone grafting. J. Periodontol. 2003, 74, 1269–1281.
131. *Cattaneo V., Rota C., Silvestri M., Piacentini C., Forlino A., Gallanti A. et al.*: Effect of enamel matrix derivative on human periodontal fibroblasts: proliferation, morphology and root surface colonization. An in vitro study. J. Periodontal. Res. 2003, 38, 568–574.
132. *Livingston T.L., Gordon S., Archambault M., Kadiyala S., McIntosh K., Smith A. et al.*: Mesenchymal stem cells combined with biphasic calcium phosphate ceramics promote bone regeneration. J. Mater. Sci. Mater. Med. 2003, 14, 211–218.
133. *Bruder S.P., Jaiswal N., Haynesworth S.E.*: Growth kinetics, self-renewal, and the osteogenic potential of purified human mesenchymal stem cells during extensive subcultivation and following cryopreservation. J. Cell. Biochem. 1997, 64, 278–294.
134. *Holtorf H.L., Sheffield T.L., Ambrose C.G., Jansen J.A., Mikos A.G.*: Flow perfusion culture of marrow stromal cells seeded on porous biphasic calcium phosphate ceramics. Ann. Biomed. Eng. 2005, 33, 1238–1248.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 82–93

IZABELLA LISOWSKA

ORTODONTYCZNA OCENA WYNIKÓW CHIRURGICZNEGO LECZENIA PROGENII NA PODSTAWIE ANALIZY CEFALOMETRYCZNEJ PRZEPROWADZONEJ METODĄ SEGNERA–HASUNDA*

ORTHODONTIC EVALUATION OF THE RESULTS OF SURGICAL TREATMENT OF MANDIBULAR PROGNATHISM BASED ON THE CEPHALOMETRIC ANALYSIS USING THE SEGNER–HASUND METHOD*

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Purpose: The aim of the study was the comparison of the cephalometric results occurring during orthodontic and surgical treatment of patients with mandibular prognathism. Results of patients treated surgicall y and of patients who underwent complex orthodontic and orthognathic treatment were compared. Additionally, the purpose of the research was to evaluate the psychical state of the prognathic patient: the affect the physical "difference" may have had on his life as well as his own opinion concerning the treatment and its outcome.

Material and method: Cephalometric results using the Segner–Hasund method of two groups of patients were compared: group I (12 patients undergoing surgical treatment), group II (11 patients treated orthodonically and surgically). The X-rays in group I were taken just before the surgical treatment and at least 3 months after the treatment, and in group II, before orthodontic treatment and at least 3 months after surgery was preformed. Additionally patients were asked to answer a questionnaire concerning their self-esteem and approach to the treatment and its results.

Conclusions: The comparison of cephalometric results of the prognathic patient prior and post treatment gives a good insight on changes which take place. The study showed that better cephalometric results were obtained in group II i.e., in patients undergoing orthodontic – orthognathic treatment. Patients of both groups were pleased with the outcomes of the treatment (with a slight emphasis on group II), which lead to the conclusion that treatment of the prognathic patient has a positive influence on his self-esteem and way of life.

K e y w o r d s: mandibular prognathism – orthognathic surgery – Segner–Hasund cephalometry.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było porównanie zmian w wynikach cefalometrycznych zachodzących u pacjentów z progenią leczonych chirurgicznie i kompleksowo – ortodontyczno-chirurgicznie. Starano się wykazać różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi przed leczeniem i po leczeniu w odpowiednich grupach. Ponadto celem pracy było zbadanie psychicznego nastawienia pacjentów z prognacją żuchwy do swojego wyglądu oraz wyników leczenia. W tym celu korzystano z ankiety zawierającej pytania na temat samooceny i stopnia zadowolenia z osiągniętych wyników.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 159 stron, 125 tabel, 76 rycin, 154 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Maria Syryńska*. M.D. D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 159 pages, 125 tables, 76 figures, 154 references.

Materiał i metoda: Badaniem objęto dwie grupy pacjentów z progenią: w grupie I znalazły się osoby leczone wyłącznie operacyjnie, w grupie II – kompleksowo. Badanie polegało na analizie teleRTG metodą cefalometryczną wg Segnera–Hasunda wykonanych przed zabiegiem i co najmniej 3 miesiące po zabiegu w grupie I oraz wykonanych przed leczeniem ortodontycznym i co najmniej 3 miesiące po zabiegu w grupie II. Ponadto przeprowadzono jednakową ankietę wśród pacjentów obydwu grup.

Wnioski: Porównywanie teleRTG przed- i pozabiegowych podczas leczenia pacjentów z progenią daje obiektywny obraz zmian, jakie zachodzą w wyniku podjętego leczenia. W pracy wykazano, iż pacjenci, którzy byli przygotowywani ortodontycznie przed zabiegiem operacyjnym, osiągnęli lepsze wyniki cefalometryczne niż pacjenci leczeni wyłącznie operacyjnie. Natomiast na podstawie ankiet wykazano, że wszyscy pacjenci byli zadowoleni z wyników leczenia, z nieznaczną przewagą u pacjentów leczonych kompleksowo.

H a s ł a: prognacja żuchwy – leczenie ortognatyczne – analiza cefalometryczna metodą Segnera–Hasuda.

Wstęp

Przodożuchwie morfologiczne, występuje u około 2% populacji z wadami gnatycznymi [1], jest wadą kostną twarzowo-szczękowo-zębową, na powstanie której mają wpływ czynniki miejscowe, ogólne oraz uwarunkowania genetyczne, doprowadzające do wystąpienia nieprawidłowości kształtu, wielkości i wzajemnego ustawienia poszczególnych kości twarzowej części czaszki [2]. Uważa się, iż wada ta dziedziczona jest jako cecha autosomalna dominująca z niepełną penetracją (MIM 17670) lub jako cecha autosomalna recesywna [2]. W przodożuchwiu morfologicznym obserwuje się zmienione proporcje w rysach twarzy; defekt kosmetyczny profilu nasilony jest dodatkowo cofnięciem okolicy wargi górnej, czego przyczyną jest najczęściej współtowarzyszący niedorozwój szczęki. Dolny odcinek jest znacznie wydłużony, wada często powikłana jest zgryzem otwartym, a trzon żuchwy ma zwiększoną długość [3]. Według opinii antropologów przodożuchwie morfologiczne związane jest z wąskotwarzowością [4]. Ze względu na wysuniętą żuchwę występuje zgrubienie warg, tzw. wargi Habsburskie i dodatni schodek wargowy. Bródka wysunięta jest przed pole biometryczne, ponadto obserwuje się wyraźne bruzdy nosowo-wargowe, a wewnątrzustnie tzw. szpary małpie między dolnymi przedtrzonowcami a kłami oraz przodozgryz całkowity – III klasa Angla'e i III klasa kłowa. Test czynnościowy jest ujemny [3].

Analiza cefalometryczna wg Segnera–Hasunda uwzględnia indywidualną budowę twarzy każdego pacjenta. Wartości zmiennych cefalometrycznych porównywane są z indywidualnymi zmiennymi charakterystycznymi dla typu twarzy danego pacjenta. Pomimo że oparta jest ona na szeregu zmiennych wykorzystywanych w analizach, o których wspomniano, to dotychczas jest jedyną dynamiczną analizą prognostyczną. Z tego faktu wynikają jej specyficzne cele i klasyfikacje typu twarzy, określenie zależności międzyszczękowych, przewidywanie wzrostu, ocena profilu tkanek miękkich, prognoza zmian związanych ze wzrostem, ocena pozycji zębów siecznych w stosunku do podstaw kostnych i profilu tkanek miękkich [5]. Dzięki tej analizie możliwe jest wyznaczenie ścisłych granic leczenia ortodontycznego dla poszczególnych rodzajów wad, m.in. dla wad typu progenicznego. W planowaniu zabiegu ortognatycznego w chwili obecnej wykorzystywane są najnowsze zdobycze techniki, np. tomografia komputerowa w projekcji 3D pozwalająca na idealne zaplanowanie linii cięć chirurgicznych oraz określenie z wielką dokładnością odcinków i kierunku przesunięć w czasie symulowanego zabiegu [3, 6]

Leczenie morfologicznych zaburzeń budowy żuchwy ma na celu poprawę estetyki i czynności, uzyskanie prawidłowego zgryzu, prawidłowych proporcji, długości twarzy i gałęzi żuchwy oraz kształtu bródki [7, 8, 9]. Zabieg strzałkowego rozszczepienia żuchwy Obwegessera–Dal Ponta jest obecnie najbardziej popularną metodą chirurgicznego leczenia progenii. Podstawowymi zaletami tej metody są dobre efekty czynnościowe i estetyczne dzięki zabiegowi przeprowadzanemu wewnątrzustnie, minimalne przemieszczenia mięśni żwaczy oraz uzyskanie dużych powierzchni przylegania odłamów kostnych, co stwarza korzystne warunki do szybkiego i prawidłowego zrostu [10].

Głównym powodem, dla którego pacjenci decydują się na leczenie ortodontyczno-chirurgiczne progenii, są przesłanki estetyczne, a cel jaki sobie stawiają sprowadza się do poprawy wyglądu i kontaktów społecznych [11, 12]. Powstanie znamienia (*stigma formation*), poprzez które człowiek jest identyfikowany w społeczeństwie, wpływa na jego samoocenę [11, 12]. Pomimo iż prawie wszyscy autorzy zalecają operowanie progenii po ukończonym okresie wzrostu z powodu mniejszego prawdopodobieństwa nawrotu wady, w chwili obecnej coraz większego znaczenia nabiera aspekt psychologiczny [11]. Postanowiono więc sprawdzić, jakie zmiany zachodzą w telerentgenogramach pacjentów poddawanych samemu zabiegowi chirurgicznemu oraz pacjentów leczonych ortodontycznie i chirurgicznie i porównać je między sobą. Ponadto, poprzez analizę telerentgenogramów podjęto próbę odpowiedzi na pytanie, czy etap przygotowania ortodontycznego przed zabiegiem operacyjnym jest konieczny w każdym przypadku leczenia progenii oraz czy zmiany w telerentgenogramach korelowały z samooceną pacjentów wynikającą z ankiet.

Wobec braku doniesień na temat zbieżności efektów cefalometrycznych z dobrostanem psychicznym pacjentów z progenią postanowiono ustalić:

1. Czy wśród dostępnych telerentgenogramów pooperacyjnych zawsze występuje poprawa parametrów w porównaniu z telerentgenogramami przedoperacyjnymi?
2. Czy zmiany zachodzące w telerentgenogramach po leczeniu chirurgicznym są jednakowe wśród pacjentów

przygotowanych i nieprzygotowanych ortodontycznie przed zabiegiem chirurgicznym?

3. Czy opierając się na uzyskanych wynikach analizy telerentgenogramów można uznać, iż leczenie ortodontyczne przeprowadzane przed zabiegiem chirurgicznym jest konieczne w każdym przypadku leczenia progenii?

4. Czy pacjenci, których telerentgenogramy oceniano, uzyskali efekt poprawy samopoczucia i czy ta poprawa korelowała z wynikami uzyskanymi z analiz telerentgenogramów?

5. Czy zadowolenie z wyników leczenia pacjentów leczonych tylko chirurgicznie oraz pacjentów leczonych kompleksowo były porównywalne?

Materiał i metoda

Analizie poddano telerentgenogramy 23 pacjentów operowanych z powodu progenii metodą strzałkowego rozszczepienia żuchwy Obwegessera–Dal Ponta w Klinice Chirurgii Szczękowo Twarzowej Pomorskiej Akademii Medycznej w latach 1986–2004. Dokumentację pacjentów podzielono na dwie grupy:

I – telerentgenogramy 12 osób leczonych wyłącznie operacyjnie, gdzie telerentgenogramy zostały wykonane przed zabiegiem oraz co najmniej 6 miesięcy po zabiegu,

II – telerentgenogramy 11 osób przygotowywanych ortodontycznie przed zabiegiem chirurgicznym, gdzie telerentgenogramy zostały wykonane przed leczeniem ortodontycznym, w trakcie leczenia ortodontycznego oraz 3 miesiące po zabiegu chirurgicznym. Pacjenci z tej grupy byli przygotowywani ortodontycznie do zabiegu chirurgicznego w Zakładzie Ortodoncji PAM. Leczenie ortodontyczne poprzedzające zabieg chirurgiczny miało na celu dekompensację typowych dla prognacji żuchwy warunków zgryzowych, niwelizację łuków zębowych, ustalenie przednio-tylnego i pionowego położenia siekaczy, poprawę rozbieżności w wymiarze transwersalnym i uzyskanie skoordynowanych łuków zgryzowych, co trwało średnio od 6 miesięcy do 1,5 roku.

Metoda analizy cefalometrycznej

Wykorzystano indywidualną analizę telerentgenowską wg Segnera–Hasunda. Telerentgenogramy wykonywane były w pracowni RTG Państwowego Szpitala Klinicznego nr 2 w Szczecinie, wszystkie w tej samej projekcji.

Na każdym zdjęciu wyznaczano punkty odniesienia zwane referencyjnymi. Punkty referencyjne wprowadzano do programu i poddawano obróbce komputerowej – komputer określał wartości kątów i pozycję linii referencyjnych w zależności od położenia wprowadzonych punktów. Zdjęcia RTG umieszczano na negatoskopie profilem skierowanym w stronę prawą. Na zdjęciu wyznaczano dwa punkty – N i S. Do zdjęcia przytwierdzano arkusz kalki kreślarskiej i obrysowywano profil struktur kostnych oraz tkanek miękkich, a także nanoszono wymienione punkty referencyjne. Z linii referencyjnych wykreślano na kalce tylko linię Nasion–Sella (NSL) oraz linię dodatkową prostopadłą do NSL od punktu S. Linia ta była pomocna w nanoszeniu obrysów struktur twarzoczaszki oraz punktów, jeden na drugi, sprzed i po zabiegu, które były porównywane. Porównywanie zdjęć RTG sprzed i po zabiegu polegało na wykreśleniu linii NSL i prostopadłej na każdym zdjęciu. Zarys na kalce ze zdjęcia sprzed zabiegu nakładano na zarys ze zdjęcia po zabiegu tego samego pacjenta według podanych linii.

W analizie Segnera–Hasunda wykorzystano tzw. schemat harmonii wykreślany według wyników uzyskanych w analizie. Jest to schemat typu twarzy pacjenta, jak również harmonii w relacjach podstaw sagitalnej i wertykalnej. Schemat pozwala na szybkie określenie indywidualnego zakresu norm we wspomnianych relacjach oraz na identyfikację struktur wraz z wartościami odpowiedzialnymi za powstanie dysharmonii. Na osobnym nowym zarysie obrysowywano zmiany, jakie zaszły w profilu pacjenta, i analizowano je w polu biometrycznym, jak również wg linii estetycznej zgodnie z analizą Rickettsa.

Oceny efektów leczenia progenii i jego wpływu na samopoczucie pacjentów dokonano też na podstawie odpowiednio skonstruowanej ankiety, zastosowano także metody analizy statystycznej. Do badania normalności rozkładu zastosowano test Shapiro–Wilka. Do analizy statystycznej wszystkich zmiennych zastosowano pomiary parametryczne w postaci testu istotności statystycznej t-Studenta w przypadku rozkładu normalnego zmiennych, a w przypadkach, gdzie rozkład zmiennych odbiegał od normalnego, posłużono się metodami nieparametrycznymi w postaci testu U Manna–Whitneya lub testu kolejności rang Wilcoxona. Wszystkie statystyczne obliczenia wykonano, stosując jako graniczny poziom istotności $p = 0,05$.

Wyniki

Wyniki przedstawiono w postaci tabel i rycin. W pracy przedstawiono indywidualne wyniki każdego pacjenta. Przykładowo przedstawiono wyniki jednego pacjenta z każdej grupy ocenianej.

1. Wyniki analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda pacjenta z Grupy I (bez przygotowania ortodontycznego)

Pacjentka W.D., lat 15, operowana była z powodu prognacji żuchwy, metodą Obwegessera–Dal Ponta w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PAM w 2001 r. (przypadek wyjątkowy – młody wiek pacjentki był przeciwwskazaniem do operacji).

Wyniki teleRTG przed zabiegiem wykazały typ twarzy retrognatyczny, dysharmonijny. Dysharmonia wyrażona w relacji sagitalnej (nieprawidłowy kąt ANB), wynikała z nieprawidłowej doprzedniej pozycji żuchwy (nieprawidłowy kąt SNB). Pozostałe nieprawidłowe wartości: kąt H, kąt żuchwy; kąt NL-NSL, ML-NSL i NL-ML. Dysharmonia

T a b e l a 1. **Wyniki analizy teleRTG wg Segnera–Hasunda ze schematu harmonii**

T a b l e 1. **Segner–Hasund analysis cephalometric results derived from harmony-box**

Zmienna/kąt Angle/variable	Wartości przed zabiegiem Results prior treatment	Normy wynikające ze schematu harmonii Hormony-box norms	Wartości po zabiegu Results post treatment	Normy wynikające ze schematu harmonii Hormony-box norms	Poprawa+ Improvement+ Brak- / Lack-
SNA	75,7°	70,6° (69,0–72,5°)	74,9°	70,4° (68,0–72,0°)	bez zmian without changes
SNB	76,8°	71,4° (70,0–72,8°)	73,4°	70,6° (69,2–72,2°)	+
ANB	-1,1°	-0,4° (-1,0–-0,6°)	1,4°	-0,8° (-1,2–-0,5°)	+
NL-NSL	16,0°	11,5° (8,8–14,3°)	16,1°	11,8° (9,0–14,5°)	bez zmian without changes
ML-NSL	44,4°	36,7° (32,2–41,1°)	44,1°	37,3° (32,8–41,8°)	bez zmian without changes
ML-NL	28,5°	24,6° (24,0–25,2°)	28,0°	25,0° (24,2–25,8°)	bez zmian without changes

T a b e l a 2. **Wyniki analizy teleRTG wg Segnera–Hasunda, odniesionych do norm populacyjnych**

T a b l e 2. **Segner–Hasund analysis of cephalometric results compared to population norms**

Stan State	Kąt H angle	Kąt SnPg angle	Kąt 1+:1- angle	Kąt 1+: NA angle	Kąt 1-:NB angle	Kąt nos-warg Naso-labial angle	Pg:NB (mm) distance	1+:NA (mm) distance	1-:NB (mm) distance	Indeks Index (%)	Wits (mm)
Przed Before	3,4	78,2	140,9	20,2	20,1	115,9	3,1	3,4	3,5	75,3	-11,5
Po After	7,9	74,1	135,2	20,4	20,7	118,1	1,4	4,7	4,9	78,6	-6,1

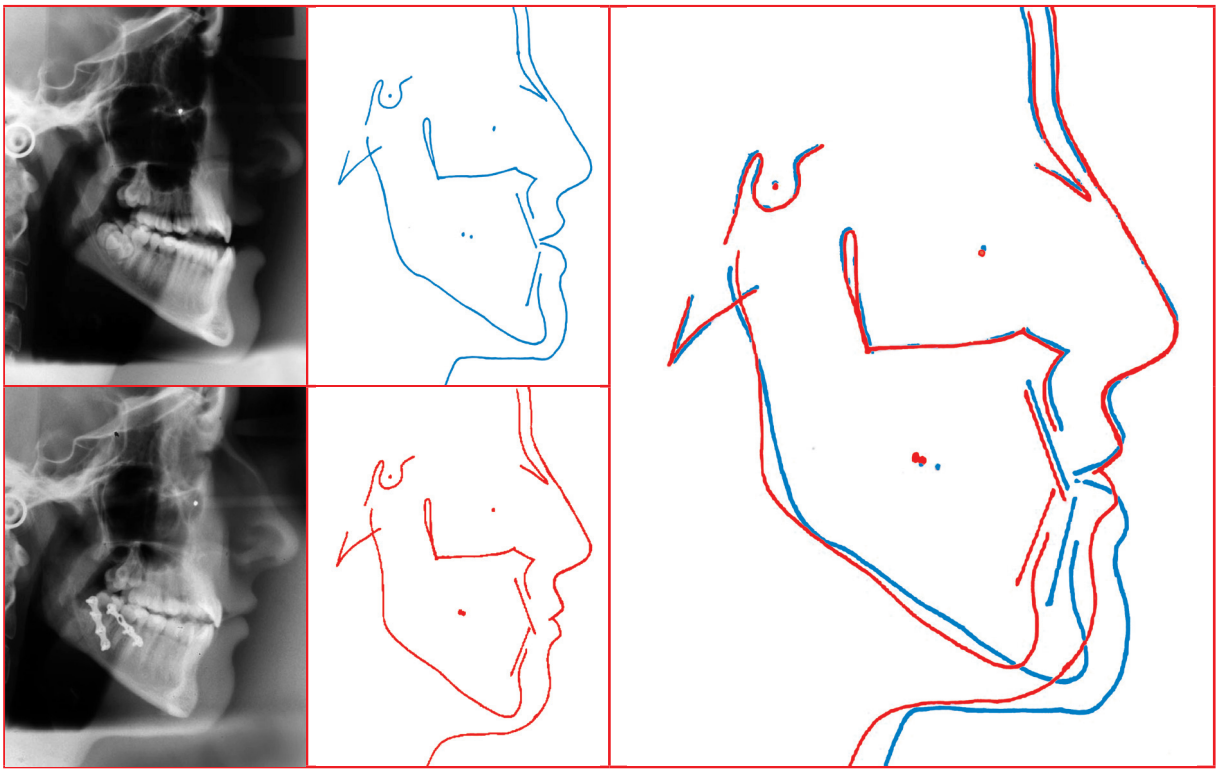
T a b e l a 3. **Wyniki analizy profilu w polu biometrycznym**

T a b l e 3. **Results of profile analysis**

Zmienna Evaluated variable	Przed zabiegiem Prior treatment	Po zabiegu Post treatment	Poprawa+ Improvement+ Brak- / Lack-
Typ profilu Type of profil	transfrontalny skośny do przodu transfrontal slant towards the front	transfrontalny, prosty / transfrontal, straight	+
Okolica podnosowa Under the nose area	przekracza przednie ograniczenie pola exceeds the frontal boundary of the area	b.z. / without changes	bez zmian without changes
Warga górna Upper limp	przekracza przednie ograniczenie pola exceeds the frontal boundary of the area	b.z. / without changes	bez zmian without changes
Warga dolna Lower limb	wydatna, dominuje nad wargą górną protuberant, dominates over the lower lip	cofnięta w stosunku do wargi górnej retreating in regard to the upper lip	+
Bruzda w-b Labiogingival	wygładzona / smoothed out	zaznaczona / marked	+
Bródka Chin	wydatna, położona najbardziej doprzednio protuberant, located most to the front	na przednim ograniczeniu pola biometrycznego, cofnięta on the frontal boundary of the biometric area, retreating	+
Profil wg Rickettsa Profile according to Rickets	odległość wargi górnej od linii E = 10,0 mm, wargi dolnej = 5,0 mm distance between the upper lip and line E = 10.0 mm, lower lip = 5.0 mm	odległość wargi górnej od linii E = 6,0 mm, wargi dolnej = 3,0 mm / 3,0 mm distance between the upper lip and line E = 6,0 mm, lower lip = 3,0 mm	+

w relacji wertykalnej wynikała z pozycji żuchwy (ML-NSL). Pomiar Wits wynosi -11,5 mm. Pozostałe wartości zmiennych w granicach „normy". Po zabiegu SNB wyniósł 73,4° i w odniesieniu do średniej populacyjnej (80,0 ± 3,0) oznaczałoby to pogorszenie wartości tego kąta. Natomiast wartość kąta SNB, wynikająca ze schematu harmonii, wskazywała na uzyskanie prawidłowych relacji podstaw w wymiarze sagitalnym. Kąt tkanek miękkich uległ znacznej poprawie. Nieznacznemu pogorszeniu uległ kąt nosowo–wargowy, natomiast Wits wyniósł -6,1 mm, co oznacza duża poprawę.

Zaobserwowano zmiany w profilu po zabiegu operacyjnym w postaci znacznej poprawy w relacji sagitalnej. Z odpowiedzi udzielonych w ankiecie przez pacjentka wyraziła bardzo duże zadowolenie pacjentki z wyników



Ryc. 1. Zdjęcia RTG wraz z obrysami przed (kolor niebieski) i po (kolor czerwony) zabiegu operacyjnym

Fig. 1. X-rays with profile outlines taken prior (blue color) and post (red color) treatment

leczenia i swojego wyglądu. Wśród pacjentów poddanych zabiegowi była najmłodsza, jednak jej zadowolenie i poprawa samopoczucia były najwyraźniejsze ze wszystkich uczestników, co stanowi wyjaśnienie, dlaczego operacja została przeprowadzona w tym wieku.

2. Wyniki uzyskane w teleRTG pacjentów grupy II (przygotowywanych ortodontycznie przed zabiegiem operacyjnym)

Pacjentka C.K. lat 20 leczona była ortodontycznie przed zabiegiem operacyjnym w Zakładzie Ortodoncji PAM, operowana w Klinice Chirurgii Szczękowo-Twarzowej PAM w 2004 r.

Wyniki teleRTG przed zabiegiem wykazały typ twarzy retrognatyczny dysharmonijny. Dysharmonia w relacji sagitalnej wynikała z obydwu szczęk, relacja wertykalna wysokokątowa, a dysharmonia w relacji wertykalnej podstaw wynikała z żuchwy. Pozostałe nieprawidłowe wartości: kąt żuchwy, kąt H, kąty: 1+:1- / 1+:NA / 1-:NB/, kąt nosowo-wargowy. Nieprawidłowa odległość 1+:NA, wartość Wits oraz Indeks. Po leczeniu nastąpiła poprawa sagitalnej relacji podstaw w wartościach kąta H, kąta 1+:1-, kąta 1+:NA, kąta 1-:NB, kąta nosowo-wargowego, odległości 1+:NA, wartości Indeks oraz Wits. Odnotowano brak zmian w relacji wertykalnej.

T a b e l a 4. **Wyniki analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda ze schematu harmonii**

T a b l e 4. **Segner–Hasund analysis cephalometric results derived from harmony-box**

Zmienna/kąt Variable/angle	Wartości przed zabiegiem Prior treatment	Normy wynikające ze schematu harmonii Harmony box norms	Wartości po zabiegu / Post treatment	Normy wynikające ze schematu harmonii Harmony – box norms	Poprawa+ Improvement+ Brak- / Lack-
SNA	78,1°	80,5° (78,6–82,2°)	78,1°	79,8° (78–81,5°)	bez zmian without changes
SNB	82,1°	79,1° (77,8–80,5°)	79,6°	78,5° (77–80°)	+
ANB	-4,0°	1,3° (-0,9–1,6°)	-0,4°	1,2° (-0,8–1,4°)	+
NL-NSL	5,6°	8,2° (5,5–10,8°)	5,5°	8,4° (5,5–11,2°)	bez zmian without changes
ML-NSL	33,4°	29,8° (25,2–34,2°)	32,1°	30,4° (25,8–34,8°)	bez zmian without changes
ML-NL	27,9°	20,9° (20,0–21,6°)	26,6°	21,2° (20,5–22,0°)	bez zmian without changes

T a b e l a 5. **Wyniki analizy teleRTG wg Segnera–Hasunda, odniesionych do norm populacyjnych**

T a b l e 5. **Segner–Hasund analysis cephalometric results compared to population norms**

Stan State	Kąt SnPg angle	Kąt H angle	Kąt 1+:1- angle	Kąt 1+:NA angle	Kąt 1-:NB angle	Kąt nos-warg Naso-labial angle	Pg: NB (mm) distance	1+:NA (mm) distance	1-:NB (mm) distance	Indeks (%)	Wits (mm)
Przed Before	82,7	2,4	118,9	31,7	33,4	122,5	1,2	9,3	5,2	71,7	-10,4
Po / After	81,0	8,6	138,7	22,9	18,8	112,6	3,0	6,1	2,8	73,1	-2,2

T a b e l a 6. **Wyniki analizy profilu w polu biometrycznym**

T a b l e 6. **Results of profile analysis**

Zmienna Variable	Przed zabiegiem Prior treatment	Po zabiegu Post treatment	Poprawa+ Improvement Brak- / Lack
typ profilu type of profil	transfrontalny, prosty / transfrontal straight	profil transfrontalny, skośny do tyłu transfrontal profile slanted backwardly	+
okolica podnosowa under the nose area	położona dotylnie względem wargi górnej located backwardly in regard to the upper lip	okolica podnosowa wraz z wargą górną przed przednią granicą pola biometrycznego under the nose area along with the upper lip before the frontal boundary of biometric area	+
warga górna upper lip	warga górna, dolna oraz bródka położone przed przednim ograniczeniem pola biometrycznego upper lip, lower lip and chin located before the frontal boundary of biometric area		+
warga dolna lower lip	doprzednio względem wargi górnej, ale przed przednim ograniczeniem pola biometrycznego frontally in regard the upper lip but before the front boundary of the biometric area	cofnięta względem wargi górnej retreatingin regard to the upper lip	+
bruzda w-b labiogingival sulcus	wygładzona / smoothed out	ładnie zaznaczona bruzda wargowo-bródkowa nicely marked labiogingival sulcus	+
bródka / chin	na linii przedniego ograniczeniem pola biometrycznego on the line of the fontal boundary of the biometric area	bródka cofnięta od przedniej linii, w zakresie pola biometrycznego retreating from the frontal line in the range of the biometric area	+
profil wg Rickettsa profile according to Ricketts	odległość wargi górnej od linii E przed leczeniem – 7,0 mm distance between the upper lip and line E before treatment – 7,0 mm dolnej – 2,5 mm / lower – 2,5 mm	odległość wargi górnej od linii E po leczeniu – 8,0 mm distance between the upper lip and line E after treatment – 8.0 mm dolnej – 5,0 mm / lower – 5.0 mm	+

Uzyskano znaczną poprawę profilu, relacji sagitalnej podstaw oraz relacji warg. Z odpowiedzi udzielonych w ankiecie wynika duże zadowolenie pacjentki po zakończeniu leczenia, uznała ona, iż zabieg miał pozytywny wpływ na jej życie osobiste.

3. Wykaz niektórych wyników uzyskanych w grupach I i II

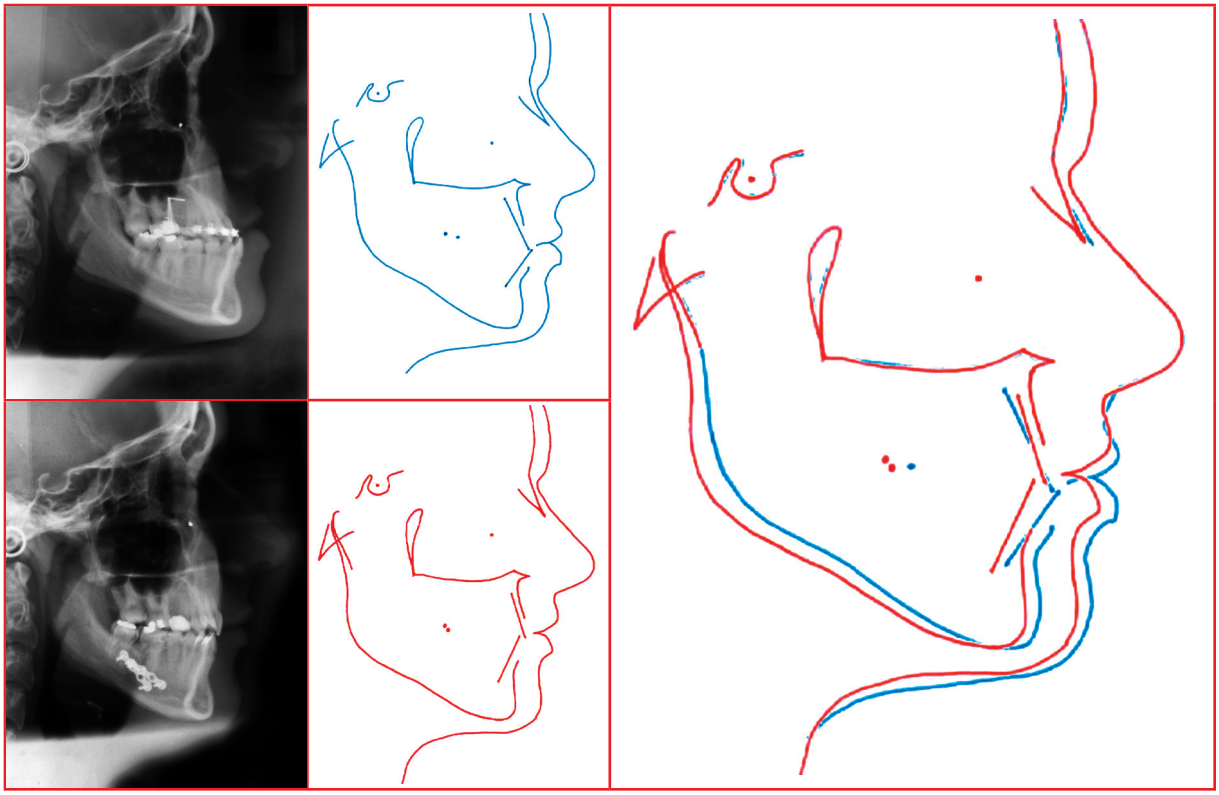
W tabelach 7–9 przedstawiono wyniki relacji sagitalnej, wertykalnej oraz wyniki zmiennej kąta żuchwowego – GntgoAr.

Zmienna dotycząca kąta żuchwy, czyli GntgoAr, wykazała rozkład normalny. Zarówno w metodzie parametrycznej, jak i nieparametrycznej wartości średnie tego kąta nie różniły się istotnie ($p > 0,05$). Wyniki zmiennych „zębowych" – dotyczących kątów i odległości przedstawiono w tabeli 10.

T a b e l a 7. **Porównanie średnich wartości zmiennych relacji sagitalnej w Grupach I i II z analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda przed po zabiegu operacyjnym**

T a b l e 7. **Comparison of average results of the saggital relation, obtained from cephalometric analysis in group I and II, prior and post operation**

Średnia kątów Average angles		SNA	SNB	ANB	SNPg
Grupa I Group I	przed before	80,7	84,9	-4,4	86,0
	po / after	80,1	80,8	-0,7	81,9
Grupa II Group II	przed before	80,6	84,2	-3,6	85,3
	po / after	80,4	80,5	0,4	82,1



Ryc. 2. Zdjęcia RTG wraz z obrysami przed (kolor niebieski) i po (kolor czerwony) zabiegu operacyjnym

Fig. 2. X-rays with profile outlines taken prior (blue color) and post (red color) treatment

T a b e l a 8. **Porównanie średnich wartości zmiennych relacji wertykalnej w Grupach I i II z analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda przed i po zabiegu operacyjnym**

T a b l e 8. **Comparison of average results of the verical relation, obtained from cephalometric analysis in group I and II, prior and post operation**

Średnia kątów Average angles		NL-NSL	ML-NSL	ML-NL	H
Grupa I Group I	przed / before	7,6	34,6	27,0	-2,2
	po / after	7,5	37,0	29,7	2,9
Grupa II Group II	przed / before	8,9	33,4	23,9	0,1
	po / after	8,9	35,1	26,1	5,2

T a b e l a 9. **Porównanie średnich wartości kąta żuchwy w grupach I i II z analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda przed i po zabiegu operacyjnym**

T a b l e 9. **Comparison of average results of mandibular angle obtained from cephalometric analysis in group I and II, prior and post operation**

Średnia / Average		Kąt / GntgoAr angle
Grupa I / Group I	przed / before	130,6
	po / after	128,8
Grupa II / Group II	przed / before	127,9
	po / after	128,1

T a b e l a 10. **Porównanie średnich wartości zmiennych uzyskanych w grupach I i II z analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda przed i po zabiegu operacyjnym**

T a b l e 10. **Comparison of average results of remaining angles and distances obtained from cephalometric analysis in group I and II, prior and post operation**

Średnia Average		Kąt 1+:1- angle	Kąt 1+:NA angle	Kąt 1-:NB angle	Kąt nos-warg n-l angle	Pg:NB (mm) distance	1+:NA (mm) distance	1-:NB (mm) distance
Grupa I Group I	przed / before	142,3	24,9	17,0	117,1	2,3	5,5	2,9
	po / after	139,8	24,8	16,8	117,2	2,1	6,0	2,5
Grupa II Group II	przed / before	135,4	28,3	19,9	117,6	2,3	6,3	3,3
	po / after	132,0	24,9	22,5	112,9	3,4	6,0	3,5

Wyniki zmiennych – indeksu twarzy oraz Wits przedstawiono w tabeli 11.

Na podstawie wyników analizy profilu twarzy wg Rickettsa wykazano, że średnie zbliżenie warg do linii estetycznej E dla Grupy I wyniosło 0,5 mm oraz że średnie zbliżenie warg do linii estetycznej E dla grupy II wyniosło 1,59 mm. Oznacza to, iż lepszy efekt estetyczny po leczeniu uzyskała grupa II. Różnicę tłumaczyć można tym, iż w grupie II ustawienie siekaczy zostało znacznie zmienione, co miało wpływ na położenie warg względem linii estetycznej E.

Tabela 11. **Porównanie średnich wartości zmiennych Indeks i Wits uzyskanych w grupach I i II z analiz cefalometrycznych przeprowadzonych metodą Segnera–Hasunda, przed i po zabiegu operacyjnym**

Table 11. **Comparison of average results of Index and Wits obtained from cephalometric analysis in group I and II, prior and post operation**

Średnia / Average		Indeks / Index	Wits
Grupa I Group I	Przed / Before	72,8	-13,5
	Po / After	75,0	-6,3
Grupa II Group II	Przed / Before	77,5	-9,3
	Po / After	78,6	-1,4

Wyniki przeprowadzonych ankiet

Na pytanie, „czy czujesz się w pełni zadowolony z wyników leczenia?", w grupie I odnotowano 11 odpowiedzi „raczej tak" oraz 1 „nie jestem zadowolony", natomiast w grupie II bardzo zadowolonych było 11 osób.

Na pytanie, „czy wygląd Twój zmienił się po zabiegu operacyjnym?", w grupie I uzyskano 6 odpowiedzi (50%) „tak, znacznie, jestem bardzo zadowolony", 5 (41%) „tak, ale nie jestem w pełni zadowolony", a 1 osoba (8%) była niezadowolona z efektu. W grupie II 9 osób (81%) wybrało odpowiedź „tak, znacznie", natomiast 2 (18%) stwierdziły, że ich wygląd po operacji „nie zmienił się znacząco".

Na pytanie, „czy leczenie miało wpływ na Twoje życie osobiste?", w grupie I 6 osób (50%) uznało, że „ich życie uległo poprawie i czują się pewniej", a 6 osób (50%) nie zauważyło znaczących zmian". Natomiast w grupie II 7 osób (63%) uznało, że ich życie uległo poprawie, 6 (36%) nie zauważyło zmian.

Na pytanie, „czy zauważyłeś poprawę w relacjach z otoczeniem?", w grupie I 6 osób (50%) stwierdziło znaczną poprawę, 4 (33%) wybrały odpowiedź – raczej tak", a 2 (16%) nie zauważyły zmian. W grupie II 7 osób (63%) odpowiedziało, że ich relacje poprawiły się znacznie, natomiast 4 (36%) nie zauważyło zmian.

Na pytanie, „czy leczenie miało jakikolwiek wpływ na Twoje życie zawodowe?", w grupie I 6 osób (50%) odpowiedziało, że tak, a 6 (50%) nie odczuło zmian. W grupie II 7 osób (63%) wybrało odpowiedź „tak", a 4 (36%) nie odczuwały zmian.

Na pytanie 6, „czy po leczeniu pojawiły się jakiekolwiek problemy lub dolegliwości?", w grupie I 6 osób (50%) odpowiedziało, że miało świadomość, iż zabieg na dłużej „wyłączy ich z życia", ale że „obrzęki i ból dość szybko ustąpiły", a 1 osoba (9%) była zupełnie niezadowolona z „ogromu cierpień", jakie przeżyła, twierdząc, iż nie była na nie przygotowana. Wszystkie osoby (100%) skarżyły się na obszar w okolicy bródki lub wargi dolnej z obniżonym lub całkowitym brakiem czucia, u jednych obszar ten był bardziej rozległy, u innych mniej. W grupie II 4 osoby (36%) odpowiedziały, że w okresie przygotowawczym czuły się „zmęczone czekaniem na zabieg". 11 osób (100%) skarżyło się na obszar obniżonego czucia (okolica bródki lub/i wargi dolnej).

Na pytanie 7, „czy przed leczeniem miałeś trudności z odgryzaniem pokarmów, żuciem?", w grupie I 11 osób (91%) odpowiedziało, że „tak", a odpowiedź „nie" wybrała 1 osoba (9%). W grupie II 9 osób (81%) odpowiedziało, że tak, a 2 osoby (18%), że nie.

Na pytanie, „czy po leczeniu zmieniło się to znacząco?", w grupie I 2 osoby (%) stwierdziły znaczną poprawę, 8 (66%) wybrało odpowiedź „raczej tak", a 2 osoby (16%) nie odczuły znaczących zmian. W grupie II 11 osób (100%) stwierdziła znaczną poprawę.

Na pytanie, „czy miałeś trudności w oddychaniu przed leczeniem?" i „czy to zmieniło się znacząco po leczeniu?", w grupie I 12 osób (100%) odpowiedziało, że nie. W grupie II wszystkie osoby odpowiedziały, że nie.

Na pytanie 11, „czy przed leczeniem miałeś trudności z mową?", w grupie I 6 osób (50%) odpowiedziało na tak, a 6 (50%), że „raczej nie". W grupie II 7 osób (63%) odpowiedziało, że tak, a 6 (54%) osób, że raczej nie".

Na pytanie 12, „czy to uległo zmianie po leczeniu?", w grupie I 6 osób (50%) odpowiedziało „a"– tak, znaczna poprawa", 6 (50%) – „b" – raczej tak". Grupa II – 7 (63%) „a" – tak, znaczna poprawa", 6 (54%) – „c" – raczej bez zmian".

Na pytanie 13, „co spowodowało że podjąłeś się leczenia?", w grupie I 8 osób (66%) wymieniło siebie, 2 (16%) kogoś z rodziny, a 2 (16%) – stomatologa. W grupie II 8 osób (72%) wymieniło siebie, a 3 (27%) – stomatologa.

Na pytanie 14, „czy, mając obecną wiedzę dotyczącą zabiegu/leczenia, zdecydowałbyś się na to ponownie?", w grupie I 11 osób (91%) odpowiedziało „tak", a 1 osoba (9%) „nie". W grupie II 11 osób (100%) odpowiedziało „tak."

Dyskusja

W większości analiz cefalometrycznych oceniane są wyniki leczenia w porównaniu do ustalonych norm populacyjnych. Metoda analizy cefalometrycznej wg Segnera–Hasunda pozwala na ustalenie indywidualnej normy dla każdego pacjenta w zakresie pomiarów gnatycznych, jak również zębowych [13]. Metoda stwarza warunki dla diagnostyki, jak również dla oceny kierunku i przewidywania efektów leczenia pacjentów z wadami gnatycznymi takimi jak prognacja żuchwy. W tym wydaje się tkwić sens analizy, którą można przyrównać do najważniejszego „kierunkowskazu" w leczeniu i obiektywnego „arbitra" w ocenie wyników leczenia; wybrana metoda powinna ukierunkowywać, jak również pomóc w ocenie wyników działań. Ponadto analiza cefalomertyczna powinna umożliwić „przewidywanie" wyników leczenia, jako że z badań wynika, iż u pacjentów z określonym typem twarzy, kątem żuchwy oraz konfiguracją wertykalną podstaw można spodziewać się lepszych lub gorszych efektów leczenia.

W porównaniu z innymi wadami zgryzu progenia charakteryzuje się większym niż zwykle nasileniem kompensacji wyrostkowo-zębowej, zwłaszcza w regionie

siekaczy, co wykazano w pracy własnej, a potwierdzają liczne doniesienia piśmiennicze [14, 15]. W pracy posłużono się dwiema grupami pacjentów, by wykazać, iż różnice w wynikach osiąganych po zabiegu faktycznie istnieją. Całkowite wyleczenie prognacji żuchwy nie jest w pełni możliwe bez zabiegu operacyjnego. Natomiast konieczność ortodontycznego przygotowywania pacjentów przed zabiegiem nie zawsze jest doceniana. Jednak, jak wykazano w pracy, wyniki grupy II przeważają nad wynikami grupy I. Do takich wniosków prowadzi fakt częstego dochodzenia do spontanicznej kompensacji wady na poziomie zębów i wyrostków u pacjentów z prognacją żuchwy, nawet jeśli nie występują ewidentne dysproporcje w wielkości łuków zębowych [14]. W grupach I oraz II ilość przypadków z nieprawidłowym kątem międzysiecznym przed zabiegiem operacyjnym wynosiła 12 (52%) – po 6 przypadków z każdej grupy; z nieprawidłowym kątem 1+:NA - 15 (65%) – grupa I = 7, grupa II = 8 – i z nieprawidłowym kątem 1-:NB – 16 (69%) – grupa I = 7, grupa II = 9. Niektórzy autorzy twierdzą, iż przygotowanie ortodontyczne umożliwia dzięki dekompensacji zgryzu wykonanie większego ruchu dotylnego żuchwy podczas zabiegu, na co pozwalają „nowe" prawidłowe warunki zgryzowe [15, 16]. Przygotowanie ortodontyczne ma na celu dekompensację wady w celu rozbudowy szczęki, wychylenia przechylonych zębów siecznych dolnych, przechylenia wychylonych zębów siecznych górnych oraz wychylenia dopoliczkowego zębów bocznych dolnych, mimo iż postępowanie takie zawsze doprowadza do przejściowego pogorszenia warunków zgryzowych [14, 15, 16]. Jest to działanie konieczne, jako że umożliwia stworzenie najlepszych warunków dla późniejszego ustawienia żuchwy, a tym samym zapewnienia prawidłowego zwarcia i stabilnych efektów leczenia.

Wyniki uzyskane z analizy telerentgenowskiej przed zabiegiem nie odbiegały od podawanych w piśmiennictwie. Najczęściej wartość kąta SNA (średnia 80,23°) mieściła się w zakresie kąta prawidłowego, choć w 5 przypadkach była to wartość mniejsza, co wskazywałoby na współistniejącą wadę szczęki [17]. Wartości kąta nie uległy zmianom po zabiegu (zmiany, jeśli zachodziły, to w granicy błędu statystycznego, najczęściej niewielka zmiana w wartości tej zmiennej, porównując wartości przed- i pozabiegowe, związana jest z nieznacznymi różnicami w zdjęciach RTG) [15, 16].

Kąt SNB w każdym z przypadków wykazywał odchylenie od indywidualnej normy. Średnia tego kąta wyniosła 84,3° przed i 80,5° po zabiegu, co oznacza średnią redukcję tego kąta o 4°. Znajduje to potwierdzenie w doniesieniach z piśmiennictwa. W obydwu grupach nastąpiła podobna redukcja – w I ze średniej uzyskanej 84,9° przed operacją do średniej 80,8° po operacji, a w II ze średniej przed wynoszącej 84,2° do 80,5°. Potwierdza się natomiast, iż największe zmiany zachodzą w obrębie zmiennej ANB. W badaniach własnych średnia tego kąta wynosiła -4,0° (w grupie I: -4,4°, w II: -3,6°), a po zabiegu średnia ta wynosiła -0,1° (w grupie I: -0,7, w II: 0,4°). W badaniach innych autorów średnie wyglądały podobnie, zmiana z wartości -4,0° przed zabiegiem do wartości 2,5° po zabiegu [16], z -5° do 7,0° [18] oraz z -4,0° do -0,6°.

W doniesieniach piśmienniczych autorzy są zgodni, iż progenia często powikłana jest zgryzem otwartym lub wysoką konfiguracją podstaw w relacji wertykalnej. *Łabiszewska-Jaruzelska* [19] podkreśla, iż przypadki progenii powikłane zgryzem otwartym są nie tylko problemem operacyjnym, ale głównie retencyjnym. Zgryz otwarty może być widoczny bezpośrednio w rysach twarzy oraz w warunkach zgryzowych pacjenta lub może występować w obrębie podstaw szczęk, w formie utajonej, ujawniając się jedynie w wyniku teleanalizy. W badaniach własnych konfigurację otwartą prezentowało 9 (25%) przypadków, 13 (56%) przypadków wykazało neutralną wertykalną relację podstaw, a niskokątową 2 (8%). Należy zwrócić uwagę na fakt, iż w przypadku otwartej konfiguracji podstaw możemy spodziewać się nieco gorszych wyników leczenia. Z badań własnych wynika, iż u wszystkich pacjentów z wysokokątową relacją podstaw przed zabiegiem ta relacja utrzymywała się również po zabiegu, a nieraz nawet nieco nasilała. Taką tendencję zanotowano w obydwu grupach – w grupie I było 5 przypadków, wśród których nie zanotowano poprawy tej relacji, w grupie II – 4 przypadki, też bez większych zmian po zabiegu. Te „mniej" zadowalające wyniki oczywiście związane są z estetyką twarzy; pacjent odnotowuje poprawę w relacji sagitalnej, czyli profilu, jednak nadal posiada cechy tzw. długiej twarzy, a więc wydłużony odcinek szczękowy, co nie pozwala na obiektywną ocenę wyglądu jako na „w pełni zadowalającą" [20]. W ankietach wypełnianych przez pacjentów były to jedne z niewielu cech, na które pacjenci zwrócili uwagę, i dotyczyło to pacjentów obydwu grup. Profesorowie Ayhan Enacar oraz Tulin Taner [21] w przypadkach, gdy dysproporcji podstaw w wymiarze sagitalnym towarzyszy dysproporcja w wymiarze wertykalnym w postaci wydłużonego odcinka szczękowego, proponują wykonanie zabiegu dwuszczękowego z wykonaniem intruzji szczęki i autorotacji żuchwy wraz z jej cofnięciem. Wydaje się, że ważna jest diagnoza wynikająca z analizy cefalometrycznej i odpowiedź na pytanie, która z podstaw jest odpowiedzialna za nieprawidłową konfigurację. Z badań wynika, iż najczęściej problem tkwi w relacji ML-NSL, zatem odpowiedzialna za to częściej jest żuchwa. Jednak zawsze pociąga to za sobą nieprawidłowości w relacji ML-NL. Ważnym aspektem analizy Segnera–Hasunda jest również, oprócz uzyskania indywidualnych norm pacjenta w sagitalnej i wertykalnej relacji podstaw, automatyczna klasyfikacja typu twarzy pacjenta. Jest to ważne w rozważaniach prognostycznych. Z badań oraz piśmiennictwa wynika, iż nieco lepsze wyniki estetyczne osiągają pacjenci z ortognatycznym i prognatycznym typem twarzy [22]. W pracy własnej zanotowano najwięcej ortognatycznych przypadków – 13 (56%), retrognatycznych – 8 (34%) oraz prognatycznych – 3 (13%). *Lewandowski* [23] w 93% przypadków zanotował podaje natomiast następujące dane: obniżoną wartość kąta twarzowego F (z analizy Schwarza). Natomiast kąt inkli-

nacji – J miał wartość wyższą w 51% przypadków, niższą w 12%, a w 23% przypadków był w normie.

W piśmiennictwie przedstawiane są różne wielkości kąta żuchwy u pacjentów z progenią. W badaniach własnych wartość kąta żuchwy w zakresie normy (podawana norma wynosi 115,0–129,0°) wykazano w 7 przypadkach (30%), natomiast powiększenie kąta żuchwy wykazano w 14 przypadkach (60%). Duży kąt żuchwy, poprzez skierowanie trzonu żuchwy w dół (posteriorotacja żuchwy), może wpływać na występowanie dysproporcji w wymiarze wertykalnym (długa twarz). Potwierdzają to wyniki własne, gdyż wszystkie przypadki z wysoką konfiguracją wertykalną podstaw wykazywały powiększone wartości kąta żuchwy. Dlatego uważa się, iż duże wartości kąta GnTgoAr ujawnione dzięki analizie teleRTG przed zabiegiem mogą mieć wpływ na relację wertykalną podstaw, a co za tym idzie, stwarzać możliwość przewidywania nieco gorszych wyników, w sensie estetycznym, niż były oczekiwane.

Wielu autorów wskazuje na fakt, iż progenię należy traktować kompleksowo, by optymalnie poprawić funkcję całego układu stomatognatycznego poprzez najefektywniejsze połączenie metod ortodontycznych z chirurgicznymi. Przy porównywaniu wyników leczenia pomiędzy grupami, w przedstawionej pracy ujawniało się to w ustawieniach siekaczy, relacji tkanek miękkich oraz wskaźniku Wits. Nieprawidłowy kąt międzysieczny (1+:1-) w grupie I przed zabiegiem zanotowano w 6 przypadkach. Po zabiegu odnotowano zmiany niskiego stopnia w wartościach tego kąta w każdym z tych przypadków. Podczas zabiegu operacyjnego chirurg dopasowuje żuchwę na tyle, by uzyskać zaguzkowanie zębów łuku górnego i dolnego. Jednak jest to możliwe tylko do granic wyznaczanych przez płaszczyzny zgryzowe. Im lepiej były one przygotowane ortodontycznie przed zabiegiem, tym lepszy efekt osiągnięto po zabiegu, zarówno w funkcji, jak i w estetyce [15, 16, 18]. I tak w grupie II odnotowano 6 przypadków z nieprawidłowym kątem międzysiecznym przed zabiegiem, a po zabiegu prawidłowy kąt (redukcję do granic „normy") zanotowano w 5 przypadkach. W pracy *Dwyera* [18] po całkowitym zakończeniu leczenia kompleksowego redukcja kąta 1+:1- wyniosła 9°, z 152° do 141°. Podobne wyniki podaje *Dogan* [15], który uzyskał redukcję kąta średnio o 4°. W badaniach własnych w grupie I redukcja wyniosła 2,4°. W grupie II średnia redukcja wartości kąta 1+:1- wyniosła 3,4°.

W przypadku kąta 1+:NA wyniki kształtowały się podobnie. W przypadku odległości brzegu siecznego od linii NA <1+:NA (mm)> to również grupie II uzyskano nieco lepsze wyniki, a zmiany w obrębie zmiennej 1-:NB kształtowały się podobnie. Ustawienie siekaczy ma podstawowe znaczenie dla uzyskania pomyślnych efektów leczenia i stabilizację zgryzu.

W niniejszym opracowaniu posłużono się normami populacyjnymi w zakresie omawianych tu zmiennych „zębowych", głównie by wykazać na ile dana nieprawidłowość była nasilona na początku, jeszcze przed leczeniem, a na ile uległa zmianie po leczeniu, jak również by ułatwić porównywanie wszystkich przypadków oraz wykazać ewentualne różnice. Niemniej faktem jest, iż kąty ustawienia siekaczy są w bezpośredniej zależności w stosunku do kąta ANB, typu twarzy oraz relacji wertykalnej, głównie przez nachylenie żuchwy (Segner, Hasund, Norderval), i powinny być tak rozpatrywane. Autorka niniejszej pracy uważa, iż nie należy bezwzględnie dążyć do tych ustalonych sztywnych wartości przy rozpatrywaniu każdego przypadku. Te ustalone „normy" powinny tylko sugerować pewne aspekty podczas leczenia, jednak to warunki okluzyjne, wygląd estetyczny twarzy oraz lekarza i pacjenta ocena jest decydująca. Dlatego należy podkreślić wartość analizy cefalometrycznej jako wspaniałego narzędzia pozwalającego na planowanie oraz obiektywną ocenę wyników leczenia.

Według analizy *Segnera* i *Hasunda* [24] kąt tkanek miękkich Holdawaya jest kluczowym w rozpatrywaniu estetyki twarzy i dlatego wszystkie odchylenia w kierunku zbyt dużej lub zbyt małej jego wartości są niepożądane, jako że powodują nieestetyczny wygląd twarzy. Kąt ten jest ściśle powiązany z sagitalna relacją podstaw, guzowatością bródkową, grubością tkanek miękkich – bródki oraz wargi górnej, oraz z ustawieniem siekaczy. Operacyjne leczenie prognacji żuchwy ma wpływ głównie na sagitalną relację podstaw, czyli na zmiany w obrębie kąta ANB, a tym samym wyraźnie wpływa na zmiany w obrębie kąta H oraz estetykę twarzy. W przypadkach nadmiernej guzowatości bródki wykonywana jest plastyka bródki, tym bardziej doprowadzając do pozytywnych zmian w wartości kąta H. Natomiast na zmiany w ustawieniu siekaczy górnych ma wpływ leczenie ortodontyczne, co może tłumaczyć lepsze efekty osiągnięte przez uczestników grupy II. Nie można mieć wpływu na grubość tkanek miękkich, lecz warto zauważyć, iż najczęściej natura działa tak, by kompensować niepomyślną relację sagitalną podstaw właśnie poprzez tkanki miękkie. Podkreślenia wymaga fakt, że indywidualną normę w odniesieniu do kąta tkanek miękkich można obliczyć dla każdego pacjenta, co wydaje się być najbardziej zasadne, mimo iż analiza określa też normę populacyjną w zakresie 9,0 ± 3. Kąt Holdawaya (H) jest bardzo cennym „drogowskazem", a mając możliwość zmian w obrębie struktur i relacji mających wpływ na kąt H można doprowadzić do jak najbardziej optymalnych wyników w estetyce profilu pacjenta. Już nieco innego zdania jest *Hasund*, gdy chodzi o kąt nosowo-wargowy [5]. Rzeczywiście – tu największy wpływ ma sama budowa nosa oraz warg, dlatego odniesienie stanowi norma populacyjna wynosząca 110 ± 10. W grupie I po zabiegu poprawę wartości kąta H zanotowano w 6 przypadkach, w tym w 4 wynik mieścił się w zakresie „normy". W 2 następnych osiągnięto poprawę wyników. Natomiast w grupie II poprawę zanotowano w 9 przypadkach, w tym w 4 do zakresu „normy". W przypadku zmiennej – Indeks (pozwala ocenić proporcje środkowego i dolnego odcinka twarzy) – należy zwrócić uwagę na jego znaczenie. Jak podaje piśmiennictwo oraz jak wynika z badań własnych, progenia często jest powikłana zgryzem otwartym, wysoką konfiguracją podstaw

w relacji wertykalnej, a wynika to głównie z nachylenia żuchwy [6, 14, 18, 20]. Przy zachowanych wzajemnych proporcjach środkowego i dolnego piętra twarzy, *Hasund* podaje, iż wartość indeksu wynosi 80 ± 7. Zatem odchylenia od normy w zakresie tego wskaźnika dodatkowo informują o współtowarzyszącym zaburzeniu w relacji wertykalnej. W przypadkach 1, 4, 7, 8 i 12 z grupy I oraz 6, 9, 10 i 11 z grupy II wynik wskaźnika był niższy lub równy 71, co jest tego potwierdzeniem. Z obserwacji indywidualnych wyników winika, iż w grupie II zanotowano więcej przypadków z osiągniętym prawidłowym zakresem wskaźnika Wits po zabiegu (w 4 przypadkach – całkowita poprawa aż do osiągnięcia „normy"), a w grupie I korzystnych zmian zanotowano mniej i mimo iż poprawę osiągnięto w każdej z grup (co dowodzi o wysokiej skuteczności zabiegu operacyjnego w leczeniu prognacji żuchwy), to jednak różnice w wynikach pomiędzy grupami są istotne ($p < 0,05$). Pomiar Wits jest przez twórców wskaźnika określany jako rzut punktów A i B na płaszczyznę FOL. Płaszczyzna ta jest płaszczyzną zgryzową, przechodzącą przez największą ilość guzków zębów przedtrzonowych i trzonowych (zęby sieczne nie są brane pod uwagę) [3], zatem można domniemywać, iż to bardziej wyrównana płaszczyzna zgryzu oraz lepsze zaguzkowanie zwiększają potencjał i zakres dla cofnięcia żuchwy, co być może jest powodem tego, że w większej liczbie przypadków grupy II uzyskano lepsze wyniki. Jest to zgodne z doniesieniami z piśmiennictwa [15, 18], gdzie wielokrotnie wskazywano, iż to właśnie dzięki odpowiedniemu przygotowaniu ortodontycznemu możliwe jest uzyskanie większego zakresu dla cofnięcia żuchwy podczas zabiegu operacyjnego i choć grupa pacjentów przedstawiona w pracy nie jest na tyle liczna, by wykazać to jednoznacznie, niemniej na tyle silnie wykazane zostały różnice w tym parametrze, że należy taką ewentualność brać pod uwagę.

Sfera psychologiczna pacjentów z progenią stanowi ważny aspekt wielu badań. Od najwcześniejszych czasów ludzie dbali o to by „ładnie" wyglądać, by się podobać innym i sobie. Wśród badanych tu osób z progenią nie znalazł się żaden pacjent „zadowolony" ze swojego wyglądu przed zabiegiem. *Lewandowski* [23] podaje, że po operacji aż 90% badanych pacjentów deklarowało zadowolenie z efektów leczenia, i podwyższenie poczucia własnej wartości. *Wolford* [25] zwraca uwagę, iż oddalanie w czasie operacji może mieć znaczny negatywny wpływ na psychologiczną postawę pacjenta. W pracy własnej nie odnotowano różnic pomiędzy sposobem odpowiadania na pytania zadane w ankiecie pomiędzy grupami, dlatego że w grupie I i w II liczba pacjentów „zadowolonych" z leczenia była porównywalna. W 2 przypadkach z grupy I pacjenci byli zadowoleni z wyników zabiegu, lecz nieco mniej z relacji w obrębie samych zębów i sugerowali chęć podjęcia leczenia ortodontycznego. Wynika stąd, iż leczenie ortodontyczne w okresie przygotowawczym przed zabiegiem nie powinno stanowić większej bariery dla pacjentów przy odpowiedniej motywacji ze strony zespołu prowadzącego leczenie. W ankietach pacjenci wskazywali również na problemy natury czynnościowej, takie jak trudności w odgryzaniu i żuciu pokarmów oraz w wymawianiu niektórych głosek. Takie potwierdzenia znajdują się również w piśmiennictwie, np. *Kryst* [26] wskazał, że 46,9% pacjentów leczonych z powodu progenii uznało, iż warunki pobierania i żucia pokarmów poprawiły się po zabiegu, a 34,4%, że warunki mowy uległy poprawie. W pracy własnej prawie wszyscy pacjenci zgłaszający trudności w funkcji żucia i mowy przed zabiegiem zgłosili poprawę tych funkcji po zabiegu. Inny pogląd wyraża *Lewandowski* [23], który w swojej pracy wykazał, że poprawę w efektywności żucia uzyskano w 11,4% badanych przypadków, a pogorszenie u 19%. Test „efektywności" żucia w pracy *Lewandowskiego*, przeprowadzony metodą Gelmana, w niniejszej pracy nie był wykonywany, a własne wnioski oparte zostały na subiektywnej opinii pacjentów.

We wszystkich przypadkach odnotowano powikłania po zabiegu w postaci obniżenia lub zniesienia czucia w skórze bródki i wargi dolnej. Czas utrzymywania się zaburzenia był różny, tak jak i rozmiar obszaru niedoczulicy. Wszyscy pacjenci zgłaszali, iż obszar ten ulegał zawężeniu w miarę upływu czasu od zabiegu, w 3 przypadkach zaburzenie utrzymywało się przez okres 2 lat i dłużej po zabiegu. Podobne dane wykazali *Kryst* oraz Łangowska-Adamczyk [26]. Przyczyną może być sama metoda wykonywania zabiegu, gdyż w metodzie Obwegessera–Dal Ponta najczęściej, dochodzi do takich powikłań. Sytuacja uważana jest za przejściową, jednak może być trwałym (nieodwracalnym) powikłaniem, a za takie uważa się brak poprawy utrzymujący się powyżej 3 lat od zabiegu.

Analiza profilu wg Rickettsa wykazała, że lepsze wyniki uzyskano w grupie II. Średnie zbliżenie warg do „idealnego położenia warg względem linii E" po zakończeniu leczenia wyniosło 1,59 mm, a w grupie I, nieleczonej ortodontycznie, tylko 0,50 mm. Wydaje się, że to prawidłowa pozycja siekaczy w grupie II osiągnięta przez leczenie ortodontyczne jest odpowiedzialna za uzyskanie lepszych wyników. W przedstawianym materiale osiągnięto zadowalające zmiany w rysach twarzy w większości przypadków, ale należy podkreślić, iż przypadki ocenione w analizie cefalometrycznej przez ortodontę jako mało zadowalające zostały przez samych pacjentów uznane za zadowalające.

Reasumując, autorka niniejszej publikacji pragnie podkreślić, iż progenia jest wadą gnatyczną, która w dużym stopniu wpływa na wszystkie sfery życia pacjenta. Negatywny wpływ wady na samoocenę ze strony pacjentów jest tak duży, iż nawet niewielka zmiana wyglądu, uzyskana w wyniku przeprowadzonego zabiegu operacyjnego, jest uznawana przez chorych jako „zadowalająca". Natomiast analiza cefalometryczna telerentgenogramów wykazała, że efekty leczenia nie zawsze są zgodne z ich bardzo pozytywnym odbiorem ze strony pacjentów. Wraz z postępem metod badawczych możliwości dotyczące diagnostyki, prognozowania i oceny wyników są bardzo szerokie. Jest oczywiste, że nic nie zastąpi dokładnego klinicznego ba-

dania pacjenta, lecz możliwości wynikające z analiz cefalometrycznych są duże, a wciąż mało doceniane. Analiza cefalomertyczna telerentgenogramu stwarza możliwość uzyskania diagnozy, prognozy i oceny. Taką rzetelną analizą jest metoda Segnera–Hasunda, która pozwala rozpatrzyć każdy przypadek jako jednostkę indywidualną, podlegającą pod własne, ustalone w analizie normy. Prognacja żuchwy jest wadą, którą obecnie można leczyć i osiągać wysoki poziom wyników – należy jednak korzystać z wszystkich dostępnych dziedzin medycyny, a zatem stosować leczenie kompleksowe. Jak wykazano – poprzez kompleksowe działanie ortodontyczno-chirurgiczne można osiągnąć znacznie lepsze wyniki w leczeniu prognacji żuchwy, które gwarantują zadowolenie nie tylko ze strony pacjentów, ale również i lekarzy uczestniczących w zespołowym leczeniu.

Wnioski

1. U pacjentów leczonych ortodontycznie przed zabiegiem wykazano lepsze wyniki leczenia niż u pacjentów leczonych tylko chirurgicznie.
2. Leczenie prognacji żuchwy, zarówno tylko operacyjne, jak kompleksowe – ortodontyczno-chirurgiczne ma pozytywny wpływ na poprawę samooceny pacjentów z progenią.
3. Zachodzące zmiany w zmiennych cefalometrycznych nie zawsze były zgodne z pozytywnym samopoczuciem pacjentów po zabiegu operacyjnym.
4. Analiza cefalometryczna Segnera-Hasunda, poprzez indywidualne rozpatrywanie każdego przypadku, może stanowić miarodajne narzędzie w diagnozowaniu, planowaniu, prognozowaniu wyników oraz ich ocenie u pacjentów z prognacją żuchwy.
5. W wyniku zabiegu operacyjnego progenii uzyskano poprawę w relacji sagitalnej podstaw szczęk w każdym z przypadków, natomiast nie zawsze osiągnięto poprawę w zakresie wszystkich pozostałych zmiennych.

Piśmiennictwo

1. *Malinowski A.*: Analiza antropologiczno-morfologiczna czaszki z objawami akromegalii. Czas. Stomatol. 1997, 24, 10, 1189–1194.
2. *Hubert E., Midro A.*: Badania genetyczne w wybranych zespołach z prognatyzmem żuchwy. Czas. Stomatol. 1997, 12, 823–827.
3. *Karłowska I.*: Zarys współczesnej ortodoncji. PZWL, Warszawa 2001.
4. *Czortkower S.*: O dziedziczności progenii. Pol. Stom. 1934, 12, 8,9, 207–216.
5. *Hasund A.*: Ein praktisches Hilfsmittel bei oder kephalometrischen Analyse Kieferorthop. Mitteil, 1993, 7, 49–61.
6. *Battagel J.M., Orth M.*: Zastosowanie analizy tensorowej w badaniach etiologii wad zgryzu klasy III. Mag. Stom. 1995, 3, 32–45.
7. *Alley T.R.*: Physiognomy and social perception. Social and applied aspects of perceiving faces. J. Maxillofac. Surg. 1988, 36, 167–172.
8. *Athanasiou A.E.*: Morphologic and functional implications of the surgical-orthodontic management of mandibular prognathism: a comprehensive view. Am. J. Orthod. 1993, 5, 103, 439–447.
9. *Dal-Pont G.*: Retromolar osteotomy for the correction of prognathism. J. Oral Surg. 1961, 25, 48–56.
10. *Ćwioro F., Kaczorowski T.*: Operacyjne leczenie zniekształceń żuchwy według metody Obwegessera–Dal Ponta w polskich ośrodkach chirurgicznych. Czas. Stomatol. 1984, 37, 12.
11. *Dübel H.*: Psychologische Aspekte bei Patienten mit operatirer Progeniebehandlung. Deutsche Zahn Mund Kieferortheilkd. 1982, 70, 715–721.
12. *Edgerton M.T.*: Surgical – psychiatric study of patients seeking plastic (cosmetic) surgery. Plast. Reconstr. Surg. 1960, 13, 136–114.
13. *Gajda Z.*: Dziedziczenie progenii u Habsburgów i Jagiellonów. Czas. Stom. 1970, 23, 3, 569–577.
14. *Charazińska Z.*: Odległe wyniki zespołowego leczenia pacjentów dorosłych z morfologicznymi wadami narządu żucia. Mag. Stom. 1991, 1 (4), 20–25.
15. *Dogan S.*: Skeletal and dental changes after orthognathic surgical treatment of mandibular prognathism. J. Nihon Univ. Sch. Dent. 1997, 39, 1, 25–30.
16. *Hong R.K.*: Ligual orthodontics combined with orthognathic surgery in skeletal Class III patient. J. Clin. Oncol. 2000, XXXIV, 7, 403–408.
17. *Barańczak Z.*: Przydatność cefalometrycznej analizy wg Maj, Luzi i Lucchese w rozpoznawaniu I planowaniu leczenia progenii. Czas. Stomatol. 1985, 38, 5.
18. *Dwyer P.W.*: Orthodontic and orthognathic surgical correction of a severe Class III malocclusion. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 1998, 113, 2.
19. *Łabiszewska-Jaruzelska F.*: Ortopedia szczękowa. PZWL, Warszawa 1995.
20. *Ataolu H.*: Bimaxillary orthognathic surgery in a patient with long face: a case report. Int. J. Adult Orthodon. Surg. 1999, 14 (4) 304 –309.
21. *Enacar A.*: Effects of single- or double-jaw surgery on vertical dimension in skeletal class III patients. Int. J. Adult Orthod. Orthognath. Surg. 2001, 16, 1.
22. *Lew K.*: Ranking of facial profiles. J. Esthet. Dent. 1992, 4, 128–131.
23. *Lewandowski L.*: Badanie morfologiczne, czynnościowe i psychologiczne chorych z progenią leczonych chirurgicznie. Pozn. Rocz. Med. 1985, 9.
24. *Segner D., Hasund A.*: Indywidualna kefalometria. Med. Tour Press International Wydawnictwo Medyczne, Warszawa 1996.
25. *Wolford L.M.*: Considerations for orthognathic surgery during growth – Part I Mandibular deformities. Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop. 2001, 2, 95–101.
26. *Kryst L.*: Własna ocena wyników chirurgicznego leczenia progenii – materiał I Kliniki Chirurgii Szczękowo-Twarzowej IS AM w Warszawie. Nowa Stom. 2000, 3, 13, 29–32.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 94–105

IWONA KAMIŃSKA

EFEKTY ORTODONTYCZNE ROZSUWANIA SZWU PODNIEBIENNEGO*

ORTHODONTIC EFFECTS OF PALATAL SUTURE EXPANSION*

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Introduction: The aim of the work was the determination of the possibility of the palatal suture expansion with an orthodontic method depending on the age of patients, and the assessment of orthodontic treatment results.

Material and methods: The examination composed 40 individuals (24 female and 16 male) at the age of 10 and 6 months to 30 years and 1 month. Two groups were formed with regard to age.

Results: The palatal suture expansion was obtained in 18 individuals (that is 100% of the examined) of the first group at the ages of 10 years and 6 months to 15 years and 5 months and in 12 individuals at the ages of 16 years and 4 months to 30 years and 1 month in the second group, which amounted to 54%. In 10 persons there was no palatal suture expansion.

Conclusions: The palatal suture expansion influenced in a statistically significant way an increase in the width of the palate, anterior and posterior width of the upper dental arch and a decrease in the index of the palatal height. The palatal suture expansion had no statistically significant influence on lowering the height of the palate and on the decrease in overbite, or changes in overjet. The age had no statistically significant influence on orthodontic changes. However, the age had a statistically significant influence on orthodontic changes assessed on the basis of the width of diastema.

K e y w o r d s: palatal suture expansion – increase of palate width – the patients age.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było określenie możliwości rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną w zależności od wieku leczonych oraz ocena efektów ortodontycznych leczenia.

Materiał i metody: Badaniem objęto 40 pacjentów: 24 płci żeńskiej i 16 płci męskiej w wieku od 10 lat i 6 miesięcy do 30 lat i 1 miesiąca. W zależności od wieku utworzono dwie grupy.

Wyniki: Rozsunięcie szwu podniebiennego wystąpiło u 18 osób, czyli u 100% badanych grupy I, w grupie II natomiast u 54%, tzn. u 12 osób w wieku 16 lat i 4 miesięcy do 30 lat i 1 miesiąca. U pozostałych 10 osób nie wystąpiło rozsunięcie szwu podniebiennego.

Wnioski: Rozsunięcie szwu podniebiennego w sposób istotny statystycznie wpływało na przyrosty szerokości podniebienia, przyrosty przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego oraz na zmniejszenie indeksu wysokości podniebienia. Nie zaobserwowano natomiast istotnego statystycznie wpływu rozsunięcia szwu podniebiennego na obniżenie wysokości podniebienia i zmniejszenie nagryzu pionowego oraz zmiany nagryzu poziomego. Nie zaobserwowano też istotnego statystycznie wpływu wieku na zmiany ortodontyczne: szerokość podniebienia, przednią i tylną szerokość górnego łuku zębowego, indeks wysokości podniebienia, wysokość podniebienia, nagryz pionowy i poziomy. Natomiast zaobserwowano istotny statystycznie wpływ wieku na zmiany ortopedyczne oceniane na podstawie szerokości diastemy.

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 99 stron, 92 ryciny, 34 tebele, 95 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Maria Syryńska* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 99 pages, 92 figures, 34 tables, 95 references.

H a s ł a: rozsuwanie szwu podniebiennego – przyrost szerokości podniebienia – wiek pacjentów.

Wstęp

Rozsuwanie szwu podniebiennego jest metodą stosowaną w leczeniu nasilonych zwężeń szczęki, której zadaniem jest powiększenie podstawy szczęki poprzez wytworzenie nowej kości. Zwężenia szczęki charakteryzują się zgryzem krzyżowym częściowym bocznym obustronnym i wysokim gotyckim podniebieniem. Następstwem zwężenia szczęki jest zmniejszenie miejsca dla zębów i w konsekwencji powstanie stłoczenia. Rozsuwanie szwu podniebiennego jest skuteczną metodą leczenia nasilonych zwężeń szczęki, a szew podniebienny ma kluczowe znaczenie w tej terapii. To jego rozsunięcie daje początek zmianom zarówno miejscowym, jak i ogólnoustrojowym, to również stan jego skostnienia decyduje o wyborze metody leczenia, czy będzie to wolna rozbudowa szczęki czy szybka rozbudowa szczęki, czy też szybka rozbudowa szczęki wspomagana chirurgicznie.

Współczesna ortodoncja nie określa jednoznacznie górnej granicy wieku, w którym można jeszcze skutecznie rozsuwać szew podniebienny metodą ortodontyczną. Wprawdzie wielu autorów zajmujących się tym problemem jak: *Wertz* [1], *Haas* [2], *Bishara* i *Stale* [3], *Karłowska* [4], Hasund, *Proffit* i *Fields* [5] proponuje ograniczenie intensywnej rozbudowy szczęki metodą ortodontyczną do 15.–18. r.ż., jednak *Timms* [6] uważa, że można podejmować próbę rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną u pacjentów w wieku 20, a nawet 25 lat.

Z różnorodnością technik stosowanych w rozsuwaniu szwu podniebiennego wiąże się rozmaitość aparatów przeznaczonych do tego celu, spośród których wymienić można: aparaty płytowe z centralnie zlokalizowaną śrubą, aparaty stałe grubołukowe W-Feder, Bi-Helix, Quad-Helix – aparaty stałe grubołukowe ze śrubą Hyrax wg Hassa lub Biedermana. Zasada działania wymienionych aparatów jest taka sama. Polega na poprzecznym przyłożeniu siły, która poprzez zęby przenoszona jest na wyrostki podniebienne szczęki i szew podniebienny, co powoduje jego rozsunięcie. Szew podniebienny rozsuwa się od części przedniej ku tyłowi, przy czym otwarciu ulega również jego część nosowa [7, 8]. U osób młodych rozsunięcie szwu podniebiennego następuje w 1.–2. dniu leczenia, u starszych natomiast po 3–4 dniach. Po tygodniu intensywnej rozbudowy szczęki łuk zębowy poszerzony jest średnio o 2–3 mm, w tym czasie szew powinien być otwarty o połowę tej wartości. Przy wzrastającym rozszerzeniu łuku zębowego mierzonego w obszarze okluzji nie dochodzi do utrzymania takiego stosunku ze względu na wzrastające wychylenie wyrostków zębowych [6].

Do zmian ortodontycznych, będących następstwem rozsunięcia szwu podniebiennego, należą przyrosty szerokości miedzyłukowych, oceniane na podstawie przyrostów szerokości podniebienia oraz przyrostów przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego. Przyrostom szerokości międzyłukowych w szczęce towarzyszy przyrost długości górnego łuku zębowego, który przedstawia się wg *Adkinsa i wsp.* [9] jak 1:0,7, co znaczy, że na 1 mm poszerzenia poprzecznego górnego łuku zębowego przypada 0,7 mm przyrostu długości. Ma to szczególne znaczenie w przypadku stłoczeń zębów, gdy rozważane są ekstrakcje. Zgodnie z opartymi na badaniach opiniami *Derichsweilera* (który cytuje Kresnera, Schredera i Benselera) [10], *Kowalczyka* [11] oraz *McNamary* i *Brudona* [12] po rozsunięciu szwu podniebiennego dochodzi do obniżenia wysokości podniebienia.

Inne zdanie na temat zmian wysokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego przedstawił *Kowalczyk* [11] w oparciu o badania Mela, który uważa, że szew podniebienny rozsuwa się tylko w 3/4 swojej przedniej długości i tym samym podniebienie nie może ulec obniżeniu. Jeszcze inne spostrzeżenie na temat zmian wysokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego przedstawili *Ladner* i *Zane* [13] oraz *Hendelman i wsp.* [14], którzy zaobserwowali zwiększenie wysokości podniebienia. *Ladner* i *Zane* przypuszczają, że uzyskane przez nich wyniki są wypadkową nieznacznego obniżenia wysokości podniebienia i znacznej ekstruzji trzonowców w przebiegu intensywnej rozbudowy szczęki [13].

Efektem rozsunięcia szwu podniebiennego jest rozdzielenie obu kości szczęki, których ruch porównywalny jest do rozkładania wachlarza. Lokalizacja punktu obrotu uzależniona jest od wieku pacjenta. U dzieci punkt ten położony jest wysoko w obszarze szwu czołowo-nosowego, u młodych dorosłych ulega przemieszczeniu w kierunku ogonowym, dochodzi nawet do przeciwnego, ukierunkowanego przyśrodkowo ruchu kości położonych powyżej punktu rotacji [6]. W wyniku rozsunięcia szwu podniebiennego największemu przesunięciu ulega szczęka w jej części położonej najbardziej z przodu i z dołu. Bardzo wyraźnie zmiany te potwierdzają zdjęcia radiologiczne przednio-tylne i zgryzowe podniebienia [7]. W wyniku rozsunięcia szwu podniebiennego rozbudowie szczęki w wymiarze poprzecznym towarzyszą wprawdzie mniej spektakularne, ale mające miejsce przemieszczenia szczęki w wymiarze przednio-tylnym i pionowym [7]. W przebiegu rozsunięcia szwu podniebiennego następstwem ruchu szczęki w płaszczyźnie przednio-tylnej i pionowej jest rotacja żuchwy, która ulega przemieszczeniu do dołu i do tyłu [5, 6, 7, 15].

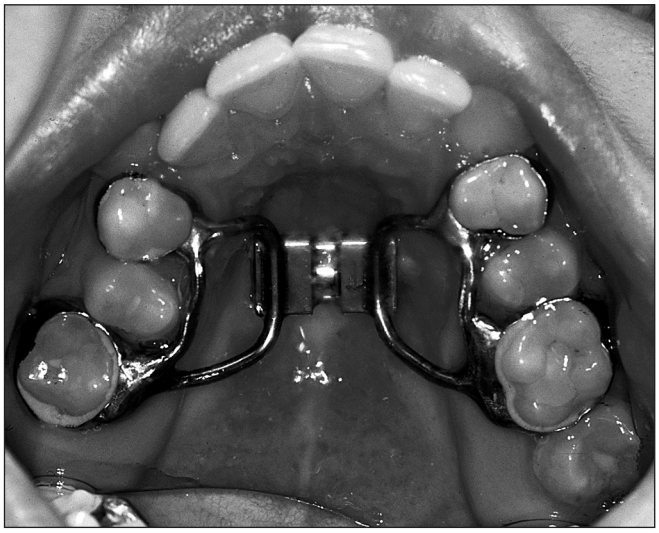
W niniejszej pracy prześledzono możliwości leczenia nasilonych zwężeń szczęki metodą ortodontyczną rozsunięcia szwu podniebiennego.

Celem pracy było: 1) określenie możliwości rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną w zależności od wieku leczonego, 2) określenie zmian ortodontycznych uzyskanych w wyniku rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną w różnych grupach wiekowych.

Materiał i metoda

Badaniem objętych było 40 pacjentów (24 płci żeńskiej i 16 płci męskiej) w wieku od 10 lat i 6 miesięcy do 30 lat i 1 miesiąca. U wszystkich, na podstawie analizy modeli diagnostycznych, rozpoznano zwężenie szczęki. Badanych w zależności od wieku podzielono na dwie grupy. Grupę I stanowiło 18 pacjentów (12 płci żeńskiej i 6 płci męskiej) w wieku 10 lat i 6 miesięcy do 15 lat i 5 miesięcy. Grupę II stanowiło 22 pacjentów (12 płci żeńskiej i 10 płci męskiej) w wieku od 16 lat i 4 miesięcy do 30 lat i 1 miesiąca. Taki podział na grupy uwarunkowany był różnymi opiniami na temat górnej granicy wieku, do której można rozsuwać szew podniebienny metodą ortodontyczną.

Wśród badanych grupy I górna granica wieku wynosiła 15 lat i 5 miesięcy i została utworzona na podstawie średnich najczęściej powtarzających się propozycji rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną. Grupę II stanowili badani, którzy zgłosili się do leczenia powyżej 16. r.ż. i nie wyrazili zgody na rozsunięcie szwu podniebiennego ze wspomaganiem chirurgicznym (tab. 1).



Ryc. 1. Aparat Biedermana ze śrubą Hyrax umocowany na pierścieniach ortodontycznych
Fig. 1. Biederman appliance with Hyrax screw fixed on orthodontic rings

Ryc. 2. Obraz diastemy powstałej w wyniku rozsunięcia szwu podniebiennego
Fig. 2. The picture of diastema which occurred as a result of the palatal suture expansion

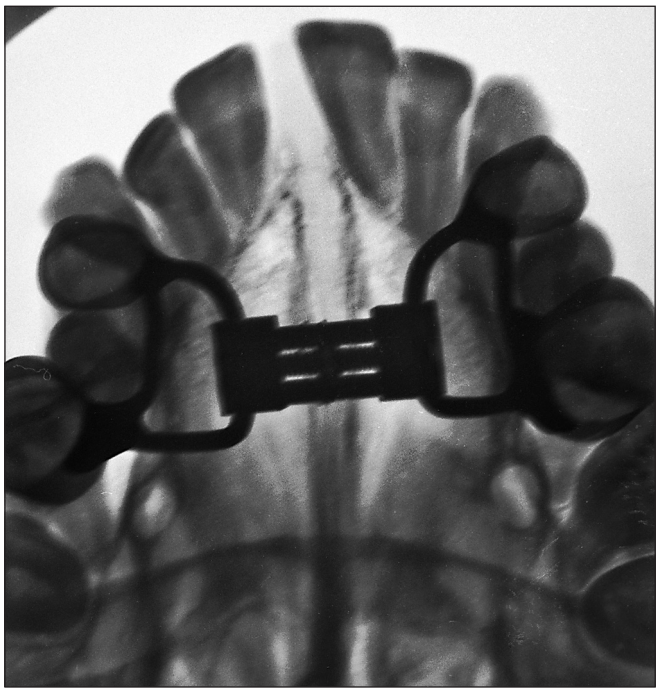
Plan leczenia zakładał powiększenie podstawy szczęki poprzez rozsunięcie szwu podniebiennego metodą ortodontyczną intensywnej rozbudowy szczęki (bez wspomagania chirurgicznego). Wszyscy pacjenci byli leczeni aparatem wg Biedermana ze śrubą Hyrax. Aparat umocowany był na zębach za pomocą pierścieni ortodontycznych osadzonych na cemencie glasjonomerowym (ryc. 1.).

Aktywacja aparatu polegała na rozkręcaniu śruby 2 razy dziennie. Wizyty kontrolne odbywały się raz w tygodniu. Rozsunięcie szwu podniebiennego określano na podstawie badania klinicznego obecności diastemy oraz na podstawie zdjęcia radiologicznego zgryzowego podniebienia (ryc. 2 i 3).

Aktywne leczenie kontynuowano do momentu uzyskania pożądanego poszerzenia. Za pożądane poszerzenie uważano takie, przy którym wyleczono zgryz krzyżowy i uzyskano nieznaczną hyperkorektę. Następnie blokowano śrubę drutem w celu zabezpieczenia jej przed skręceniem się i pozostawiono pasywny aparat na okres 3 miesięcy wstępnej retencji.

Analizę ortodontyczną przeprowadzano na podstawie modeli diagnostycznych, które wykonywano przed leczeniem oraz po 3 i 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki. Dwukrotna analiza modeli po leczeniu pozwoliła na ocenę stabilności przeprowadzonego leczenia.

Na modelach diagnostycznych oceniano zmiany szerokości podniebienia, mierząc odległość między punktami przecięcia brzegu dziąsła z przedłużeniem bruzdy podniebiennej na zębach szóstych po lewej i prawej stronie. Pomiaru szerokości podniebienia oraz przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego dokonywano za pomo-



Ryc. 3. Zdjęcie zgryzowe podniebienia z rozsuniętym szwem podniebiennym. Diastema
Fig. 3. The occlusal x-ray view of palate with expensed palatal suture. Diastema

T a b e l a 1. **Pacjenci w grupach przed rozpoczęciem leczenia**

T a b l e 1. **Patients in groups before beginning treatment**

Płeć Sex	Grupa Group	n	Wiek pacjentów (lata) / Patients' age (years)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
K+M / F+M	I	18	13,1	13,0	10,5	15,4	11,8	14,7	1,5
K+M / F+M	II	22	22,2	22,1	16,3	30,1	19,0	24,0	4,0
K / F	I	12	13,3	13,7	10,5	15,4	11,9	14,8	1,7
M	I	6	12,7	12,4	11,5	15,0	11,6	13,0	1,3
K / F	II	12	22,2	23,1	16,3	30,1	18,2	24,6	4,0
M	II	10	22,3	21,9	18,0	29,9	19,0	23,1	3,9

cą suwmiarki o dokładności 0,1 mm. Pomiaru przedniej szerokości dokonywano pomiędzy pierwszymi przedtrzonowcami, tylnej pomiędzy pierwszymi trzonowcami. Do analizy wykorzystywano punkty pomiarowe zaproponowane przez Korkhausa, na pierwszych przedtrzonowcach w miejscu przecięcia się bruzdy poprzecznej z dalszą; na pierwszych trzonowcach stałych w zagłębieniu środkowej bruzdy międzyguzkowej. Wysokość podniebienia oceniano za Korkhausem jako linię pionową prostopadłą do szwu podniebiennego biegnącą od powierzchni podniebienia do poziomu płaszczyzny zgryzowej na wysokości punktów pomiarowych Korkhausa dla tylnej szerokości łuku zębowego. Pomiaru wysokości podniebienia dokonywano za pomocą cyrkla trójramiennego Korkhausa z dokładnością 0,1 mm. W badaniu oceniano również zmianę kształtu podniebienia wg indeksu wysokości podniebienia Korkhausa. W tym celu określano stosunek wysokości podniebienia do tylnej szerokości górnego łuku zębowego na wysokości punktów pomiarowych, do czego wykorzystano wspomniany cyrkiel trójramienny. W badaniu mierzono też zmiany głębokości nagryzu pionowego siekaczy, określając odległość między brzegiem siecznym zębów siecznych dolnych a rzutem brzegów siecznych zębów siecznych górnych na powierzchni wargowej zębów siecznych dolnych. Odległość tę określano w linii pośrodkowej przy użyciu suwmiarki o dokładności 0,1 mm. Oceniano też zmiany nagryzu poziomego w odcinku przednim, mierząc odległość pomiędzy wargową powierzchnią zębów siecznych dolnych a brzegiem siecznym zębów siecznych górnych. Wyniki badań podawano w milimetrach i procentach.

Wyniki

Na 40 badanych, u których rozpoznano zwężenie szczęki ze zgryzem krzyżowym, po zastosowaniu intensywnej rozbudowy szczęki metodą ortodontyczną, rozsunięcie szwu podniebiennego uzyskano u 30 badanych.

W grupie I liczącej 18 osób rozsunięcie szwu podniebiennego nastąpiło u wszystkich badanych. W grupie II liczącej 22 osoby rozsunięcie szwu podniebiennego nastąpiło u 54% badanych, tzn. u 12 osób (7 płci żeńskiej i 5 płci męskiej) w przedziale wieku 16 lat i 3 miesięcy – 30 lat i 1 miesiąca. Tym samym liczebność grupy II została zredukowana z 22 do 12 osób. U pozostałych 10 osób (5 płci żeńskiej i 5 płci męskiej) w wieku 17–29 lat i 11 mies., mimo czynionych starań nie nastąpiło rozsunięcie szwu podniebiennego. Osoby te utworzyły nową grupę dalej w pracy nazywaną III (tab. 2).

Charakterystyczną cechą i pierwszym objawem rozsunięcia szwu podniebiennego jest powstawanie diastemy. Wśród osób objętych badaniem pojawiła się ona średnio w grupie I w 4. dniu, a w grupie II w 7. dniu leczenia (tab. 3). Na czas powstawania diastemy w sposób istotny statystycznie wpływał wiek badanych ($p = 0{,}00161$), jednocześnie nie zaobserwowano wpływu płci.

Szerokość diastemy wynosiła średnio w grupie I – 3,6 mm, a w grupie II – 2,7 mm. Zaobserwowano, że na szerokość diastemy w sposób istotny statystycznie wpływał wiek badanych ($p = 0{,}04006$), natomiast u żadnej z grup nie zaobserwowano wpływu płci (tab. 4).

Należy podkreślić, że różnice w szerokości diastemy nie wynikały z różnego stopnia poszerzenia podniebienia, ponieważ przyrosty szerokości podniebienia w obu grupach (po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki) były zbliżone (tab. 5).

Rozsunięcie szwu podniebiennego ma na celu powiększenie podstawy szczęki, które w konsekwencji powoduje przyrost szerokości podniebienia oraz przyrost przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego.

Przed leczeniem szerokość podniebienia w obu grupach była zbliżona i wynosiła średnio w grupie I – 30,2 mm, w grupie II – 31,5 mm (tab. 5). Wyjściowa wartość szerokości podniebienia nie wykazywała zależności ani od wieku, ani od płci badanych. Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie szerokości podniebienia dla grupy I – $p = 0{,}00001$ i dla grupy II – $p = 0{,}00022$. Średni przyrost szerokości podniebienia wynosił w grupie I – 5,9 mm, w grupie II – 6,0 mm (tab. 5).

W badaniach nie zaobserwowano wpływu wieku na przyrost szerokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego. Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki, czyli na etapie retencji stwierdzono utrzymywanie się istotnego statystycznie zwiększenia szerokości podniebienia dla grupy I – $p = 0{,}00053$ i dla grupy II – $p = 0{,}00270$. Średni przyrost wynosił w grupie I – 5,3 mm, w grupie II – 6,0 mm (tab. 6).

T a b e l a 2. **Pacjenci w grupach po intensywnej rozbudowie szczęki**

T a b l e 2. **Patients in groups after intensive maxilla development**

Płeć Sex	Grupa Group	n	Wiek pacjentów (lata) / Patients' age (years)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
K+M / F+M	I	18	13,1	13,0	10,5	15,4	11,8	14,7	1,5
K+M / F+M	II	2	22,0	22,6	16,3	30,1	18,0	24,6	4,1
K+M / F+M	III	10	22,6	22,1	17,0	29,9	19,5	23,1	3,9
K / F	I	12	13,3	13,7	10,5	15,4	11,9	14,8	1,7
M	I	6	12,7	12,4	11,5	15,0	11,6	13,0	1,3
K / F	II	7	23,0	24,0	16,3	30,1	16,9	25,2	4,9
M	II	5	20,5	21,2	18,0	23,1	18,0	22,0	2,3
K / F	III	5	20,9	22,0	17,0	23,1	19,5	23,1	2,6
M	III	5	24,2	22,1	19,0	29,9	21,8	28,0	4,6

T a b e l a 3. **Czas powstawania diastemy w grupach**

T a b l e 3. **Diastema forming time in groups**

Płeć Sex	Grupa Group	n	Powstawanie diastemy (dni) / Diastema forming (days)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
K+M / F+M	I	18	4,1	4,0	3,0	7,0	4,0	4,0	1,0
K+M / F+M	II	12	6,8	6,0	3,0	15,0	5,0	8,0	3,0

T a b e l a 4. **Szerokość diastemy w grupach**

T a b l e 4. **Diastema width in groups**

Płeć Sex	Grupa Group	n	Szerokość diastemy (mm) / Diastema width (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
K+M / F+M	I	18	3,6	3,8	2,0	6,0	3,0	4,0	1,0
K+M / F+M	II	12	2,7	2,3	1,5	5,0	1,8	3,5	1,2

T a b e l a 5. **Zmiany szerokości podniebienia po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 5. **Changes in the palatal width after 3 months since the ending of the intensive maxilla development**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Szerokość podniebienia (mm) / Width of palate (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	30,2	30,0	25,0	36,5	28,5	31,5	2,7
	II	12	31,5	31,0	28,0	36,0	29,8	33,0	2,5
3 miesiąc po leczeniu 3 months after treatment	I	18	36,1	36,3	30,0	42,5	34,0	37,0	2,9
	II	12	37,5	36,8	33,5	42,5	35,5	40,0	2,9
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after treatment	I	18	5,9	5,8	4,0	8,5	5,0	6,5	1,3
	II	12	6,0	6,0	4,0	9,0	4,8	7,3	1,6

T a b e l a 6. **Zmiany szerokości podniebienia po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 6. **Changes in the palatal width after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Szerokość podniebienia (mm) / Width of palate (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	30,2	30,0	25,0	36,5	28,5	31,5	2,7
	II	12	31,5	31,0	28,0	36,0	29,8	33,0	2,5
12 miesięcy po leczeniu 12 months after treatment	I	6	37,1	37,0	35,0	40,0	36,0	37,5	1,7
	II	7	37,7	36,0	34,0	42,0	35,0	41,0	3,3
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after treatment	I	6	5,3	5,3	3,0	8,5	4,0	6,0	1,9
	II	7	6,0	6,0	4,0	9,5	4,0	7,0	1,9

Określenie różnic między szerokością podniebienia po 12 i po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki miało na celu ocenę trwałości przeprowadzonego poszerzenia. We wszystkich grupach można mówić o dużej stabilności leczenia. Zaobserwowano bowiem tylko nieznaczne zwężenie w grupie I o 0,6 mm i utrzymanie uzyskanego poszerzenia w grupie II.

Tylna szerokość górnego łuku zębowego przed leczeniem w obu grupach była zbliżona i wynosiła średnio w grupie I – 40,4 mm, a w grupie II – 41,01 mm (tab. 7). Na wyjściową wartość tylnej szerokości górnego łuku zębowego nie miały wpływu ani wiek, ani płeć badanych.

Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano istotne statystycznie zwiększenie tylnej szerokości górnego łuku zębowego dla grupy I – p = 0,00001 i dla grupy II – p = 0,00031. Średni przyrost tylnej szerokości górnego łuku zębowego wynosił w grupie I – 6,3 mm, w grupie II – 6,5 mm (tab. 7).

W badaniach nie zaobserwowano wpływu wieku na przyrost tylnej szerokości górnego łuku zębowego po rozsunięciu szwu podniebiennego.

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki stwierdzono utrzymywanie się istotnego statystycznie przyrostu tylnej szerokości górnego łuku zębowego dla grupy I – p = 0,00047 i dla grupy II – p = 0,00178. Średni przyrost wynosił w grupie I – 4,8 mm, w grupie II – 6,4 mm (tab. 8).

Określenie różnic między tylną szerokością górnego łuku zębowego po 12 i po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki pozwalało zaobserwować nieznaczne zwężenie w grupie I o 1,5 mm i w grupie II o 0,1 mm. W obu grupach można jednak mówić o dużej stabilności przeprowadzonego leczenia. Przednia szerokość górnego łuku zębowego przed leczeniem w obu grupach była zbliżona i wynosiła średnio w grupie I – 29,4 mm, w grupie II – 30,3 mm (tab. 9). Wyjściowa wartość przedniej szerokości górnego łuku zębowego nie zależała ani od wieku, ani płci badanych.

Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano istotne statystycznie powiększenie przedniej szerokości górnego łuku zębowego dla grupy I – p = 0,000001 i dla grupy II – p = 0,00004. Średni przyrost przedniej szerokości górnego łuku zębowego wynosił w grupie I – 5,8 mm, w grupie II – 6,6 mm (tab. 9).

Nie zaobserwowano wpływu wieku na przyrost przedniej szerokości górnego łuku zębowego po rozsunięciu szwu podniebiennego.

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki (czyli na etapie retencji) w obu grupach utrzymywało się istotne statystycznie zwiększenie przedniej szerokości górnego łuku zębowego dla grupy I przy p = 0,00041 i dla grupy II przy p = 0,00025. Średni przyrost wynosił w grupie I 5,3 mm, a w grupie II – 6,3 mm (tab. 10).

T a b e l a 7. **Zmiany tylnej szerokości górnego łuku zębowego po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 7. **Changes in the posterior width of the upper dental arch after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Tylna szerokość górnego łuku zębowego (mm) Posterior width of the upper dental arch (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	40,4	41,3	35,0	45,0	38,5	42,0	2,5
Before treatment	II	12	41,1	40,8	36,0	47,0	39,8	42,3	3,1
3 miesiące po leczeniu	I	18	46,7	47,0	41,0	53,0	45,0	48, 0	2,9
3 months after treatment	II	12	47,6	47,3	42,5	54,0	45,3	49, 8	3,6
Różnica przed i po leczeniu	I	18	6,3	6,0	3,0	11,0	6,0	6,5	1,8
Difference before and after treatment	II	12	6,5	6,5	3,0	11,5	5,8	7,0	1,9

T a b e l a 8. **Zmiany tylnej szerokości górnego łuku zębowego po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 8. **Changes in the posterior width of the upper dental arch after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Tylna szerokość górnego łuku zębowego (mm) Posterior width of the upper dental arch (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	40,4	41,3	35,0	45,0	38,5	42,0	2,5
Before treatment	II	12	41,1	40,8	36,0	47,0	39,8	42,3	3,1
12 miesięcy po leczeniu	I	6	46,6	45,8	43,5	52,0	45,0	47,5	3,0
12 months after treatment	II	8	47,8	46,8	43,0	53,0	45,5	50,8	3,4
Różnica przed i po leczeniu	I	6	4,8	4,0	2,5	9,0	3,5	6,0	2,4
Difference before and after treatment	II	8	6,4	6,3	4,0	11,0	4,8	7,0	2,2

T a b e l a 9. **Zmiany przedniej szerokości górnego łuku zębowego po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 9. **Changes in the anterior width of the upper dental arch after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Przednia szerokość górnego łuku zębowego (mm) Anterior width of the upper dental arch (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	29,4	30,0	24,5	32,5	28,5	30,5	2,0
Before treatment	II	12	30,3	30,5	28,0	33,0	28,8	31,3	1,7
3 miesiące po leczeniu	I	18	35,3	35,0	32,5	38,5	34,0	37,0	1,9
3 months after treatment	II	12	36,9	36,3	33,0	43,5	34,8	38,5	2,9
Różnica przed i po leczeniu	I	18	5,8	6,0	2,5	8,0	5,5	6,5	1,2
Difference before and after treatment	II	12	6,6	6,5	2,0	13,5	5,8	7,0	2,6

T a b e l a 10. **Zmiany przedniej szerokości górnego łuku zębowego po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 10. **Changes in the anterior width of the upper dental arch after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Przednia szerokość górnego łuku zębowego (mm) Anterior width of the upper dental arch (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	29,4	30,4	24,5	32,5	28,5	30,5	2,0
Before treatment	II	12	30,3	30,5	28,0	33,0	28,8	31,3	1,7
12 miesięcy po leczeniu	I	6	33,9	33,3	32,5	36,0	32,5	36,0	1,7
12 months after treatment	II	8	36,9	37,0	33,0	42,0	35,3	38,0	2,7
Różnica przed i po leczeniu	I	6	5,3	5,3	2,5	9,0	3,5	6,0	2,3
Difference before and after treatment	II	8	6,3	6,3	2,0	12,0	4,8	7,0	2,9

Określając różnicę między wartościami przedniej szerokości górnego łuku zębowego po 12 i po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki (na etapie retencji), można zaobserwować zwężenie w grupie I o 0,5 mm i w grupie II o 0,3 mm. W obu grupach można mówić o dużej stabilności przeprowadzonego leczenia.

Przed rozpoczęciem leczenia stwierdzono, że wysokość podniebienia w grupie I była w sposób istotny statystycznie niższa (p = 0,00035) w porównaniu z grupą II. Średnia wartość wysokości podniebienia w grupie I wynosiła 18,7 mm, a w grupie II – 22,1 mm. Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki wysokość podniebienia w grupie I nie uległa zmianie, natomiast w grupie II zaobserwowano nieznaczne, nieistotne statystycznie obniżenie wysokości podniebienia o 0,3 mm. W badaniach nie zaobserwowano wpływu wieku na zmiany wysokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego (tab. 11).

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano minimalne, nieistotne statystycznie obniżenie wysokości podniebienia. Średnie zmniejszenie wynosiło w grupie I – 0,3 mm, w grupie II – 1,2 mm (tab. 12).

Przed rozpoczęciem leczenia zaobserwowano, że indeks wysokości podniebienia w grupie I był w sposób istotny statystycznie niższy (p = 0,00035) w porównaniu z grupą II. Średnia wartość indeksu wysokości podniebienia wynosiła w grupie I – 46,5%, w grupie II – 53,2% (tab. 13).

Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki zaobserwowano istotne statystycznie zmniejszenie indeksu wysokości podniebienia dla grupy I – p = 0,00361 i dla grupy II – p = 0,00427. Średnie zmniejszenie indeksu wysokości podniebienia wynosiło w grupie I – 5,8%, w grupie II – 8,7% (tab. 13). W badaniach nie zaobserwowano istotnego statystycznie wpływu wieku na zmniejszenie indeksu wysokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego.

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki indeks wysokości podniebienia utrzymywał istotne statystycznie obniżenie w grupie I – p = 0,02342, natomiast w grupie II dodatkowo uległ obniżeniu o 1,3% – p = 0,00382 (tab. 14).

Na podstawie badań własnych zaobserwowano, że rozsunięcie szwu podniebiennego w sposób istotny statystycznie zmniejsza wartość indeksu wysokości podniebienia. Przyczyną takiego stanu jest przede wszystkim wzrost tylnej szerokości górnego łuku zębowego, a tylko w niewielkim stopniu obniżenie wysokości podniebienia.

Przed leczeniem nagryz pionowy nie różnił się między grupami w sposób istotny statystycznie. Średnie wartości nagryzu pionowego wynosiły w grupie I – 1,2 mm, w grupie II – 0,8 mm. Na wartość nagryzu pionowego w sposób istotny statystycznie nie miały wpływu ani wiek, ani płeć badanych. Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki nie zaobserwowano zmian w grupie I, natomiast w grupie II nastąpiło nieistotne statystycznie spłycenie nagryzu pionowego o 0,6 mm. Średnie wartości nagryzu pionowego wynosiły: w grupie I – 1,2 mm, w grupie II – 0,3 mm (tab. 15).

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki zaobserwowano spłycenie nagryzu pionowego

T a b e l a 11. **Zmiany wysokości podniebienia po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 11. **Changes in the height of the palate after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Wysokość podniebienia (mm) Height of palate (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	18,7	18,8	14,0	22,5	17,5	20, 0	2
	II	12	22,1	22,3	18,5	26,0	20,5	23, 0	2,1
3 miesiące po leczeniu 3 months after treatment	I	18	18,7	19,3	13,0	23,0	18,0	20, 0	2,5
	II	12	21,8	21,3	18,5	27,0	20,0	23, 5	2,7
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after treatment	I	18	0,0	0,0	-2,5	3,5	-1,0	0,5	1,3
	II	12	-0,3	-0,5	-2,0	2,0	-1,0	0,0	1,2

T a b e l a 12. **Zmiany wysokości podniebienia po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 12. **Changes in the height of the palate after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Wysokość podniebienia (mm) Height of palate (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	18,7	18,8	14,0	22,5	17,5	20,0	2,0
	II	12	22,1	22,3	18,5	26,5	20,5	23,0	2,1
12 miesięcy po leczeniu 12 months after treatment	I	6	19,2	19,0	15,5	22,0	19,0	20,5	2,2
	II	8	20,8	19,5	18,0	25,5	18,5	23,5	3,0
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after tratment	I	6	-0,3	-0,5	-2,5	2,0	-1,0	0,5	1,5
	II	8	-1,2	-1,2	-4,0	2,0	-2,3	-0,5	1,9

T a b e l a 13. **Zmiany indeksu wysokości podniebienia po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 13. **Changes in the index of the palatal height after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Indeks podniebienia (%) Index of the palatal height (%)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	46,5	46,0	35,0	62,0	44,0	49,0	6,1
	II	12	53,2	51,0	41,0	66,0	48,5	59,0	7,8
3 miesiące po leczeniu 3 months after treatment	I	18	40,7	41,5	30,0	51,0	37,0	44,0	5,1
	II	12	44,5	44,0	36,0	58,0	40,5	47,0	5,8
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after treatment	I	18	-5,8	-6,0	-12,0	4,0	-8,0	-5,0	4,1
	II	12	-8,7	-8,0	-16,0	-3,0	-9,5	-7,0	3,5

T a b e l a 14. **Wartość indeksu wysokości podniebienia po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 14. **The value of the index of the palatal height after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Przed leczeniem Examination time	Grupa Group	n	Indeks wysokości podniebienia (%) Index of palatal height (%)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem Before treatment	I	18	46,5	46, 0	35, 0	62,0	44,0	49,0	6,1
	II	12	53,2	51,0	41,0	66,0	48,5	59,0	7,8
12 miesięcy po leczeniu 12 months after treatment	I	6	41,0	41,5	36,0	45,0	40,0	42,0	3,0
	II	8	42,3	41,5	35,0	50,0	39,5	45,5	5,0
Różnica przed i po leczeniu Difference before and after treatment	I	6	-5,8	-6,0	-10,0	1,0	-9,0	-4,0	4,1
	II	8	-10,0	-8,5	-19,0	0,0	-15,5	-6,5	6,2

w grupie I na granicy istotności statystycznej o 0,3 mm i wynosił on 1,2 mm, natomiast w grupie II o 0,7 mm i wynosił on 0,3 mm (tab. 16).

Przed leczeniem nagryz poziomy różnił się między grupą I a grupą II w sposób istotny statystycznie (p = 0,03086). Średnie wartości nagryzu poziomego wynosiły w grupie I – 3,8 mm, w grupie II – 0,4 mm (tab. 17).

Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano nieistotne statystycznie powiększenie nagryzu poziomego, w gru-

T a b e l a 15. **Zmiany nagryzu pionowego po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 15. **Changes in the overbite after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Nagryz pionowy (mm) Overbite (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	1,2	1,0	-4,0	7,5	-1,0	3,0	2,9
Before treatment	II	12	0,8	0,8	-2,0	3,0	-0,5	2,5	1,8
3 miesiące po leczeniu	I	18	1,2	1,0	-4,0	8,0	-0,5	4,0	3,3
3 months after treatment	II	12	0,3	0,0	-3,0	4,5	-1,0	1,0	2,1
Różnica przed i po leczeniu	I	18	0,0	0,3	-3,0	2,5	-0,5	1,0	1,3
Difference before and after treatment	II	12	-0,6	-0,8	-2,0	1,5	-1,3	0,0	1,0

T a b e l a 16. **Zmiany nagryzu pionowego po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 16. **Changes in overbite after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Nagryz pionowy (mm) Overbite (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	1,2	1,0	-4,0	7,5	-1,0	3,0	2,9
Before treatment	II	12	0,8	0,8	-2,0	3,0	-0,5	2,5	1,8
12 miesięcy po leczeniu	I	6	-1,2	-1,8	-3,0	1,5	-2,0	0,0	1,6
12 months after treatment	II	8	-0,3	-0,5	-1,5	2,0	-1,5	0,8	1,4
Różnica przed i po leczeniu	I	6	0,3	0,3	-1,0	2,0	-1,0	1,5	1,3
Difference before and after treatment	II	8	-0,7	-0,8	-2,0	1,0	-1,5	0,0	1,0

T a b e l a 17. **Zmiany nagryzu poziomego po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b l e 17. **Changes in overjet size after 3 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Nagryz poziomy (mm) Overjet (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	3,8	3,5	-1,5	15,0	1,0	5,0	4,4
Before treatment	II	12	0,4	1,0	-4,0	5,0	-1,8	2,0	2,5
3 miesiace po leczeniu	I	18	4,0	3,5	-0,5	14,0	2,0	5,0	4,0
3 months after treatment	II	12	0,8	0,5	-1,5	4,0	-0,5	2,0	1,7
Różnica przed i po leczeniu	I	18	0,2	0,3	-2,5	2,0	0,0	1,0	1,1
Difference before and after treatment	II	12	0,4	0,8	-2,0	2,5	-0,5	1,3	1,3

T a b e l a 18. **Zmiany nagryzu poziomego po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki**

T a b e l a 18. **Changes in overjet after 12 months since the ending of the intensive maxilla expansion**

Czas badania Examination time	Grupa Group	n	Nagryz poziomy (mm) Overjet (mm)						
			średnia mean	mediana median	min.	maks. max.	Q 25%	Q 75%	SD
Przed leczeniem	I	18	3,8	3,5	-1,5	15,0	1,0	5,0	4,4
Before treatment	II	12	0,4	1,0	-4,0	5,0	-1,8	2,0	2,5
12 miesiący po leczeniu	I	6	1,3	0,3	-2,0	5,0	0,0	4,0	2,7
12 months after treatment	II	8	-0,1	0,0	-4,5	3,0	-2,5	2,5	2,7
Różnica przed i po leczeniu	I	6	-0,9	-0,3	-5,5	1,0	-0,5	0,0	2,3
Difference before and after treatment	II	8	-0,3	-0,3	-2,0	1,5	-1,5	0,8	1,3

pie I o 0,2 mm, w grupie II o 0,4 mm. Średnie wartości nagryzu poziomego w grupie I wynosiły 4,0 mm, a w grupie II – 0,8 mm (tab. 17).

Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano nieistotne statystycznie zmniejszenie nagryzu poziomego w grupie I o 0,9 mm, w grupie II o 0,3 mm. Średnie wartości nagryzu poziomego po 12 miesiącach leczenia w grupie I wynosiły 1,3 mm, w grupie II – 0,1 mm (tab. 18).

Dyskusja

Współczesna ortodoncja nie określa jednoznacznie górnej granicy wieku, w którym jeszcze można rozsuwać szew podniebienny w leczeniu nasilonych zwężeń szczęki metodą ortodontyczną. Wprawdzie większość autorów, jak *Wertz* [1], *Haas* [2], *Bishara* i *Stale'a* [3], Hasund [4] oraz *Proffit* i *Fields* [5], proponuje ograniczenie intensywnej rozbudowy szczęki metodą ortodontyczną do 15.–18. r.ż., jednak niektórzy, jak *Timms* [6], uważają, że można podejmować próbę rozsunięcia szwu podniebiennego metodą ortodontyczną u pacjentów w wieku 20, a nawet 25 lat. Ciekawe spostrzeżenia na temat „późnego" rozsuwania szwu podniebiennego metodą ortodontyczną przedstawiła Komposch, twierdząc, że szew podniebienny łatwiej otwiera się u pacjentów 30–35-letnich niż u 20-latka [16]. Na podstawie badań własnych zaobserwowano, że intensywna rozbudowa szczęki metodą ortodontyczną podejmowana u pacjentów do 15–18 r.ż. daje bardzo duże prawdopodobieństwo rozsunięcia szwu podniebiennego. W grupie I, w przedziale wieku 10,5–15,4 lat u 18 badanych uzyskano w 100% rozsunięcie szwu podniebiennego. Jednocześnie zaobserwowano, podobnie jak *Timms* [6] i Komposch [16], że 15., czy nawet 18. r.ż. nie jest ograniczeniem wieku, do którego można rozsuwać szew podniebienny metodą ortodontyczną.

W grupie II na 22 osoby w przedziale wieku 16,3–30,1 lat rozsunięcie szwu podniebiennego uzyskano u 12 badanych (54%), czyli nie potwierdzono jednak wyników Komposch [16], że w 30. r.ż. rozsuwanie szwu podniebiennego metodą ortodontyczną jest łatwiejsze niż w 20. r.ż. Własne doświadczenie w ocenie skuteczności rozsuwania szwu podniebiennego metodą ortodontyczną u osób po 30. r.ż. autorka niniejszej pracy uważa jednak za niewystarczające, gdyż dotyczyło ono 1 pacjentki.

Ze względu na dużą zmienność czasu skostnienia szwu podniebiennego trudno jednoznacznie określić górną granicę wieku, do którego można rozsuwać szew podniebienny metodą ortodontyczną. *Persson* i *Thilander* [17] w swoich badaniach zaobserwowali najwcześniej zamknięty szew podniebienny u 15-letniej dziewczynki, a najstarszą pacjentką z otwartym szwem była 27-letnia kobieta.

Najstarszą osobą, u której autorka niniejszej pracy rozsuwała szew podniebienny metodą ortodontyczną była 30-letnia kobieta, a najmłodszą, u której nie udało się tego osiągnąć, była 17-letnia dziewczyna.

O dużej zmienności w terminie skostnienia szwu podniebiennego mówią też w swoich badaniach *Schlegel* i *Kinner* [18]. Wśród pacjentów w przedziale wieku 23–30 i 32–50 lat na podstawie badań histologicznych pełne skostnienie zaobserwowano tylko u 50% badanych, u pozostałych 50% nie występowało skostnienie. Badania histologiczne nie były jednak prowadzone przez autorkę niniejszej pracy. Natomiast wśród pacjentów w przedziale wieku 16–30 lat rozsunięcie szwu podniebiennego uzyskano u 54% leczonych. Rozsunięcie szwu podniebiennego w przebiegu intensywnej rozbudowy szczęki powoduje poszerzenie kości szczęki, nieznaczne przemieszczenie kości twarzoczaszki i będące konsekwencją wyżej wymienionych zmiany ogólnoustrojowe [5, 10, 11, 12, 19, 20, 21, 22, 23].

Do zmian ortodontycznych będących następstwem rozsunięcia szwu podniebiennego należą między innymi przyrosty szerokości miedzyłukowych, które oceniano w badaniach własnych na podstawie przyrostów szerokości podniebienia oraz przyrostów przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego. Jak oceniono, przyrosty szerokości podniebienia po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki dla grupy I i grupy II były bardzo podobne w badaniach własnych i wynosiły średnio w grupie I – 5,9 mm, a w grupie II – 6,0 mm przy tej samej wartości rozkręcenia śrub.

Przyrosty szerokości podniebienia uzyskane w badaniach własnych dla grupy I (średnia wieku 13,1 lat) były podobne do wyników przedstawionych przez innych autorów. *Hendelman i wsp.* [14] w swoich badaniach zaobserwowali przyrosty szerokości podniebienia o 5,7 mm dla leczonych w wieku 9 lat i 5 miesięcy; *McNamara* i *Brudona* [12] – 5,8 mm przy średniej wieku badanych 8 lat i 5 miesięcy; Spillane [12] 5,9 mm u badanych w okresie uzębienia mieszanego; *Ladner* i *Zane* [13] poszerzyli o 6 mm przy średniej wieku badanych 11 lat i 11 miesięcy; *Baccetti i wsp.* [24] uzyskali większe przyrosty szerokości podniebienia, które wynosiły średnio około 9,0 mm u pacjentów w wieku 11 lat i 10 miesięcy. Przypuszcza się, że większe przyrosty szerokości podniebienia uzyskane przez *Baccettiego i wsp.* [24] wynikały z większego zwężenia występującego u leczonych pacjentów. Wyniki poszerzenia podniebienia uzyskane przez autorkę dla grupy II (średnia wieku 22 lata) trudno porównać z wynikami innych autorów, ponieważ w dostępnej literaturze brak takich danych. *Hendelman i wsp.* [14] wprawdzie oceniali przyrosty szerokości podniebienia u pacjentów dorosłych o średniej wieku 29 lat i 9 miesięcy po intensywnej rozbudowie szczęki metodą ortodontyczną, nie oceniali jednak stanu szwu podniebiennego. Porównując jednak wyniki poszerzenia podniebienia dla grupy II, które wynosiły średnio 6,0 mm, z wynikami uzyskanymi przez *Hendelmana i wsp.* – 4,6 mm, uzyskane poszerzenie podniebienia było większe.

Przyrosty tylnej szerokości górnego łuku zębowego oceniane w tych samych punktach pomiarowych wśród pacjentów w wieku zbliżonym do grupy I prowadzili również inni autorzy. *Karłowska i wsp.* [25, 26] zaobserwowali poszerzenie o 8,0 mm wśród badanych w wieku 10–14 lat; *Łazarkiewicz* [19] – 6,0 mm wśród badanych w przedziale wieku 8–12 lat; *Kowalczyk* [11] – 6,0 mm u badanego w wieku 12 lat.

Po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki przyrosty tylnej szerokości górnego łuku zębowego w obu grupach były zbliżone i wynosiły średnio dla grupy I – 6,3 mm i dla grupy II – 6,5 mm i w badaniach własnych były mniejsze od uzyskanych przez *Karłowską i wsp.*, ale zbliżone do tych, które uzyskali *Kowalczyk* i *Łazarkiewicz*. Przyrosty tylnej szerokości górnego łuku

zębowego dla grupy II mierzone w punktach pomiarowych zaproponowanych przez Korkhausa trudno porównać z wynikami innych autorów, ponieważ w dostępnej literaturze brak takich danych.

Na podstawie badań własnych zaobserwowano, że wiek leczonych nie miał dużego wpływu na stopień poszerzenia zębowo-wyrostkowego po rozsunięciu szwu podniebiennego przy zastosowaniu metody ortodontycznej rozbudowy szczęki. Spostrzeżenia te były bardzo podobne do opinii wyrażanych przez innych autorów, jak *Baccetti i wsp.* [24] oraz *McNamary* i *Brudona* [12]. Należy jednak podkreślić, że ci autorzy porównali wyniki badań osób o znacznie mniejszej rozpiętości wieku niż w badaniach własnych. Cytowani autorzy twierdzą również, że możliwości poszerzenia szkieletowego po rozsunięciu szwu podniebiennego znacznie zmniejszają się wraz ze wzrostem wieku leczonych. Obserwacje własne pozwalają wysuwać bardzo podobne przypuszczenia. Zakładając, że wielkość diastemy w przybliżeniu określa stopień rozdzielenia kości szczęki tuż po zakończeniu intensywnej jej rozbudowy, zaobserwowano w grupie I szerokość diastemy równą 3,6 mm, a w grupie II – 2,7 mm. Różnica w szerokości diastemy między grupami wynosiła 0,9 mm przy różnicy w przyroście tylnej szerokości górnego łuku zębowego między grupami zaledwie 0,2 mm.

Po rozsunięciu szwu podniebiennego, zgodnie z opinią *Derichsweilera* [10], *Kowalczyka* [11] oraz *McNamary* i *Brudona* [12], dochodzi do obniżenia wysokości podniebienia. Inne zdanie na ten temat przedstawił Mela [11], który uważa, że szew podniebienny rozsuwa się tylko w 3/4 swojej przedniej długości i tym samym podniebienie nie może ulec obniżeniu. Jeszcze inne spostrzeżenie na temat zmian wysokości podniebienia po rozsunięciu szwu podniebiennego przedstawili *Ladner* i *Zane* [13] oraz *Hendelman i wsp.* [14], którzy to zaobserwowali zwiększenie wysokości podniebienia. *Ladner* i *Zane* przypuszczają, że uzyskane przez nich wyniki są wypadkową nieznacznego obniżenia wysokości podniebienia i znacznej ekstruzji trzonowców w przebiegu intensywnej rozbudowy szczęki.

W badaniach własnych po 3 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki nie zaobserwowano zmian wysokości podniebienia w grupie I i minimalne, o 0,3 mm obniżenie podniebienia w grupie II. Po 12 miesiącach od zakończenia intensywnej rozbudowy szczęki w obu grupach zaobserwowano, podobnie jak *Derichsweiler* [10], *Kowalczyk* [11], *McNamara* i *Brudon* [12] obniżenie podniebienia w grupie I o 0,3 mm i w grupie II o 0,2 mm. To, że w badaniach własnych nie zaobserwowano zmian wysokości podniebienia tuż po rozsunięciu szwu podniebiennego przypisuje się za *Ladnerem* i *Zanem* ekstruzji trzonowców, które po 12 miesiącach ustawiły się prawidłowo [13]. *Ladner* i *Zane* nie zaobserwowali związku między zmianami wysokości podniebienia a wiekiem badanych. W badaniach własnych stwierdzono nieznacznie większe, nieistotne statystycznie obniżenie podniebienia u pacjentów starszych.

Wnioski

1. Rozsunięcie szwu podniebiennego bez ingerencji chirurgicznej jest bardzo prawdopodobne u pacjentów do 16. r.ż.
2. Między 16.–30. r.ż. istnieje 54% prawdopodobieństwo rozsunięcia szwu podniebiennego, niezależnie od płci leczonych.
3. Rozsunięcie szwu podniebiennego znacząco wpływa na zwiększenie szerokości podniebienia i zwiększenie przedniej i tylnej szerokości górnego łuku zębowego niezależnie od wieku leczonych.
4. Rozsunięcie szwu podniebiennego wpływa nieznacznie na zmiany nagryzu pionowego i poziomego niezależnie od wieku leczonych.

Piśmiennictwo

1. *Wertz R.A.*: Rapid expansion of the maxillary dental arch and nasal cavity by opening the mid-palatal suture. Angle Orthod. 1961, 31, 73–90.
2. *Haas A.J.*: Palatal expansion: Just the beginning of dentofacial orthopedics. Am. J. Orthod. 1970, 57, 3, 219–255.
3. *Bishara S.E., Stale R.N.*: Maxillary expansions: clinical implications. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 1987, 91, 3–14.
4. *Karłowska I.*: Zarys współczesnej ortodoncji. PZWL, Warszawa 2001.
5. *Proffit W.R., Fields H.W.*: Ortodoncja współczesna. Wyd. Czelej, Lublin 2000.
6. *Timms D.J.*: Forcierte gaumennahterweiterung. Qiuntessenz, Berlin 1986.
7. *Krug J., Šváchová J., Horal J.*: Chirurgicky asistovana rychla expanse patra-prvni zkusenosti. Ortodoncia, 1998, 1, 29–23.
8. *Łabiszewska-Jaruzelska F.*: Ortopedia szczękowa – zasady i praktyka. PZWL, Warszawa 1983.
9. *Adkins M.D., Nanda R.S., Currier G.F.*: Arch perimeter changes on rapid palatal expansion. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 1990, 97, 194–199.
10. *Derichsweiler H.*: Die gaumennahterweiterung Munchen. Carl Hanser Verlag, München 1957.
11. *Kowalczyk J.*: Ortodontyczne leczenie przez rozsunięcie szwu podniebiennego zmodyfikowanym aparatem płytowym. Czas. Stomatol. 1965, 18, 5, 491–495.
12. *McNamara J.A., Brudon W.L.*: Ortodontic and orthopedic treatment in the mixed dentitio. Needham Press Inc., Michigan 1994.
13. *Ladner P.T., Zane F.*: Changes concurrent with orthodontic treatment when maxillary expansion is a primary goal. Am. J. Orthod. Dethop. 1995, 108, 184–193.
14. *Hendelman Ch.S., Wang L., BeGole E.A., Haas A.J.*: Nonsurgical rapid maxillary expansion in adults: report on 47 cases using the haas expander. Angle Orthod. 2000, 70, 129–144.
15. *Biederman W., Chem B.*: Rapid correction of Class III malocclusion by midpalatal expansion. Am. J. Orthod. 1973, 63, 47–55.
16. Zaburzenia czynnościowe narządu żucia. Ed. B. Koecka. Urban & Partner, Wrocław 1997.
17. *Persson M., Thilander B.*: Palatal suture closure in man from 15 to 35 years of age. Am. J. Orthod. 1977, 72, 42–45.
18. *Schlegel K.A., Kinner F.*: The anatomic basis for palatal implants in ortodontics int. J. Adult. Orthod. Orthognath. Surg. 2002, 17, 2, 2002.
19. *Łazarkiewicz W.*: Rozerwanie szwu podniebiennego. Wroc. Stom. 1969.
20. *Masztalerz A.*: Ortodoncja. Akademia Medyczna we Wrocławiu, Wrocław 1967.

21. *Przylipiak S.*: Rozszerzanie szwu podniebiennego w świetle piśmiennictwa i własnych doświadczeń. Czas. Stomatol. 1964, 17, 6.
22. *Sergl H.G.*: Festsitzende Apparaturen in der Kieferorthopadie. Carl Hanser Verlag, Munchen–Wien 1990.
23. *Björk A.*: Use of metallic implants in the study of facial growth in children: Method and application. Am. J. Phys. Anthrop. 1968, 29, 234–254.
24. *Baccetti T., Franchi L., Cameron Ch.G., McNamara J.A.*: Treatment timing for rapid maxillary expansion. Angle Orthod. 2001, 71, 343–350.
25. *Karłowska I., Kościukiewicz-Michniewicz I.*: Ekstrakcje w powiazaniu z rozszerzaniem szwu podniebiennego.
26. *Karłowska I.*: Rozszerzanie szwu podniebiennego w leczeniu zwężeń szczęki. Ann. Acad. Med. Stetin. 1969, 15.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 106–111

AGATA BUDZYŃSKA

ZABURZENIA STOMATOLOGICZNE U OSÓB Z ZESPOŁEM LYNCHA I RODZINNĄ POLIPOWATOŚCIĄ GRUCZOLAKOWATĄ*

DENTISTRY ANOMALIES IN PATIENTS WITH LYNCH SYNDROME AND FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS*

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Purpose: The aim of the study was evaluation of kind and frequency of dental anomalies in patients with familial adenomatous polyposis (FAP) and Lynch syndrome (HNPCC), and analysis of dento-osseus abnormalities on panoramic views.

Material and methods: FAP group consisted of 15 patients with mutation of *APC* gene, HNPCC group consisted of 30 patients with mutation of *MSH2* or *MLH1* genes. Control groups consisted of 15 and 30 patients matched by a ratio of 1:1 in relation with age and sex. Examination included: history, physical examination (extra- and intraoral) and assessment of panoramic view. DMF index, OHI-S index, clinical and radiologic PI index, occlusion and presence of pathologic dental abrasion and parafunctions were assessed in intraoral examination.

Results: The results are presented in figures and tables.

Conclusions: 1. The kind and frequency of dental anomalies is comparable with changes typical to polish population. 2. Osseus changes like osteomas, DBI's, *hazy sclerosis* and dental changes like supernumerary and impacted teeth are typical for patients with FAP. The frequency and appearance of this changes is higher than in general population. 3. Knowledge of kind and frequency of dental abnormalities may help in diagnosis and prevention of hereditary colon cancer by dentists.

K e y w o r d s: familial adenomatous polyposis – Lynch syndrome-dental anomalies –panoramic view.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena rodzaju i częstości zaburzeń stomatologicznych u osób z rodzinną polipowatością gruczolakowatą (FAP) i zespołem Lyncha (HNPCC) oraz analiza zaburzeń kostnych i zębowych na zdjęciach pantomograficznych w porównaniu z grupami kontrolnymi.

Materiał i metody: Grupa FAP składała się z 15 osób, nosicieli zmutowanego genu *APC*, a grupa HNPCC z 30 osób, nosicieli genów *MLH1* i *MSH2*. Grupę kontrolną stanowiło odpowiednio 15 i 30 osób sparowanych w relacji 1:1 co do wieku i płci. Pacjentów badano podmiotowo, przedmiotowo (zewnątrz- i wewnątrzustnie) oraz oceniano ich pantomogramy. W badaniu wewnątrzustnym oceniano liczbę PUW, wskaźnik OHI-S, PI wg Russella kliniczny i radiologiczny, rodzaj zgryzu oraz obecność patologicznego starcia i parafunkcji.

Wyniki: Uzyskane wyniki przedstawiono w formie rycin i tabel.

Wnioski: Rodzaj i częstość zaburzeń stomatologicznych u osób z HNPCC są porównywalne ze zmianami typowymi dla populacji polskiej, co zostało potwierdzone badaniem

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 112 stron, 50 rycin, 29 tabel, 82 pozycje piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Maria Syryńska* M.D., D.M.Sc. Habit. Original typescript comprises: 112 pages, 50 figures, 29 tables, 82 references.

klinicznym i radiologicznym. U osób z FAP mogą występować zaburzenia kostne o typie kostniaków, DBIs, *hazy sclerosis* i zaburzenia zębowe, takie jak: zęby zatrzymane, zębaki, anomalie budowy korzeni zębów. Zaburzenia te stwierdza się znacznie częściej niż w populacji. Znajomość powyższych zaburzeń stomatologicznych może pomóc w diagnostyce i profilaktyce raków jelita grubego, będących konsekwencją wysokiego ryzyka genetycznego.

H a s ł a: rodzinna polipowatość gruczolakowata – zespół Lyncha – zaburzenia stomatologiczne – pantomogram

Wstęp

Nowotwory złośliwe, pomimo dużego postępu nauki, wciąż są istotnym problemem epidemiologicznym w krajach wysoko rozwiniętych. Wczesna diagnostyka daje możliwość zastosowania odpowiedniej metody leczenia, a tym samym może zapobiec konsekwencjom, jakie niosą za sobą nowotwory złośliwe. Dlatego też istnieje potrzeba diagnostyki i wyczulenia lekarzy, w tym lekarzy dentystów, na najmniejsze objawy kliniczne, które mogą sugerować nowotwór.

Do chorób dziedzicznych, które mogą prowadzić do rozwoju raka jelita grubego (RJG) należą: dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego (*hereditary non polyposis colorectal cancer* – HNPCC), rodzinna polipowatość gruczolakowata (*familial adenomatous polyposis* – FAP), zespoły Peutza–Jeghersa, Zankasa, Turcota oraz polipowatość młodzieńcza.

Częstość RJG, rozwijających się na bazie wysokiej genetycznej predyspozycji, *Kładny* i *Lubiński* [1] szacują na 10–20%, a inni autorzy na 6–12% [2] oraz 10–15% [3]. Wśród nich najczęstszy jest rak w przebiegu wysokiej, niezwiązanej z polipowatością predyspozycji – zespół Lyncha stanowiący 5–10% raków tego narządu [4, 5, 6]. Inny zespół z tej grupy to FAP, który jest przyczyną 1–2% wszystkich RJG [7].

Dziedziczny niezwiązany z polipowatością rak jelita grubego to choroba o rodowodowych cechach choroby dominującej [8], której częstość występowania wynosi 1:1000 [5]. Ryzyko wystąpienia raka u tych osób wynosi według różnych autorów od 75% [9] do 90% [2]. Prekursorami zmian złośliwych w jelicie grubym w przebiegu HNPCC są gruczolaki [10]. Czas przekształcenia gruczolaka w raka może trwać nawet około 3 lat. Za rozwój HNPCC odpowiedzialne są dziedziczne mutacje konstytucjonalne genów naprawczych: *MLH1*, *MSH2* oraz *MSH3*, *MSH6*, *PMS1*, *PMS2* [5, 6, 10, 11, 12]. Te dwie pierwsze są najczęstsze i są przyczyną około 85–95% zachorowań na HNPCC [5, 12]. Międzynarodowa grupa ekspertów ICG-HNPCC (International Collaborative Group on HNPCC) [13] wytyczyła precyzyjne nowe kryteria dla HNPCC (kryteria amsterdamskie), które wraz z wykrytą mutacją w genie *MLH1* lub *MSH2* stanowią o rozpoznaniu zespołu Lyncha:

– co najmniej u 3 członków danej rodziny zweryfikowany histopatologicznie raka jelita grubego lub trzonu macicy, jelita cienkiego lub dróg moczowych; jeden z nich jest krewnym I° dwóch pozostałych; wykluczono polipowatość rodzinną – występowanie mnogich polipów jelita grubego, wrodzonego przerostu nabłonka barwnikowego siatkówki, torbieli i kostniaków kości twarzoczaszki oraz desmoidów;

– co najmniej 2 z tych osób to krewni I° w dwóch różnych pokoleniach;

– przynajmniej u jednej spośród tych osób zdiagnozowano raka przed 50. r.ż.

Dotychczas, według danych z piśmiennictwa, nie oceniano występowania zaburzeń stomatologicznych w zespole Lyncha.

Rodzinna polipowatość gruczolakowata, podobnie jak HNPCC, jest chorobą autosomalnie dominującą [10], której częstość występowania *McGratf* i *Spigelman* [14] szacują na około 1:10 000 urodzeń. Ryzyko rozwoju RJG w przebiegu FAP wynosi 100% [10]. Wystąpienie mutacji w genie *APC* zlokalizowanym na chromosomie 5q21 uważa się za przyczynę rozwoju FAP [14, 15, 16]. Tego rodzaju polipowatość charakteryzuje się występowaniem od setek do tysięcy polipów w dystalnej części jelita grubego [17]. Pojawiają się one we wczesnej młodości (pierwsza i druga dekada życia) [18] lub nieco później i mają dużą tendencję do rakowacenia.

Za cechy kliniczne występujące u chorych z FAP uważa się: przerost nabłonka barwnikowego siatkówki (*congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium* − CHRPE), torbiele gruczołów łzowych skóry, kostniaki oraz włókniakowatość naciekową [19, 20].

Na podstawie badań klinicznych układu stomatognatycznego i zdjęć pantomograficznych u pacjentów z FAP innych populacji wykryto zaburzenia stomatologiczne kostne − kostniaki, Dense Bone Islands, zmiany o typie *hazy sclerosis* − i zębowe − zębaki, zęby nadliczbowe, zęby zatrzymane oraz anomalie budowy korzeni zębów. Kostniak jako łagodny nowotwór kości rozwija się powoli, poprzedzając często rozwój polipów jelitowych [20].

Nowotwory jelita grubego są w Polsce rozpoznawane za późno. Stopień zaawansowania jest tak duży, że leczenie nie jest skuteczne. Stąd ważnym jest określenie objawów, w tym zaburzeń stomatologicznych, które mogą zwiastować wystąpienie nowotworów jelita grubego będących konsekwencją wysokiego ryzyka genetycznego.

Celem pracy była ocena rodzaju i częstości zaburzeń stomatologicznych u osób z FAP i HNPCC oraz analiza zaburzeń kostnych i zębowych na zdjęciach pantomograficznych u osób z FAP i HNPCC.

Materiał i metody

Przedmiot badań stanowiły osoby z rozpoznaną mutacją genów *APC*, *MLH1* i *MSH2* objęte opieką przez

Onkologiczną Poradnię Genetyczną przy Zakładzie Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie oraz osoby grupy kontrolnej sparowane co do wieku i płci z przychodni lekarzy rodzinnych w Szczecinie.

Grupy badane stanowiły osoby z rodzin z rozpoznanym HNPCC i FAP, z czego 30 osób to nosiciele mutacji genów *MLH1* lub *MSH2* (grupa HNPCC), a 15 osób to nosiciele zmutowanego genu *APC* (grupa FAP). Pacjenci z mutacją genów *MLH1* i *MSH2* to osoby zdrowe, będące jedynie nosicielami zmutowanych genów, u których nie zdiagnozowano raka jelita grubego bądź odbytnicy, oraz których nie poddano chemioprewencji. Grupę HNPCC stanowiło 8 mężczyzn i 22 kobiety w wieku 19–70 lat. Grupę FAP stanowiło 9 mężczyzn i 6 kobiet w wieku 18–47 lat.

Grupy kontrolne stanowiły osoby wybrane losowo z praktyk lekarzy rodzinnych w Szczecinie, sparowane w relacji 1:1 co do wieku i płci w stosunku do grup FAP i HNPCC, kolejno w ilości 15 i 30 osób i poddane tym samym procedurom. Z grupy kontrolnej wykluczono osoby z przewlekłymi chorobami przewodu pokarmowego oraz nowotworami.

Badanie stomatologiczne obejmowało badanie podmiotowe, badanie przedmiotowe zewnątrz- i wewnątrzustne. Oceniano: 1. Stan uzębienia za pomocą wskaźnika PUW. 2. Higienę jamy ustnej za pomocą wskaźnika higieny jamy ustnej (OHI-S) wg Greene'a i Vermilliona. 3. Stan przyzębia za pomocą wskaźnika chorób przyzębia (PI) wg Russella (klinicznego i radiologicznego). 4. Stan błony śluzowej jamy ustnej. 5. Rodzaj zgryzu. 6. Stan stawu skroniowo-żuchwowego (kryteria oceny stawu skroniowo-żuchwowego wg WHO). 7. Starcie zębów i stan szkliwa. 8. Obecność parafunkcji. Ponadto oceniano pantomogram w celu wykrycia ewentualnych zmian kostnych i zębowych.

Na pantomogramie poszukiwano zagęszczeń kostnych o typie kostniaków, DBI, *hazy sclerosis* oraz zębów nadliczbowych, zatrzymanych (z wykluczeniem zębów mądrości) i zębiaków. W badaniu nie brano pod uwagę zębów mądrości ze względu na ich późny czas wyrzynania i występujące często ich zatrzymanie w kości. Zwracano uwagę na anomalie budowy korzeni zębów, takie jak: zwiększona grubość cementu korzeniowego, zakrzywienie korzeni, zlanie często długich i szpiczastych korzeni zębów trzonowych. Za zmiany określane terminem „kostniak" uważano zagęszczenia kostne o regularnym okrągłym lub owalnym kształcie, dobrze odgraniczone od otoczenia. Do zmian typu DBIs kwalifikowano zagęszczenia kostne o nieregularnym kształcie, dobrze odgraniczone od otoczenia, a do zmian typu *hazy sclerosis* zwiększone zagęszczenie kostne związane lub nie z pojedynczymi lub wieloma korzeniami zębów.

Do weryfikacji statystycznej wyników zastosowano: test U Manna–Whitneya, test χ^2 z poprawką Yatesa, dokładny test Fishera, test korelacji rang Spearmana. Przyjęto poziom istotności $p < 0,05$ jako świadczący o występowaniu istotnej statystycznie różnicy.

Wyniki

Na podstawie wyników wykazano brak zmian stomatologicznych, które byłyby charakterystyczne dla osób z HNPCC. Po przeprowadzeniu badania i po analizie wymienionych parametrów (PUW, PI), zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, uzyskano podobną częstość i rodzaj występowania zmian w jamie ustnej. Jedynie wartości wskaźnika OHI-S były statystycznie istotnie wyższe w grupie HNPCC niż w grupie kontrolnej.

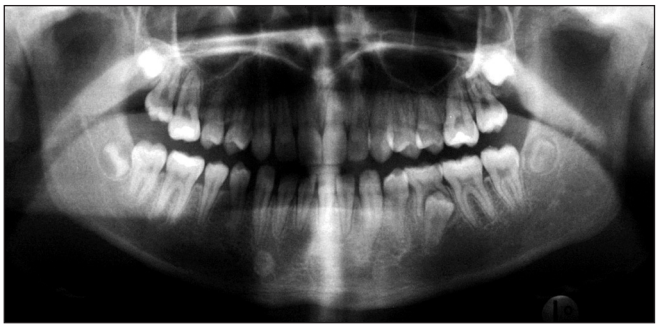
W badaniu zewnątrz- i wewnątrzustnym u osób z mutacją genu *APC* nie stwierdzono istotnie statystycznej różnicy w obu grupach. Wartości analizowanych wskaźników w grupach badanych i kontrolnych przedstawiono w tabeli 1.

W grupie HNPCC nie odnotowano istotnych zmian na zdjęciach pantomograficznych. Zaobserwowano jedynie zaburzenie w postaci zagęszczenia kostnego owalnego kształtu (kostniak) u jednej osoby z grupy badanej HNPCC. W grupie kontrolnej do niej badanie radiologiczne ujawniło występowanie zęba nadliczbowego (*mesjodens*).

Porównując zmiany w grupie FAP i kontrolnej do FAP, zaburzenia kostne stwierdzono u 40% pacjentów grupy FAP (u 4 mężczyzn i 2 kobiet), natomiast w grupie kontrolnej do FAP stwierdzono 1 (6,66%) taki przypadek – DBI, różnica nie była jednak statystycznie istotna (dokładny test Fishera, $p > 0,08$).

Spośród zaburzeń kostnych najczęściej występowały zmiany o typie *hazy sclerosis* (26,66%), kostniaki wewnątrzkostne (13,33%) − rycina 1 − i DBIs (13,33%) − tabela 2.

U 2 osób na zdjęciu pantomograficznym stwierdzono występowanie 2 zaburzeń kostnych. Były to w obu przypadkach zmiany w postaci *hazy sclerosis* i DBIs. U żadnego z pacjentów nie wykryto kostniaka zewnątrzkostnego. Zaburzenia zębowe stwierdzono u 8 osób (53,3%) – 5 mężczyzn i 3 kobiet grupy FAP. Nie stwierdzono takich zmian u żadnej osoby z grupy kontrolnej w porównaniu z grupą badaną FAP. Różnica była statystycznie istotna wyższa w grupie FAP. Warto zwrócić uwagę na to, że wymienione zaburzenia częściej występowały u mężczyzn niż u kobiet grupy badanej w stosunku 5:3. Wśród zaburzeń zębowych najczęściej stwierdzano zmiany w budowie korzeni zębów – 40% grupy badanej FAP.



Ryc. 1. Pantomogram pacjenta z mutacją genu *APC*, z widocznym kostniakiem i zatrzymanym przedtrzonowcem

Fig. 1. Panoramic view of patient with mutation of *APC* gene showing osteoma and impacted premolar

T a b e l a 1. **Wartości wskaźników PUW, OHI-S, PI dla grup badanych i kontrolnych**

T a b l e 1. **Values of DMF, OHI-S, PI indices for study and control groups**

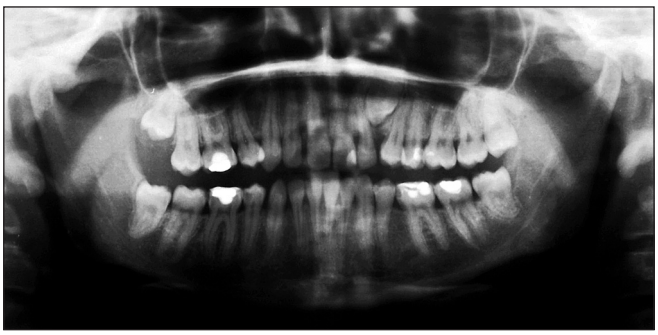
Wskaźnik Index	FAP			HNPCC		
	grupa badana study group	grupa kontrolna control group	p	grupa badana study group	grupa kontrolna control group	p
	mediana / median			mediana / median		
PUW / DMF	16,50	15,00	p > 0,350	12,00	13,00	p > 0,46
OHI-S	1,30	0,91	p < 0,035	0,99	0,99	p > 0,96
PI kliniczny Clinical PI	1,10	0,80	p > 0,950	0,53	0,62	p > 0,96
PI radiologiczny Radiological PI	0,34	0,30	p > 0,680	0,57	0,27	p > 0,28

T a b e l a 2. **Częstość występowania zaburzeń kostnych i zębowych w grupie FAP i grupie kontrolnej dla FAP**

T a b l e 2. **Prevalence of osseus and dental changes in FAP group and control group**

Rodzaj zaburzenia Kind of changes		Grupa FAP FAP group		Grupa kontrolna Control group		p
		n	%	n	%	
Kostniaki / Osteoma		2	13,33	0	0	p > 0,48
Blizna kostna / DBIs		2	13,33	1	6,66	p > 1,00
Hazy sclerosis		4	26,66	0	0	p > 0,09
Zębiaki / Odomtoma		1	6,66	0	0	p > 1,00
Zęby nadliczbowe / Supernumerary teeth		0	0,00	0	0	–
Zęby zatrzymane / Impacted teeth		5	33,33	0	0	p < 0,04
Anomalie budowy korzeni Abnormal roots	hipercementoza hypercementosis	2	13,33	0	0	p > 0,48
	wydłużone korzenie tapered roots	2	13,33	0	0	p > 0,48
	rozwidlenie furcation	1	6,66	0	0	p > 1,00
	zlane korzenie fused roots	3	20,00	0	0	p > 0,22

Do zmian tych należały: hipercementoza korzeni zębów, zęby zlane, głównie trzonowce szczęki, wydłużenie korzeni, rozdwojenie korzenia zęba 35. Zęby zatrzymane stwierdzono u 4 osób (26,66%), częściej u kobiet niż mężczyzn – różnica między grupą badaną a kontrolną była statystycznie istotna. U 1 mężczyzny stwierdzono występowanie obustronnie zatrzymanych kłów górnych, u 2 osób (kobiety i mężczyzny) jednostronne zatrzymanie kła górnego (ryc. 2), a u 1 kobiety zatrzymany ząb 35. Zębiak wykryto w 1 przypadku (6,66%).



Ryc. 2. Pantomogram pacjenta z mutacją genu *APC*, z widocznym zatrzymanym kłem górnym po stronie lewej

Fig. 2. Panoramic view of patient with mutation of *APC* gene showing left impacted maxillary canine

Dyskusja

Nowotwory jelita grubego są w Polsce istotnym problemem. Często są rozpoznawane za późno, gdy stopień zaawansowania jest tak duży, że leczenie nie jest skuteczne. W niniejszej pracy starano się przybliżyć dwie jednostki chorobowe i określić ewentualne zaburzenia stomatologiczne, które mogą zwiastować wystąpienie nowotworów jelita grubego, będących konsekwencją wysokiego ryzyka genetycznego. Dzięki większej świadomości ludzi, postępie medycyny i populacyjnym programom przesiewowym wykrywania rodzin z wysoką genetyczną predyspozycją do nowotworów diagnostyka nowotworów uległa znacznej poprawie. Ważne jest szukanie nowych możliwości i metod diagnostyki nowotworów. Wielu autorów proponuje jako badanie dodatkowe wykonanie zdjęcia pantomograficznego, stosowanego w stomatologii jako jedna z podstawowych metod diagnostyki zaburzeń układu stomatognatycznego.

Porównanie wyników pracy własnej z rezultatami innych autorów jest trudne, ponieważ dokładne informacje dotyczące zmian stomatologicznych (stanu uzębienia, higieny jamy ustnej, stanu przyzębia, stanu błony śluzowej jamy ustnej, rodzaju zgryzu, stanu stawu skroniowo-żuchwowego) w dostępnym piśmiennictwie nie są podawane.

Na podstawie badań stomatologicznych przeprowadzonych dotychczas u nosicieli mutacji genu *APC*, ukazano szereg zaburzeń kostnych i zębowych.

Thakker i wsp. [21] przebadali 154 pacjentów z 37 rodzin z FAP, których podzielono na 4 grupy. Grupę A stanowiło 85 osób w wieku 10–77 lat, u których rozpoznano kliniczne objawy choroby i mutację genu *APC*. Grupę B stanowiło 30 osób w wieku 11–64 lat należących do rodzin osób z FAP, jednak nie stwierdzono u nich mutacji w genie *APC*. Pozostałe dwie grupy to osoby z niskim ryzykiem rozwoju FAP (< 1%). Wszyscy pacjenci zostali poddani badaniu klinicznemu wewnątrzustnemu oraz u każdego wykonano zdjęcie pantomograficzne. *Thakker i wsp.* w swojej pracy poszukiwali zmian kostnych o typie kostniaków, DBIs, *hazy sclerosis* i ewentualnego powiązania z korzeniami zębowymi oraz zaburzeń zębowych w postaci zębiaków, zębów nadliczbowych i zatrzymanych. Zatrzymane zęby mądrości zostały wykluczone z analizy. U 81% pacjentów z grupy A zaobserwowano na zdjęciach pantomograficznych zaburzenia kostne, a więc znacznie częściej niż w badaniu własnym. Kostniaki stwierdzono u 54,1% osób, DBIs u 42,4% osób, *hazy sclerosis* u 32,9% osób. Zaburzenia kostne w grupie A występowały najczęściej u osób w przedziale wiekowym 31–40 lat. Zaburzenia zębowe stwierdzono u 37% pacjentów. Zębiaki u 8 (9,4%) osób, zęby nadliczbowe u 23 (27,1%) i zęby zatrzymane u 12 (14,1%) pacjentów. W pozostałych trzech grupach zmiany kostne stwierdzono tylko u 14 osób, natomiast zaburzenia zębowe tylko u 1 osoby. Różnica pomiędzy grupą osób dotkniętych FAP (grupa A) a pozostałymi grupami była statystycznie istotna.

Katou i wsp. [22] porównali wyniki badania 26 pacjentów z rozpoznaną FAP z grupą kontrolną. U każdego wykonano zdjęcie pantomograficzne w poszukiwaniu zmian kostno-zębowych. U 62% pacjentów z FAP zanotowano obecność zmian kostnych w porównaniu do 14% pacjentów grupy kontrolnej, stwierdzając statystycznie istotną różnicę. W przeciwieństwie do badań własnych, nie stwierdzono istotnej różnicy w związku z występowaniem zębów zatrzymanych zarówno w grupie osób z FAP (3,8%), jak i w grupie kontrolnej (1,5%). Zęby nadliczbowe i zębiaki nie zostały odnotowane w żadnej z badanych grup.

Søndergaard i wsp. [23] przebadali 97 pacjentów populacji fińskiej (50 osób) i duńskiej (47 osób) z rozpoznaną FAP w poszukiwaniu zaburzeń zębowych. Zaburzenia zębowe stwierdzono w 17 przypadkach (17%). U 11 pacjentów wykryto zęby nadliczbowe i/lub zębiaki, a u 9 zęby zatrzymane. Równoczesne występowanie zębów zatrzymanych, nadliczbowych i zębiaków stwierdzono u 3 pacjentów. Zmiany kostne (kostniaki) zaobserwowano u 41 osób populacji fińskiej i 36 osób populacji duńskiej. Nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy pomiędzy występowaniem kostniaków a obecnością polipów jelitowych, płcią i wiekiem.

Carl i *Sullivan* [24] przeanalizowali pantomogramy 24 pacjentów z FAP. Na podstawie badania wykazano obecność zaburzeń kostnych u 79% pacjentów oraz zaburzeń zębowych u 75%. Opisane zaburzenia zębowe to wrodzona niedoliczbowość zębów, zęby nadliczbowe, zęby zatrzymane, zaburzenia budowy i położenia zębów. Autorzy stwierdzili, że najczęściej występujące zęby zatrzymane to głównie kły

Tabela 3. **Rodzaje zaburzeń stomatologicznych u osób z mutacją genu *APC* na przykładzie różnych populacji**

Table 3. **Kind of dentistry anomalies in patients with mutation of *APC* gene in different populations**

Populacja Population	Zaburzenia stomatologiczne / Dentistry anomalies						
	zaburzenia kostne osseus chandes			zaburzenia zębowe / dental changes			
	kostniak osteoma	blizna kostna DBIs	*hazy sclerosis*	zębiak odontoma	zęby nadliczbowe supernumerary teeth	zęby zatrzymane impacted teeth	anomalie korzenia abnormal roots
Amerykańska / American							
Carl i *Sullivan*, 1989 [24]					+	+	+
Offerhaus et al., 1987 [25]	+			+	+		
Angielska / English							
Thakker et al., 1995 [21]	+	+	+	+	+	+	
Aggarwal et al., 2003 [26]	+	+	+	+	+	+	
Hunt et al., 1994 [27]	+						
Czeska / Czech							
Jirásek i *Chmel*,1986 [28]	+			+	+	+	
Duńska / Danish							
Bülow et al., 1986 [29]	+						
Søndergaard et al., 1987 [23]	+				+	+	
Japońska / Japanese							
Kubo et al., 1989 [30]	+			+	+	+	
Katou et al., 1989 [22]	+					+	
Ida et al., 1981 [31]	+			+	+	+	
Polska / Polish							
badania własne, 2006	+	+	+	+		+	+

górne, co zostało również potwierdzone w badaniu własnym oraz drugie przedtrzonowce dolne. *Carl* i *Sullivan* przedstawili przypadki zlania korzeni zębów trzonowych (głównie szczęki) i długich szpiczastych korzeni. Podobnie jak u *Katou i wsp.*, zębiaki nie zostały odnotowane w żadnym z analizowanych pantomogramów [22].

Rodzaje zaburzeń stomatologicznych u osób z mutacją genu APC na przykładzie różnych populacji opisywanych przez różnych autorów przedstawiono w tabeli 3.

Wnioski

1. Rodzaj i częstość zaburzeń stomatologicznych u osób z HNPCC są porównywalne ze zmianami typowymi dla populacji polskiej, co zostało potwierdzone badaniem klinicznym i radiologicznym.

2. U osób z polipowatością gruczolakowatą rodzinną mogą występować zaburzenia kostne o typie kostniaków, DBIs, *hazy sclerosis* i zaburzenia zębowe (zęby zatrzymane, zębiaki, anomalie budowy korzeni zębów). Zaburzenia te stwierdza się znacznie częściej niż w populacji. Częstość występowania pozostałych parametrów nie różni się istotnie w porównaniu z grupą kontrolną.

3. Znajomość powyższych zaburzeń stomatologicznych może pomóc w diagnostyce i profilaktyce raków jelita grubego będących konsekwencją wysokiego ryzyka genetycznego.

Piśmiennictwo

1. *Kładny J., Lubiński J.*: Genetyka w chirurgii. In: Podstawy chirurgii. Ed. J. Szmidt, Wyd. Med. Prakt. Kraków 2003, 48−50.
2. *Lynch H.T., Lynch J.*: Lynch syndrome: Genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. J. Clin. Oncol. 2000, 18, 19−31.
3. *Kaleta-Stasiołek D., Kwaśniewska M., Drygas W.*: Wybrane czynniki ryzyka i profilaktyka pierwotna raka jelita grubego. Przegl. Lek. 2003, 60, 170−175.
4. *Moore J., Cowled P.*: Hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. Aust. NZ J. Surg. 1999, 69, 6−13.
5. *Hisamuddin I.M., Yang V.W.*: Genetics of colorectal cancer. Med. Gen. Med. 2004, 6 (3).
6. *Rustgi A.K.*: Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. N. Engl. J. Med. 1994, 331, 1694−1702.
7. *Drews M., Krokowicz P., Banasiewicz T., Paszkowski J., Pławski A., Marciniak R.*: Diagnostyka, profilaktyka i leczenie chorych z polipowatością rodzinną jelita grubego. Now. Lek. 1999, 68, 8, 725−734.
8. *Lynch H.T., Smyrk T., Lynch J.F.*: Molecular genetics and clinical-pathology features of hereditary nonpoliposis colorectal carcinoma (Lynch syndrome). Oncology, 1998, 55, 103−108.
9. *Chesebro J.H., Badimon J.J.*: Identifying hereditary nonpolyposis colorectal cancer. N. Engl. J. Med. 1998, 338, 21, 1537−1541.
10. *Souza R.F.*: Review article: a molecular rationale for the how, when and why of colorectal cancer screening. Aliment. Pharmacol. Ther. 2001, 15, 451−462.
11. *Kraus C., Kastl S., Günther K., Klessinger S., Hohenberger W., Ballhausen W.G.*: A proven de novo germline mutation in HNPCC. J. Med. Genet. 1999, 36, 919−921.
12. *Leggett B.*: Clinical and public health challenges of cancer. When is molecular genetic testing for colorectal cancer indicated? J. Gastroenterol. Hepatol. 2002, 17, 389−393.
13. *Vasen H.F.A., Watson P., Mecklin J., Lynch H.T., The ICGHNPCC*: New clinical criteria for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC, Lynch syndrome) proposed by International Collaborative Group on HNPCC. Gastroenterology, 1999, 116, 1453−1456.
14. *McGrath D.R., Spigelman A.D.*: Hereditary colorectal cancer: keeping it in the family – the bowel cancer story. J. Intern. Med. 2002, 32, 325–330.
15. *Järvinen H.J., Peltomäki P.*: The complex genotype – phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004, 16, 5−8.
16. *Fearnhard N.S.*: Genetic disorders in gastroenterology and hepatology. APC gene and familial adenomatous polyposis. J. Gastroenterol. Hepatol. 2004, 19 (5), 598.
17. *Bell B., Mazzaferri E.L.*: Familial adenomatous poliposis (Gardner's syndrome) and thyroid carcinoma. A case report and review of the literature. Dig. Dis. Sci. 1993, 38, 1, 185−190.
18. *Potyrała M., Iwańczak B.*: Dziedziczne polipowatości przewodu pokarmowego u dzieci. Gastroenterol. Pol. 2001, 8, 361−366.
19. *Zbarańska S., Szczepanowska A., Bień-Skowronek I., Szewczyk L.*: Różnorodność zaawansowania objawów klinicznych wśród członków rodziny z zespołem Gardnera. Pediat. Pol. 1997, 72, 1159−1162.
20. *Søndergaard J.O., Rasmussen M.S. ; Videbaek H., Bernstein I.T., Myrhoj T., Kristiansen V.B.*: Mandibular osteomas in sporadic colorectal carcinoma. A genetic marker. Scand. J. Gastroenterol. 1993, 28, 23−24.
21. *Thakker N., Davies R., Horner K., Armstrong J., Clancy T., Guy S.*: The dental phenotype in familial adenomatous poliposis: diagnostic application of a weighted scoring system for changes on dental panoramic radiographs. J. Med. Genet. 1995, 32, 458−464.
22. *Katou F., Motegi K., Baba S.*: Mandibular lesions in patients with adenomatosis coli. J. Craniomaxillofac. Surg. 1989, 17, 354−358.
23. *Søndergaard J.O., Bülow S., Järvinen H., Wolf J., Witt I.N., Tetens G.*: Dental anomalies in familial adenomatous poliposis coli. Acta Odontol. Scand. 1987, 45, 61−63.
24. *Carl W., Sullivan M.A.*: Dental abnormalities and bone lesions associated with familial adenomatous polyposis: report of cases. J. Am. Dent. Assoc. 1989, 119, 137−139.
25. *Offerhaus G.J.A., Levin L.S., Giardiello F.M., Yardley J.H., Haunilton S.V., Luk G.D.*: Occult radiopaque jaw lesions in familial adenomatous polyposis coli and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. Gastroenterology, 1987, 93, 490−497.
26. *Aggarwal V.R., Sloan P., Macfarlane T.V., Clancy T., Evans G., Thakker N.*: Dento-osseous changes as diagnostic markers in familial adenomatous polyposis families. Oral Dis. 2003, 9, 29−33.
27. *Hunt L.M., Robinson M.H.E., Hugkulstone C.E., Clarke B., Varnon S.A., Gregson R.H.S.*: Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium and mandibular osteomata as markers in familial colorectal cancer. Br. J. Cancer, 1994, 70, 173−176.
28. *Jirásek V., Chmel J.*: Bone changes in hereditary adenomatosis coli. Acta Univ. Carol. [Med] (Praha) 1986, 32, 5/6, 473−479.
29. *Bülow S., Holm N.V., Søndergaard J.O., Witt I.N., Tetens G.*: Mandibular osteomas in unaffected sibs and children of patients with familial polyposis coli. Scand. J. Gastroenterol. 1986, 21, 744−748.
30. *Kubo K., Miyatani H., Takenoshita Y., Abe K., Oka M., Jida M.*: Widespread radiopacity of jaw bones in familial adenomatosis coli. J. Craniomaxillofac. Surg. 1989, 17, 350−353.
31. *Ida M., Nakamura T., Utsunomiya J.*: Osteomatous changes and tooth abnormalities found in jaws of patients with adenomatosis coli. Oral Surg. 1981, 52, 1, 2−11.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 112–117

KATARZYNA JAMROSZCZYK, DANUTA GÓRNIAK[1], MARIUSZ LIPSKI,
JADWIGA BUCZKOWSKA-RADLIŃSKA, MATYLDA TRUSEWICZ

POSTĘPOWANIE Z PACJENTAMI UPOŚLEDZONYMI UMYSŁOWO I DOTKNIĘTYMI WRODZONYMI WADAMI ROZWOJOWYMI W CZASIE LECZENIA ORTODONTYCZNEGO

PROCEEDING WITH PATIENTS HAVING MENTAL IMPAIRMENT AND THOSE AFFECTED BY CONGENITAL DEVELOPMENT ANOMALIES DURING ORTHODONTIC TREATMENT

Zakład Stomatologii Zachowawczej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Jadwiga Buczkowska-Radlińska*

[1] Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

The aim of the work was to describe the specificity of proceeding with patients having mental impairment and those affected by congenital development anomalies during orthodontic treatment. At the same time, an attempt has been made at solving some problems concerning the treatment of patients with special needs. Based on available references three model syndromes of congenital development anomalies with coexisting mental impairment have been described: Down, Lejeune and Williams syndromes. It results from the descriptions and discussions included in this work that the possibilities of optimal cooperation and most effective treatment of patients affected by congenital birth defects and by mental impairment are conditioned, among other things, by: good contact between a doctor, a patient and a parent (guardian), availability and application of the best treatment solutions as well as coordinated implementation of a common therapeutic plan by members of an interdisciplinary team in specialized medical health centres.

K e y w o r d s: congenital development anomalies − mental impairment − orthodontic treatment.

Streszczenie

Celem pracy było opisanie specyfiki postępowania i współpracy z pacjentami upośledzonymi umysłowo i dotkniętymi wrodzonymi wadami rozwojowymi w czasie leczenia ortodontycznego. Jednocześnie podjęto próbę rozwiązania niektórych problemów dotyczących leczenia pacjentów specjalnej troski. Na podstawie piśmiennictwa opisano 3 przykładowe zespoły wad rozwojowych ze współistniejącym upośledzeniem umysłowym: zespół Downa, Lejeune'a i Williamsa. Z zamieszczonych opisów i przeprowadzonych w pracy rozważań wynika, że możliwości optymalnej współpracy i najbardziej efektywnego leczenia pacjentów dotkniętych wadami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym są uwarunkowane m.in.: dobrym kontaktem lekarza z pacjentem i z rodzicem (opiekunem), dostępnością i stosowaniem najlepszych rozwiązań leczenia oraz skoordynowaną realizacją wspólnego planu terapeutycznego przez członków interdyscyplinarnego zespołu w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych.

H a s ł a: wrodzone wady rozwojowe – upośledzenie umysłowe – leczenie ortodontyczne.

*

Założenia Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) kładą nacisk na konieczność łączenia ogólnych celów zdrowotnych z celami stomatologicznymi [1]. Zgodnie z definicją WHO, osobami niepełnosprawnymi są te, które na skutek fizycznego lub umysłowego niedoboru doznały odsunięcia od pełnego uczestnictwa w normalnej aktywności swojej grupy wiekowej, łącznie z aktywnością społeczną, wypoczynkową i wychowawczą. Rozwój współczesnej medycyny stworzył nowe możliwości na wydłużenie i poprawę jakości życia osób niepełnosprawnych. W celu wspierania tych osób i rozwiązywania ich problemów z zakresu stomatologii zostało powołane Międzynarodowe Stowarzyszenie Lekarzy Stomatologów dla Osób Niepełnosprawnych – *International Association of Dentistry for the Handicapped* [2]. Stowarzyszenie to propaguje wśród dentystów znajomość zasad warunkujących nieprawidłowy rozwój fizyczny i psychiczny dzieci oraz młodzieży niepełnosprawnej, co pozwala na skuteczną profilaktykę i postępowanie w czasie leczenia stomatologicznego. Szacuje się, że w Polsce jest obecnie ok. 20 000 dzieci w wieku 3−18 lat upośledzonych umysłowo [3]. Istotna grupa tych dzieci (ok. 40%) wymaga leczenia ortodontycznego z powodu wad zgryzu [2, 4]. Leczenie ortodontyczne pacjentów upośledzonych umysłowo wpływa znacząco na poprawę jakości ich życia, gdyż przywraca funkcję i estetykę jamy ustnej. Problematyka leczenia ortodontycznego pacjentów z upośledzeniem umysłowym jest jednak złożona − tym bardziej, że często dotyczy osób dotkniętych jednocześnie wrodzonymi wadami rozwojowymi. Nieliczne zagraniczne publikacje dotyczące postępowania ortodontycznego z pacjentami upośledzonymi umysłowo, sporadycznie poruszają problem współistniejących u tych osób wrodzonych wad rozwojowych [5]. W dostępnym polskim piśmiennictwie nie znaleziono żadnych doniesień łączących oba te zagadnienia.

Z tego względu za cel pracy postawiono określenie warunków współpracy z pacjentami upośledzonymi umysłowo i dotkniętymi wrodzonymi wadami rozwojowymi podczas terapii ortodontycznej oraz propozycje rozwiązania wymienionych problemów.

Współpraca lekarza z pacjentem upośledzonym umysłowo jest utrudniona z uwagi na niedojrzałość społeczną oraz niedorozwój cech poznawczych [6, 7]. U osób tych występują zniekształcenia w postrzeganiu osób, zjawisk oraz ich wzajemnych związków. Obniżona zdolność myślenia powoduje błędną ocenę rzeczywistości przez osobę upośledzoną i utrudnia jej odnalezienie się w tej rzeczywistości. Nowe sytuacje związane z postępowaniem stomatologicznym − w tym również ortodontycznym, są często postrzegane przez takiego pacjenta jako niejasne i zagrażające. Wywołuje to w konsekwencji lęk, niechęć, a nawet rezygnowanie z leczenia. Poziom odczuwanego lęku przed zabiegiem stomatologicznym jest istotnym czynnikiem współpracy [8]. Wysoki poziom lęku zdecydowanie utrudnia leczenie i profilaktykę stomatologiczną. Z tego powodu ważną rolę w leczeniu ortodontycznym osób upośledzonych umysłowo odgrywają wizyty adaptacyjne. W czasie tych wizyt pacjenci oswajają się z nowym otoczeniem, jakim jest gabinet, poznają lekarza, nabierają do niego zaufania, a to zwiększa poczucie ich bezpieczeństwa, obniża poziom lęku i ułatwia dalszą współpracę.

Inną charakterystyczną cechą pacjentów upośledzonych umysłowo w aspekcie leczenia ortodontycznego jest ich bardzo niski poziom motywacji do leczenia. Jest to czynnik poważnie utrudniający leczenie. Niektórzy pacjenci nie zgłaszają się na wizyty kontrolne, nie noszą systematycznie aparatów ortodontycznych i rzadziej, niż jest to zalecane, rozkręcają śruby w aparatach ruchomych. Regularne kontakty dziecka upośledzonego umysłowo z ortodontą podczas wizyt kontrolnych odgrywają istotną rolę w terapii i zwiększają motywację do dalszego leczenia. W rozwiązaniu tych problemów bardzo pomocne jest również zaangażowanie rodziców (opiekunów) w proces terapeutyczny [9]. Kontakt lekarza z rodzicem jest bardzo ważny, ponieważ zapewnia kontrolę właściwego użytkowania aparatu (prawidłowe zakładanie aparatu, rozkręcanie śruby, czas noszenia, czyszczenie i warunki przechowywania aparatu).

Najważniejszym czynnikiem decydującym o poziomie lęku i motywacji do leczenia stomatologicznego u pacjenta jest osoba lekarza. Takie cechy, jak: łagodność, spokój i atencja decydują o dobrym kontakcie dentysty z pacjentem. Dodatkowo dla dzieci upośledzonych umysłowo ważne jest nawiązywanie kontaktu niewerbalnego z lekarzem (głaskanie, dotyk, łagodny tembr głosu). Różne formy psychoterapii mogą wspomagać leczenie stomatologiczne pacjentów upośledzonych umysłowo, obniżając poziom lęku i zwiększając ich motywację do regularnych wizyt w gabinecie. Przykładową propozycją mogłoby być organizowanie przy gabinetach stomatologicznych Sal Doświadczania Świata, tzw. Sal Snoezelen (z holenderskiego: *snoezelen* − doświadczanie świata). Metoda Sal Doświadczania Świata jest powszechnie stosowaną na świecie. Jej niewielkie wykorzystanie w Polsce wynika z braku funduszy oraz małej oferty dokształcania terapeutów specjalizujących się w jej stosowaniu. Sala Doświadczania Świata to specjalnie wyodrębnione pomieszczenie, wyposażone w różnorodne urządzenia stymulujące rozwój wszystkich zmysłów. Urządzenia te, w zależności od potrzeb, dostarczają dzieciom różnego rodzaju bodźców. Znajdować się tam mogą m.in. emiter zapachów, kula lustrzana, kurtyna światłowodów, łóżko i kolumna wodna. Elementy tworzące salę zachęcają do aktywności, zapewniają spokój i bezpieczeństwo, redukują stres i napięcie nerwowe. Prowadzona w salach terapia pomaga osobom niepełnosprawnym odbierać, uporządkować i przeżywać świat. Jest to aktywizowanie osób upośledzonych umysłowo, przede wszystkim w zakresie doświadczeń zmysłami z pomocą światła, odgłosów, zapachów, elementów do dotykania itp. Metoda Sal Doświadczania Świata zapewnia pacjentom poczucie spokoju i bezpieczeństwa. Bardzo ważnym efektem pobytu w Sali Doświadczania Świata jest redukcja stresów i napięć nerwowych wynikających

ze specyfiki życia upośledzonego oraz zapewnienie odprężenia i wypoczynku. Organizowanie Sal Doświadczania Świata przy gabinetach stomatologicznych, w formie poczekalni, mogłoby obniżyć poziom lęku przed wizytą, zwiększyć motywację do regularnego zgłaszania się na wizyty kontrolne i w efekcie skutecznie poprawić jakość leczenia.

Z dostępnych publikacji dotyczących stanu jamy ustnej dzieci z upośledzeniem umysłowym wynika, że 90% ma złą higienę jamy ustnej, a frekwencja próchnicy wynosi 94% [2, 3, 9, 10, 11, 12]. Im wyższy stopień upośledzenia umysłowego, tym wyższa frekwencja próchnicy. Wyniki te kształtują się znacznie poniżej norm krajowych dotyczących dzieci zdrowych i wskazują na to, jak konieczna jest dostępność opieki stomatologicznej dla dzieci upośledzonych umysłowo [13, 14, 15, 16]. Również w czasie leczenia ortodontycznego tych pacjentów powinno się uwzględniać ścisły reżim higieny jamy ustnej, której zły stan wypływa nieraz z postawy rodziców, ignorujących niekiedy problemy opieki stomatologicznej i wyrażający tym niechęć do dodatkowego leczenia swych dzieci. Niejednokrotnie rodzice nieświadomie przyczyniają się do rozwoju próchnicy u swoich dzieci − zbyt często pozwalających im spożywać słodycze, rozpieszczając je w ten sposób, aby zrekompensować kalectwo [2]. Zamiast kariogennego cukierka formą nagrody powinien być owoc lub warzywo (jabłko, marchewka) i wspólna zabawa z dzieckiem. Badania, leczenie i profilaktyka przeciwpróchnicowa wszystkich pacjentów leczonych ortodontycznie powinny być przeprowadzane przed, wielokrotnie w czasie oraz po zakończonym leczeniu. Na każdym z etapów leczenia ortodontycznego pacjenci powinni charakteryzować się bardzo dobrym stanem higieny jamy ustnej [17]. Ważne jest nauczenie i przyzwyczajenie pacjentów do prawidłowego szczotkowania zębów, a w czasie leczenia − systematyczna kontrola higieny jamy ustnej preparatami wybarwiającymi płytkę bakteryjną, jak również powtarzany instruktaż higieny jamy ustnej (szczotkowanie, nitkowanie) [17, 18, 19]. Skuteczność instruktażu jest większa po zademonstrowaniu pacjentowi zabiegów higienicznych na modelach, rysunkach i na jego własnych zębach. Dzieci upośledzone w stopniu lekkim powinny przeprowadzać szczotkowanie zębów z użyciem past z zawartością fluoru. U dzieci głębiej upośledzonych zalecane jest płukanie jamy ustnej środkami odkażającymi, zwalczającymi płytkę nazębną, np. 0,12% roztworem chlorheksydyny. Dla „mniej zdyscyplinowanych pacjentów" leczonych stałymi aparatami ortodontycznymi, producenci wprowadzili niedawno ligatury z zawartością srebra, które działają przeciwbakteryjnie. Należy jednak pamiętać, że niewłaściwa higiena jamy ustnej jest przeciwwskazaniem do leczenia stałym aparatem ortodontycznym. Dieta pacjentów powinna być obfita w owoce i warzywa. Z posiłku należy wyeliminować próchnicotwórcze węglowodany. Dzieci upośledzone umysłowo, podobnie jak dzieci zdrowe, powinny być objęte regularną profilaktyką fluorową. W praktyce jednak planowa profilaktyka i systematyczne leczenie przeciwpróchnicowe osób upośledzonych umysłowo są niestety rzadkością. Przyczyną są zgłaszane przez dentystów trudności w czasie leczenia, jak również fakt, że pacjentom z upośledzeniem umysłowym należy z reguły poświęcić dużo więcej czasu niż dzieciom o prawidłowym rozwoju [9]. Podobne trudności odnoszą się do wizyt kontrolnych w czasie leczenia ortodontycznego. Dla wyeliminowania niektórych problemów, praktycznym rozwiązaniem przydatnym w pracy ze wszystkimi pacjentami, lecz w szczególności z dziećmi dotkniętymi upośledzeniem umysłowym, może być stosowanie w gabinecie ortodontycznym:

– szybko tężejących mas wyciskowych, o przyjemnych smakach i zapachach;

– samowytrawiających systemów łączących w celu skrócenia czasu zabiegu oraz uniknięcia nieprzyjemnego smaku konwencjonalnych wytrawiaczy;

– cementów szkłojonomerowych w warunkach utrudnionego utrzymania suchości jamy ustnej;

– zamków zamiast pierścieni w celu uniknięcia niekomfortowych dla pacjentów procedur związanych z cementowaniem pierścieni;

– łuków ortodontycznych o długiej pamięci kształtu w celu wydłużenia odstępów pomiędzy wizytami;

– samoligaturujących zamków, które zapewniają pacjentom większy komfort w czasie wizyt kontrolnych i ułatwiają zachowanie prawidłowej higieny;

– zaawansowanych technik chirurgii ortognatycznej, które są mniej inwazyjne, a bardziej przewidywalne;

– implantów w czasie leczenia ortodontycznego (jako zakotwienie) oraz do odbudowy protetycznej w przypadku braków zawiązków zębów [5].

Upośledzenie umysłowe współistnieje często z zespołami wad rozwojowych uwarunkowanymi genetycznie [20, 21]. Przykładem takich wad są: zespół Downa, zespół Lejeune'a czy zespół Williamsa. Znajomość charakterystycznych cech zaburzeń rozwojowych występujących w przebiegu tych zespołów jest niezbędna w leczeniu ortodontycznym pacjentów. Ułatwia to ortodoncie nawiązanie właściwego kontaktu z pacjentem, przeprowadzenie diagnostyki, ustalenie optymalnego planu leczenia, przewidywanie trudności w leczeniu oraz rozwiązywanie ewentualnych problemów.

Zespół Downa (trisomia 21 grupy G), został wyodrębniony przez Langdona Downa w 1866 r. Dzieci z tym zespołem stanowią 5−10% wszystkich upośledzonych umysłowo. Rozwój umysłowy tych osób nie przekracza poziomu dziecka 6−7-letniego. Chłopcy są dotknięci częściej tym zespołem [20]. Cechami charakterystycznymi występującymi u pacjentów z zespołem Downa są: niski wzrost, małogłowie, skośne ustawienie szpar ocznych, szerokie rozstawienie gałek ocznych. W obrębie oczu, na obwodzie tęczówki, charakterystyczne są plamki Brushfielda. Nasada nosa jest wklęsła. Pacjenci z zespołem Downa mają wiotką, marmurkowatą skórę, której towarzyszy duża wiotkość mięśni. Na dłoniach występuje tzw. małpia bruzda, biegnąca wzdłuż czterech palców. Około 40% pacjentów z zespołem

Downa cierpi na zaburzenia sercowo-naczyniowe, co w odniesieniu do niektórych zabiegów stomatologicznych bez zastosowanej uprzednio profilaktyki kardiologicznej może stanowić zagrożenie wystąpieniem podostrego zapalenia wsierdzia. Takie zagrożenie dotyczy zwłaszcza pacjentów po przebytych zabiegach operacyjnych na sercu [22]. W obrębie narządu żucia stwierdza się najczęściej: przednio-tylny (54% pacjentów) i/lub poprzeczny niedorozwój szczęki (65% pacjentów), co może skutkować przodozgryzem rzekomym, i/lub zgryzem krzyżowym. Ponadto występują: opóźnione ząbkowanie, przetrwałe zęby mleczne, transpozycje (15% pacjentów), atypowy kształt i wielkość zębów, braki zawiązków zębów (20 razy częściej w porównaniu ze zdrową populacją). Najczęstszą wadą zgryzu jest zgryz otwarty powstający na skutek występującego dużego, hipotonicznego języka. Z powodu nieprawidłowej budowy i funkcji języka pacjenci mogą mieć również niewyraźną mowę. U pacjentów z zespołem Downa stosunkowo często występują problemy z odżywianiem. Charakterystycznym objawem w jamie ustnej są zapalenia dziąseł i przyzębia. Pomimo występującego u pacjentów z zespołem Downa upośledzenia umysłowego nie należy zakładać z góry braku czy utrudnionej współpracy. Postępowanie ortodontyczne u tych osób jest podobne jak u dzieci zdrowych. Dodatkowo, w celu zmniejszenia poziomu lęku i stresu u pacjenta, zwłaszcza w czasie pierwszych wizyt w gabinecie, można zastosować wspomagające metody psychoterapeutyczne [23]. Jednym z proponowanych rozwiązań może być terapia akustyczno-somatosensoryczna [24]. Wpływa ona na organizm nie tylko przez muzykę, ale także poprzez przekazywanie wibracji bezpośrednio na ciało pacjenta. Poza typowymi dla poszczególnych wad zgryzu metodami terapeutycznymi u dzieci z zespołem Downa stosuje się leczenie metodą Castillo−Moralesa. Na uwagę zasługuje stosowana w Zakładzie Ortodoncji Instytutu Stomatologii Akademii Medycznej w Warszawie zmodyfikowana płytka stymulacyjna przeznaczona do wczesnej stymulacji ortodontycznej i logopedycznej. Celem tej metody leczenia jest uzyskanie prawidłowego, spontanicznego ustawienia języka oraz zwiększenie napięcia mięśnia okrężnego ust w jak najmłodszym wieku [25].

Zespół Lejeune'a (delecja chromosomu 5 grupy B), czyli choroba kociego krzyku, została opisana po raz pierwszy w 1963 r. przez *Lejeune i wsp.* u trojga dzieci z głębokim upośledzeniem rozwoju psychicznego i fizycznego oraz występującym żałosnym płaczem przypominającym miauczenie kota [26]. Lejeune uważał, że charakterystyczny płacz dziecka jest wyrazem niedorozwoju krtani lub nagłośni. Od czasu pierwszego doniesienia opisano na świecie ponad 300 przypadków tej abberacji chromosomowej, z tego kilka w Polsce [27]. Obliczono, że występuje ona prawdopodobnie z częstością 1/50 000 żywych urodzeń. W przebiegu zespołu stwierdzono ponadto występowanie takich zaburzeń morfologicznych, jak: małogłowie, szeroki nos, szeroko rozstawione oczy, okrągła twarz i nisko osadzone uszy. Charakterystyczny jest układ bruzd papilarnych skóry dłoni i palców. U chorych dzieci z reguły występują trudności w karmieniu, niemowlęta mają trudności w ssaniu i połykaniu, zwłaszcza pokarmów płynnych, lepiej spożywają pokarmy stałe. Rzadziej opisuje się zaburzenia oddechu u noworodków i najmłodszych niemowląt, niedorozwój narządów płciowych zewnętrznych, obecność wad wrodzonych, m.in. serca i nerek. U pacjentów z zespołem Lejeune'a często występują niedorozwój i cofnięcie żuchwy oraz związane z tym wady zgryzu [11, 26, 27].

Zespół Williamsa (mutacja genu 7q11.23) to normokalcemiczna postać samoistnej hiperkalcemii z dysmorfią budowy ciała i osteosklerozą [20]. Zespół jest rozpoznawany z częstością 1:10 000, co oznacza, że rocznie w Polsce rodzi się ok. 40 dzieci dotkniętych tą chorobą [28]. Ze względu na zaobserwowaną dużą różnorodność objawów oraz zmieniający się wraz z wiekiem wygląd twarzy (brak specyficznej odrębności w niemowlęctwie), choroba często rozpoznawana jest dopiero ok. 6. r.ż. Obecnie, dzięki możliwości weryfikacji rozpoznania za pomocą analizy molekularnej i metod cytogenetyki, zespół ten można rozpoznać w okresie niemowlęcym. Umożliwia to zastosowanie już we wczesnym okresie życia chorego właściwego postępowania terapeutycznego i profilaktycznego oraz udzielenie rodzicom chorego dziecka porady genetycznej [29]. Do cech charakterystycznych zespołu Williamsa należą: znamiennie niski, chrapliwy głos oraz upośledzenie rozwoju umysłowego i fizycznego. O szczególnym wyglądzie twarzy stanowią: uwypuklone czoło, niezgrabny nos, obwisłe policzki, szerokie usta, pełne wargi, wystający podbródek (twarz fauna). Występujące w przebiegu zespołu zmiany sercowo-naczyniowe mogą grozić podostrym zapaleniem wsierdzia. Z tego względu przed wykonywaniem niektórych zabiegów stomatologicznych (np. skalingi, ekstrakcje) należy dokładnie zebrać wywiad, a w razie konieczności należy skontaktować się z lekarzem ogólnym lub kardiologiem. W jamie ustnej stwierdza się dysplazję uzębienia. Zęby są małe (mikrodoncja), nieprawidłowo ustawione, z ubytkami i zaburzeniami mineralizacji (hipoplazja szkliwa). Częstym zaburzeniem są braki zawiązków zębów. Charakterystyczne są również niedorozwój żuchwy i szeroka szczęka. Osoby z zespołem Williamsa, poza lekkim upośledzeniem umysłowym, charakteryzują się wesołym, przyjacielskim usposobieniem, a także nadwrażliwością psychoemocjonalną, co należy uwzględnić w kontaktach z pacjentami. W warunkach gabinetu stomatologicznego może to wpływać na wydłużenie czasu wizyty, o czym warto pamiętać planując leczenie i ustalając terminarz spotkań. Daje to możliwość nawiązania lepszego kontaktu z pacjentem i uzyskania ogromnej satysfakcji ze współpracy.

Na podstawie powyższych opisów i wcześniejszych rozważań nasuwa się stwierdzenie, że leczenie ortodontyczne wad rozwojowych ze współistniejącym upośledzeniem umysłowym wymaga stworzenia zespołu współpracujących ze sobą lekarzy wielu specjalności [30]. W zależności od

specyfiki schorzenia i wynikających z niej potrzeb leczenia, są nimi: neonatolog, pediatra, kardiolog, nefrolog, chirurg, laryngolog, okulista, psychiatra, radiolog i inni. W wielu przypadkach wskazana jest współpraca ortodonty z dentystami innych specjalności: chirurg stomatologiczny i szczękowo-twarzowy, pedodonta, protetyk, periodontolog. Polega ona najczęściej na konsultacjach, a w niektórych sytuacjach na wspólnym badaniu jamy ustnej oraz na zaplanowaniu, a następnie realizowaniu uzgodnionych etapów leczenia. Ważne jest, aby wszyscy członkowie zespołu znali kompleksowy plan leczenia pacjenta i aby możliwe było dogodne dla pacjenta dostosowanie w czasie poszczególnych zabiegów i wizyt kontrolnych, skoordynowanie ortodontycznych wizyt kontrolnych z planem leczenia całego zespołu interdyscyplinarnego, zapobiegnie przerywaniu leczenia z powodu równoległych terapii towarzyszących (np. zabiegi chirurgiczne, hospitalizacja). Rozwiązaniem wielu problemów związanych z leczeniem pacjentów upośledzonych umysłowo i dotkniętych jednocześnie wrodzonymi wadami rozwojowymi mogłoby być utworzenie gabinetów stomatologicznych, w tym ortodontycznych, wyspecjalizowanych w leczeniu tych dzieci. Takie gabinety mogłyby działać w oparciu o specjalnie dla nich utworzony program. Istniejący już podobny ministerialny program opieki nad dziećmi z rozszczepami wargi i/lub podniebienia od lat wspiera terapię polskich dzieci dotkniętych tą wadą rozwojową. Europejskim odpowiednikiem polskiego programu ministerialnego jest program Eurocleft. Dzieci upośledzone umysłowo, dotknięte wrodzonymi wadami rozwojowymi są, podobnie jak dzieci z rozszczepem wargi i podniebienia, grupą pacjentów szczególnej troski. Powinny być leczone przez specjalnie przygotowane i przeszkolone zespoły lekarzy, pielęgniarek i higienistek. Czas trwania wizyt kontrolnych powinien być odpowiednio do potrzeb pacjenta i lekarza dłuższy niż standardowo. Lekarz dentysta w czasie leczenia powinien być przyzwyczajony do niecodziennych dźwięków, przykrych widoków i odruchów, jakie spotyka się u chorych, którzy nie kontrolują swojego zachowania [2]. Bardzo ważny jest dobry, przyjazny kontakt ortodonty z dzieckiem, panująca w gabinecie atmosfera bezpieczeństwa i akceptacji dla pacjenta szczególnej troski. Trudno jest zawsze przewidzieć, jak dziecko zachowa się w gabinecie stomatologicznym. Z tego względu istotna byłaby współpraca lekarza z psychologiem dziecięcym [3].

W podsumowaniu należy stwierdzić, że możliwości rozwiązywania problemów leczenia ortodontycznego pacjentów z wrodzonymi wadami rozwojowymi i upośledzeniem umysłowym są uwarunkowane m.in. dobrym kontaktem: lekarza z pacjentem i z rodzicem (opiekunem), dostępnością i stosowaniem najlepszych rozwiązań leczenia oraz skoordynowaną realizacją wspólnego planu terapeutycznego przez członków interdyscyplinarnego zespołu w wyspecjalizowanych ośrodkach medycznych.

Sposoby postępowania leczniczego w przypadku wrodzonych wad rozwojowych nie były przedmiotem powyższych rozważań, lecz stanowią inny ważny temat w dziedzinie ortodoncji.

Piśmiennictwo

1. *Adamowicz-Klepalska B., Wierzbicka M., Strużycka I.*: Założenia i cele zdrowia jamy ustnej w kraju na lata 2006–2020. Czas. Stomatol. 2005, 58, 6, 457–460.
2. *Wójciak L.*: Dzieci niepełnosprawne a opieka stomatologiczna. In: Stomatologia wieku rozwojowego. Ed. M. Springer-Nodzak. PZWL, Warszawa 1999, 720–728.
3. *Franaszek E.*: Postawa dziecka a zabiegi stomatologiczne. In: Stomatologia zachowawcza wieku rozwojowego. Ed. Z. Knychalska-Karwan. Wyd. Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków 1999, 467–474.
4. *Śmiech-Słomkowska G., Dubojska A.M., Defińska-Kaniorska A.*: Wady zgryzu i potrzeby leczenia ortodontycznego u dzieci z upośledzeniem umysłowym. Czas. Stomatol. 2006, 59, 1, 42–46.
5. *Musich D.*: Orthodontic intervention and patients with Down syndrome. The role of inclusion, technology and leadership. Angle Orthod. 2006, 76, 4, 734–735.
6. *Mrugalska K.*: Upośledzenie umysłowe, nowe oczekiwania – nowe szanse. Probl. Rehab. Społ. Zaw. 1994, 3, 9–18.
7. *Zys T., Nowak W.*: Kompleksowy model terapii osób upośledzonych umysłowo. Psychiat. Pol. 1995, 29, 3, 381–393.
8. *Sporniak-Tutak K.*: Ocena lęku u pacjentów przed zabiegami stomatologicznymi. Czas. Stomatol. 1995, 48, 6, 396.
9. *Wójciak L.*: Problemy opieki stomatologicznej nad dziećmi niepełnosprawnymi. Pozn. Stom. 1985, 67, 67–70.
10. *Barańska-Gachowska M., Lisiewicz-Dyduch J., Lampka Kompała J.*: Ocena stanu uzębienia i przyzębia u dzieci upośledzonych umysłowo. Czas. Stomatol. 1986, 39, 2, 87–94.
11. *Borysewicz-Lewicka M., Kaczmarek A., Krokos K.*: Ocena stanu uzębienia uczniów szkoły specjalnej. Czas. Stomatol. 1996, 49, 12, 813–816.
12. *Wójciak L., Lausch-Żuk J., Twardowski A., Stachowiak K.*: Czynniki wpływające na profilaktykę i leczenie zębów u dzieci upośledzonych umysłowo w stopniu lekkim. Czas. Stomatol. 1990, 43, 8, 459–463.
13. *Górski M., Buczkowska-Radlińska J.*: Stan zębów i przyzębia dzieci z upośledzeniem umysłowym umiarkowanym a świadomość zdrowotna ich rodziców. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007, 53, 2, 79–86.
14. *Kozak R., Buczkowska-Radlińska J.*: Stan zębów dzieci upośledzonych umysłowo w wieku 11–13 lat przebywających w specjalnych ośrodkach szkolno-wychowawczych. Czas. Stomatol. 2005, 58, 8, 555–561.
15. *Kozak R., Buczkowska-Radlińska J.*: Higiena jamy ustnej oraz stan przyzębia dzieci upośledzonych umysłowo w stopniu umiarkowanym. Czas. Stomatol. 2005, 58, 12, 885–891.
16. *Kozak R.*: Stan zdrowia zębów i przyzębia oraz potrzeby lecznicze dzieci upośledzonych umysłowo przebywających w specjalnych ośrodkach szkolno-wychowawczych województwa zachodniopomorskiego. Ann. Acad. Med. Stetin. 2004, 50, 2, 149–156.
17. *Radlińska J.*: Stan przyzębia u dzieci leczonych ruchomymi aparatami ortodontycznymi. Czas. Stomatol. 1990, 43, 3, 165–168.
18. *Śmiech-Słomkowska G., Jabłońska-Zrobek J.*: Higiena jamy ustnej pacjentów leczonych stałymi aparatami ortodontycznymi. Mag. Stom. 2003, 9, 19–20.
19. *Śmiech-Słomkowska G., Jabłońska-Zrobek J.*: The effect of oral health education on dental plaque development and the level of caries-related Streptococcus mutans and Lactobacillus spp. Eur. J. Orthod. 2007, 29, 157–160.
20. *Kopyść Z.*: Kompendium zespołów i rzadkich chorób dziecięcych. PZWL, Warszawa 1983.
21. *Masztalerz A.*: Diagnostyka i leczenie wad rozwojowych twarzy. Mag. Stom. 1995, 7, 17–25.
22. *Waynura H., Luboiński P.*: Ocena zabiegów z zakresu chirurgii stomatologicznej wykonywanych ambulatoryjnie w znieczuleniu

ogólnym u osób z niedorozwojem umysłowym. Czas. Stomatol. 1978, 31, 1, 45–50.
23. *Rauer B.*: Psychoterapia a zabiegi stomatologiczne u dzieci przedszkolnych i szkolnych. Pozn. Stom. 1981, 101–102.
24. *Kucharski Z.*: Terapia akustyczno-somatosensoryczna i możliwości jej zastosowania w stomatologii – przegląd piśmiennictwa. Czas. Stomatol. 2003, 56, 2.
25. *Siemińska-Piekarczyk B., Młynarska-Zduniak E.*: Wczesna rehabilitacja ortodontyczna u dzieci z zespołem Downa. Czas. Stomatol. 2004, 57, 10, 670–674.
26. *Lejeune J., Lafourcode J., de Grouchy J.*: Sem. Hop. Paris 1964, 40, 1069.
27. *Goncerzewicz M., Wiśniewski L., Mospinek M., Szymańska J., Krajewska-Walasek M.*: Zespół Cri-Du-Chat u dwojga dzieci. Ped. Pol. 1980, 55, 1, 65–69.
28. *Krajewska-Walasek M.*: Zespół Williamsa w praktyce klinicznej. Ped. Pol. 1998, 73, 6, 545–552.
29. *Bocian E., Stankiewicz P., Jakubów-Durska K., Helias-Rodziewicz Z., Obersztyn E., Kutkowska-Kazimierczak A. et al.*: Diagnostyka kliniczna zespołów mikrodelecji – ocena przydatności metod cytogenetyki molekularnej. Ped. Pol. 2000, 75, 7, 557–563.
30. *Heinrich R.*: Skuteczność kompleksowej opieki stomatologicznej nad dziećmi upośledzonymi umysłowo. Czas. Stomatol. 1986, 39, 8, 515–516.

Komentarz

Praca napisana jest przejrzyście i ma dużą wartość merytoryczną. Zasługuje jednak na uważne przeczytanie jeszcze z innych względów. Dzieci oraz dorośli z upośledzeniem umysłowym należą do trudnych w prowadzeniu pacjentów. Często nie potrafią sprecyzować dolegliwości, nie współpracują w trakcie leczenia, reagują nieadekwatnym lękiem na różne formy działań medycznych. Wymagają stałej opieki. Z tych powodów w tej grupie pacjentów diagnostyka czy interwencja lekarska w chorobach innych jak podstawowa są przeważnie ograniczone w porównaniu z osobami pełnosprawnymi.

Autorzy pracy pokazali, jak można postąpić, aby prawidłowo leczyć ortodontycznie i stomatologicznie dzieci z upośledzeniem umysłowym. Ich podejście do pacjentów upośledzonych może stanowić wzór i z tego powodu praca ta powinna być polecana do przeczytania lekarzom różnych specjalności oraz studentom medycyny.

dr hab. n. med. *Grażyna Hnatyszyn*

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 118–126

AGNIESZKA DROŹDZIK

OCENA WPŁYWU WYBRANYCH CZYNNIKÓW ŚRODOWISKOWYCH I GENETYCZNYCH NA WYSTĘPOWANIE I STOPIEŃ INTENSYWNOŚCI ZAPALEŃ PRZYZĘBIA*

THE EFFECT OF ENVIRONMENTAL AND GENETIC FACTORS IN THE PATHOGENESIS OF PERIODONTITIS*

Zakład Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Jadwiga Banach*

Summary

Introduction: The pathogenesis of periodontitis has not been completely defined, therefore the study was aimed at evaluating combined effects of environmental factors as well as interleukin-1β (IL-1β) and FcγRIIa genotypes on the risk of periodontal disease.

Material and methods: The study was carried out on 52 patients diagnosed with periodontitis (P), 20 suffering from aggressive periodontitis (AgP), 32 with chronic periodontitis (CP) as well as 52 subjects with healthy periodontium (HP). Interleukin-1β genotype was evaluated using PCR-RFLP, whereas FcγRIIa polymorphism with the application of PCR-ASA method.

Results: The frequency of IL-1β 1/1, 1/2, 2/2 genotype was as follows: AgP patients – 75%, 25%, 0%, CP: 65.6%, 34.4%, 0%, and P: 69.2%, 30.7%, 0%, respectively, and did not differ significantly from HP. Alike, no significant differences were found in FcγRIIa genotype distribution. H/H, R/H, R/R genotypes were revealed in 40.0%, 35.0%, 25.0% for AgP, 43.8%, 40.6%, 15.6% in CP patients, 42.3%, 38.5%, 19.2% for P subjects as well as 36.5%, 48.1%, 15.4% in HP subjects. Multivariate analysis revealed a significant association between AgP and age, smoking and API > 50%. As for CP significant association was found solely for API > 50%.

Conclusions: IL-1B^{+3954} and FcγRIIa (CD32) gene polymorphisms are not associated with an increased risk of AgP and CP.

K e y w o r d s: periodontitis – interleukin-1β – FcγRIIa – polymorphism.

Streszczenie

Wstęp: Patogeneza zapaleń przyzębia nie została całkowicie zbadana, dlatego też podjęto próbę oceny wpływu czynników środowiskowych oraz genotypów interleukiny 1β (IL-1β) i receptora FcγRIIa na ryzyko wystąpienia zapalenia przyzębia przewlekłego zaawansowanego oraz agresywnego.

Materiał i metody: Badaniu poddano 52 osoby z zapaleniem przyzębia (P) – w tym 20 z agresywnym uogól-

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Jadwiga Banach*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 83 strony, 17 rycin, 15 tabel, 127 pozycji piśmiennictwa. Praca naukowa finansowana ze środków Komitetu Badań Naukowych w latach 2004–2005 jako projekt badawczy nr 3 PO5E 11225.

* Concise version of doctorals thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Jadwiga Banach* M.D., D.M.Sc. Habil. Oryginal typescript comprises: 83 pages, 17 figures, 15 tables, 127 references. Supported by a grant No 3 PO5E 11225 from the State Committee for Scientific Research, Poland, 2004–2005.

nionym zapaleniem przyzębia (AgP), 32 z przewlekłym uogólnionym zaawansowanym zapaleniem przyzębia (CP) – oraz 52 osoby bez objawów klinicznych zapalenia przyzębia (HP). Określenie genotypu IL-1β przeprowadzono na podstawie reakcji PCR-RFLP, natomiast receptora FcγRIIa reakcji PCR-ASA.

Wyniki: Częstość występowania genotypu IL-1β 1/1, 1/2, 2/2 wynosiła odpowiednio: w grupie pacjentów z AgP – 75%, 25%, 0%, w grupie pacjentów z CP – 65,6%, 34,4%, 0%, natomiast w grupie z P odpowiednio: 69,2%, 30,7%, 0% i nie różniła się istotnie od rozkładu w grupie z HP. Podobnie istotnych statystycznie różnic nie zanotowano w rozkładzie genotypów receptora FcγRIIa w powyższych grupach. Genotypy H/H, R/H, R/R występowały w grupie AgP odpowiednio u 40,0%, 35,0% i 25,0% pacjentów, w grupie CP – 43,8%, 40,6%, 15,6%, w grupie P – 42,3%, 38,5%, 19,2% oraz HP – 36,5%, 48,1% i 15,4% osób. W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że znamiennie z wystąpieniem AgP związane były: wiek, palenie papierosów obecnie i w przeszłości oraz wskaźnik API > 50%. Natomiast z CP przyzębia znamiennie związany był tylko wskaźnik API > 50%.

Wnioski: Polimorfizmy genów IL-1B^{+3954} oraz FcγRIIa (CD32) nie są związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia AgP i CP.

H a s ł a: zapalenie przyzębia – interleukina 1β – receptor FcγRIIa – polimorfizm.

Wstęp

Zapalenia przyzębia to przewlekłe procesy powodujące utratę tkanek utrzymujących ząb w zębodole. Zmiany destrukcyjne są wynikiem zaburzonej równowagi pomiędzy immunologiczno-zapalną odpowiedzią gospodarza a Gram-ujemnymi mikroorganizmami zawartymi w biofilmie bakteryjnym. Wyodrębnia się populacje osób z prawidłową i nadmierną odpowiedzią na poddziąsłową płytkę bakteryjną. Ta ostatnia grupa syntetyzuje zwiększoną ilość mediatorów zapalnych, w tym destrukcyjnych cytokin. Dlatego też osoby te są bardziej podatne na zapalenie przyzębia w porównaniu do osób, u których poziom mediatorów zapalnych w odpowiedzi na florę patogenną nie uległ zmianie [1]. Z badań przeprowadzonych na bliźniętach wynika, że w ponad 50% przypadków różnice w przebiegu klinicznym oraz w stopniu intensywności przewlekłego zapalenia przyzębia uwarunkowane są wpływem czynników genetycznych [2].

Wśród najczęściej badanych czynników genetycznych związanych z zapaleniami przyzębia wymienia się genotyp interleukiny 1 (IL-1). Stwierdzono zwiększone stężenie IL-1 w tkankach przyzębia zmienionych zapalnie i w płynie dziąsłowym [3]. Interleukina 1 (IL-1) produkowana jest przez komórki gospodarza w odpowiedzi na lipopolisacharydy uwalniane ze ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. Interleukina 1α (IL-1α) produkowana jest przez keratynocyty, źródłem interleukiny 1β (IL-1β) są głównie pobudzone makrofagi i fibroblasty [4]. Interleukina 1 przyczynia się m.in. do wzrostu liczby receptorów dopełniacza oraz fragmentu Fc immunoglobulin na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych i monocytów, a także do zwiększenia liczby cząsteczek adhezyjnych na fibroblastach i leukocytach. Przyczynia się to do aktywacji biorących udział w reakcji zapalnej komórek, które uwalniają prostaglandynę E_2 odpowiedzialną za niszczenie kości wyrostka zębodołowego oraz metaloproteinazy powodujące destrukcję tkanki łącznej [4]. Klaster genu IL-1 zlokalizowany w obrębie 2. chromosomu (2q13) zawiera geny IL-1A, IL-1B oraz IL -1RN, które kodują odpowiednio białka IL-1α, IL-1β oraz IL-1ra [5]. Gen kodujący IL-1B wykazuje polimorfizm, który jest wynikiem mutacji (substytucja cytozyny tymidyną) w egzonie 5 B^{+3953} [6].

Przedmiotem licznych badań dotyczących genetycznych uwarunkowań w chorobach przyzębia jest polimorfizm powierzchniowych receptorów Fc wiążących immunoglobuliny. Dominującymi immunoglobulinami zarówno w agresywnych, jak i przewlekłych zapaleniach przyzębia są przeciwciała klasy IgG [7, 8]. Wśród komórek posiadających receptory powierzchniowe dla tej klasy przeciwciał (FcγR) znajdują się leukocyty występujące w obrębie nacieku zapalnego w przebiegu zapaleń przyzębia. Receptory Fcγ odgrywają istotną rolę w procesie fagocytozy oraz w prezentacji antygenów i w uwalnianiu mediatorów procesu zapalnego [9]. Bakterie opłaszczone przez przeciwciała mogą być fagocytowane przy współudziale receptorów dla tych przeciwciał, tj. receptorów FcγR zlokalizowanych na granulocytach obojętnochłonnych. Dodatkowo bakterie opsonizowane przez przeciwciała klasy IgG mogą poprzez FcγR aktywować limfocyty T oraz komórki NK (*natural killers*) i stymulować je do uwalniania cytokin i chemokin [10]. Istnieją trzy zasadnicze typy receptorów Fc dla immunoglobuliny G: FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) oraz FcγRIII (CD16). Stwierdzono, że polimorfizm genu jednego z trzech typów receptora FcγRII – FcγRIIA odgrywa rolę w patogenezie niektórych chorób przebiegających ze zwiększonym wytwarzaniem przeciwciał IgG. Receptor ten występuje w dwóch odmianach: o dużym (genotyp H/H 131) i o małym (genotyp R/R 131) powinowactwie do przeciwciał IgG [11]. U osobników homozygotycznych z genotypem H/H 131, w odróżnieniu do homozygot R/R 131, fagocytoza opsonizowanych przez IgG2 bakterii przez granulocyty obojętnochłonne jest efektywniejsza [12].

Patofizjologiczna rola IL-1β oraz receptora FcγRIIa w przebiegu procesu zapalnego toczącego się w przyzębiu oraz istnienie genetycznych markerów warunkujących ich zmienną aktywność uzasadniają przeprowadzenie badań asocjacyjnych obejmujących polimorfizm powyższych genów u chorych z zapaleniami przyzębia. W niniejszej pracy postanowiono ocenić zależność pomiędzy polimorfizmem genów IL-1B i FcγRIIA oraz wybranymi czynnikami środowiskowymi a występowaniem zapalenia przyzębia agresywnego i przewlekłego zaawansowanego.

Materiał i metody

Badaniu poddano 52 osoby z zapaleniem przyzębia (29 kobiet i 23 mężczyzn w wieku 41,94 ± 8,96 lat), z których 42 zgłosiły się do Zakładu Periodontologii Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM), a 10 do Poradni Periodontologicznej Wojewódzkiego Szpitala Zespolonego w Szczecinie, a także 52 osoby (34 kobiety i 18 mężczyzn w wieku 41,61 ± 9,89 lat) bez objawów klinicznych zapalenia przyzębia – ochotników, pacjentów Zakładu Periodontologii ze zdrowym przyzębiem. Badani nie zgłaszali w wywiadzie współistniejących chorób ogólnoustrojowych, nie byli także poddawani antybiotyko- i sterydoterapii w okresie ostatnich 6 miesięcy. Wszyscy badani wyrazili pisemną zgodę na udział w badaniach, a protokół badania uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetycznej PAM.

Badanie kliniczne składało się z wywiadu ogólnomedycznego i stomatologicznego z uwzględnieniem informacji co do palenia papierosów, tj. czasu trwania nałogu i liczby wypalanych dziennie papierosów, oraz badania przedmiotowego, w którym oceniano: higienę jamy ustnej (wskaźnik płytki bakteryjnej API wg *Lange i wsp.* [13]), stan zapalny dziąsła (zmodyfikowany wskaźnik krwawienia z kieszonki – SBI [14]), stopień utraty tkanek przyzębia, dokonując pomiaru: głębokości kieszonek przyzębnych (PPD) oraz poziomu przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego (CAL). Ruchomość zębów mierzono za pomocą Periotestu (Gulden-Medizintechnik, Bensheim, Niemcy) [15]. W grupie badanej wykonywano zdjęcia pantomograficzne, na których oceniano utratę kości wyrostka zębodołowego.

Na podstawie badania klinicznego i radiologicznego zgodnie z obowiązującą klasyfikacją [16] wyodrębniono następujące grupy: z zapaleniem agresywnym (AgP), z zapaleniem przewlekłym zaawansowanym (CP), z zapaleniem przyzębia (P; AgP + CP) oraz grupę bez objawów destrukcji w tkankach przyzębia (HP).

Genomowe DNA izolowano z krwi obwodowej, a następnie używano jako matrycy w reakcji amplifikacji metodą PCR. Mutacja genu IL-1B (IL-1B^{+3953}) została określona na podstawie analizy fragmentów restrykcyjnych (RFLP) przy zastosowaniu pary starterów: IL-1β1 5'-CTCAGGTGTCCTCGAAGAATTCAAA-3'; IL-1β2 5'-CTAGAACCCAGA-AAAAGTATAG-3'. Warunki reakcji amplifikacji: 1 µg DNA, bufor zawierający 1 × bufor PCR (Tris-HCl pH 8,8; 1,5 mM $MgCl_2$; 50 mM KCl; 0,1% Triton X-100), 1 mM $MgCl_2$; 0,2 mM dNTPs; 2,0 U polimerazy *Taq*. Po 2 cyklach denaturacji 95°C przez 2 min, cyklu przylegania 67,5°C przez 1 min oraz wydłużania 74°C przez 1 min, przeprowadzonych zostało 35 cykli: 95°C przez 1 min, 67,5°C przez 1 min, 74°C przez 1 min oraz końcowej fazy 3 cykle: 90°C przez 1 min, 67,5°C przez 1 min, 74°C przez 5 min. Otrzymany fragment DNA trawiono za pomocą enzymu *Taq1* przez 3 godz. w temp. 65°C. Rozdział uzyskanych produktów trawienia przeprowadzono elektroforetycznie w 4% żelu agarozowym. Poszczególne allele identyfikowano na podstawie wielkości odpowiednich fragmentów: allel 1 (C) – fragmenty o długości 97, 85 i 12 pz; allel 2 (T) – fragmenty o długości 182 i 12 pz. Na podstawie uzyskanych wyników badane osoby – podzielono na 3 podgrupy w zależności od genotypu IL-1: podgrupa I – homozygoty posiadające dwa allele 1/1; podgrupa II – heterozygoty posiadające allel 1 i allel 2, których monocyty produkują dwa razy więcej IL-1β; podgrupa III – homozygoty posiadające dwa allele 2/2, których monocyty produkują cztery razy więcej IL-1β [17].

W celu wykrycia alleli genu kodującego receptor CD32 (FcγRIIA) genomowe DNA poddane zostało reakcji amplifikacji wg alleloswoistej metody PCR (PCR-ASA) z 5 starterów (trzy charakterystyczne dla badanych genotypów: P1, P2, P3 oraz dwa: P4, P5 – kontrola wewnętrzna) [18]. W reakcji amplifikacji zastosowano oligonukleotydy (primery) o następującej sekwencji: P1H: 5'-ATCCCAGAAATTCTCCCA – dla podtypu H131 (histydyna w pozycji 131.); P2R: 5'-ATCCCAGAAATTCTCCCG – dla podtypu R131 (arginina w pozycji 131.); P3: 5'-CAATTTTGCTGCTATGGGC; P4: 5'-CAGTGCCTTCCCAACCATTCCCTTA; P5: 5'-ATCCACTCACGGATTTCTGTTGT-GTTTC. Primery P1H i P2R różnią się tylko jednym nukleotydem, który występuje w miejscu mutacji. Umożliwia to zróżnicowanie sekwencji allelu genu CD32 (FcγRIIA). Przygotowywano równocześnie 2 próbki mieszaniny PCR dla każdego pacjenta, o składzie podanym w opisie reakcji dla IL-1, zawierającymi ponadto odpowiednie primery: 1 próbka – primery P1H (dla allela H131), P3, P4 i P5, 2 próbka – primery P2R (dla allela R131), P3, P4 i P5. Tak otrzymane mieszaniny były inkubowane według następującego profilu temperaturowego: wstępna denaturacja 95°C przez 5 min; 10 cykli – 57°C przez 2 min, 72°C przez 1 min, 95°C przez 1 min; 25 cykli – 54°C przez 2 min, 72°C przez 1 min, 95°C przez 1 min; końcowe wydłużanie 72°C przez 5 min oraz schłodzenie do 4°C. Po amplifikacji DNA uzyskane produkty PCR sprawdzano na 1,5% żelu agarozowym. U każdej badanej osoby sprawdzono produkt o długości 439 pz (kontrola wewnętrzna). Brak prążka o długości 253 pz w próbie z primerem P1H wskazywał na brak allela H131. W tym przypadku wykryta została obecność produktu o długości 253 pz z primerem P2R (homozygota z dwoma allelami R/R131). Obecność prążka o długości 253 pz w próbie z primerem P1H, a brak z primerem P2R, świadczyła o genotypie homozygotycznym z dwoma allelami H/H131. Obecność 2 prążków o długości 253 pz, z 2 primerami P1H i P2R (w 2 odrębnych próbkach) świadczyła o genotypie heterozygotycznym H/R131. Na podstawie uzyskanych wyników badane osoby podzielono na 3 podgrupy w zależności od genotypu CD32 (FcγRIIA): podgrupa I – homozygoty posiadające dwa allele H131 o dużym powinowactwie do przeciwciał IgG; podgrupa II – heterozygoty posiadające allele typu H131 i R131 o pośrednim powinowactwie do przeciwciał IgG; podgrupa III – homozygoty posiadające dwa allele typu R131 o małym powinowactwie do przeciwciał IgG [17].

Zgodność rozkładu genotypów IL-1β i receptora FcγRIIa z prawem Hardy'ego–Weinberga sprawdzano przy

użyciu dokładnego testu Fishera dla wszystkich badanych i dla każdej grupy (AgP, CP, P, HP) osobno. Istotność różnicy częstości występowania poszczególnych genotypów i alleli IL-1B i FcγRIIA w grupach badanych analizowano testem χ^2 lub dwustronnym dokładnym testem Fishera, gdy było to możliwe. Wpływ genotypów na ryzyko występowania choroby (przynależności do grup AgP, CP lub P) analizowano w modelu jedno- i wieloczynnikowej regresji logistycznej. Dla IL-1B ze względu na rzadkie występowanie genotypu TT jako zmienną niezależną w modelu regresji logistycznej analizowano obecność allelu T (CT + TT vs CC), natomiast dla FcγRIIA zmienną niezależną była ilość alleli R (0, 1 lub 2). W modelu wieloczynnikowym analizowano łączny wpływ obu genotypów, wieku, płci, aktualnego palenia papierosów, palenia papierosów kiedykolwiek w przeszłości, indeksu palenia oraz wartości API > 50%. Wartości zmiennych mierzalnych porównywano przy użyciu ANOVA rang Kruskala–Wallisa (pomiędzy 3 grupami) lub testem U Manna–Whitneya (pomiędzy 2 grupami). Jako próg istotności statystycznej przyjęto $p < 0,05$ dla testów dwustronnych. Obliczenia wykonano przy użyciu programu Statistica 6.1.

Wyniki

Średnie wieku badanych osób z zapaleniami przyzębia (grupa P) oraz osób ze zdrowym przyzębiem (grupa HP) nie różniły się znamiennie, natomiast chorzy z grupy AgP (średnio 32,75 ± 5,39 lat) byli młodsi od osób z grup CP (średnio 47,68 ± 5,07 lat) i HP ($p < 0,05$).

Wskaźnik API w grupie kontrolnej był znamiennie niższy niż w pozostałych grupach pacjentów i wynosił 34,3 ± 10,3%. Największą ilość przestrzeni międzyzębowych z płytką bakteryjną zanotowano u pacjentów z CP, średnia wartość wskaźnika API w tej grupie wynosiła 81,8 ± 19,0%. Wartość wskaźnika API w grupie pacjentów z AgP w porównaniu do grupy CP była znamiennie niższa wynosiła 53,7 ± 9,0% ($p < 0,05$).

W grupach pacjentów z chorobą przyzębia SBI% był znamiennie wyższy w porównaniu do grupy ze zdrowym przyzębiem ($p < 0,05$). Wynosił w grupie AgP – 76,6 ± 19,9%, w grupie pacjentów CP – 78,0 ± 15,0%, a w grupie P – 77,4 ± 16,9%. W grupie osób ze zdrowym przyzębiem średnia wartość tego wskaźnika wyniosła zaledwie 2,1 ± 3,1%.

Średnie najgłębszych PPD wynosiły w grupie pacjentów z AgP – 7,99 ± 0,79 mm, a w grupie z CP – 6,35 ± 0,40 mm. Wartość PPD w grupie AgP była znamiennie większa niż w grupie pacjentów CP, a także w porównaniu ze średnią pomiarowych najgłębszych szczelin dziąsłowych w grupie HP, która wyniosła 1,49 ± 0,30 mm.

Kolejny oceniany parametr, tj. kliniczna utrata przyczepu (CAL) w grupach pacjentów ze zmianami destrukcyjnymi wynosiła: w AgP 7,73 ± 0,70 mm, w CP – 7,38 ± 0,70 mm i była znamiennie wyższa niż w grupie kontrolnej (0,06 ± 0,18 mm). Średnia wartość CAL nie różniła się znamiennie pomiędzy grupami AgP i CP ($p = 0,07$).

Średni stopień ruchomości zębów badany Periotestem wyniósł w grupie z AgP 17,3 ± 7,2, co wskazywało na pierwszy stopień ruchomości zębów. W grupie pacjentów z CP średnia ruchomość zębów wyniosła 21,0 ± 5,8, nie różniła się ona znamiennie od wartości w grupie AgP, ale wskazywała drugi stopień ruchomości zębów. Znamiennie niższą średnią wartość ruchomości w porównaniu do grup AgP i CP otrzymano w grupie HP, wynosiła ona 2,7 ± 1,7.

Indeks palenia, będący iloczynem liczby paczek papierosów wypalanych dziennie i liczby lat trwania nałogu, w grupie pacjentów z AgP wynosił 3,75 ± 6,82 (min. 2 – max. 21), w grupie badanych z CP – 3,84 ± 12,28 (min. 4 – maks. 66), w grupie P (AgP + CP) – 3,81 ± 10,44 (min. 2 – maks. 66), natomiast w grupie HP był najmniejszy 1,63 ± 4,28 (min. 3 – maks. 20). Różnica pomiędzy grupami nie była znamienna statystycznie. W grupie pacjentów z AgP aktualnie paliło 7 z 20 osób, 4 osoby zerwały z nałogiem nie później niż przed dwoma latami. W grupie pacjentów z CP paliło aktualnie 7 z 32 pacjentów, byłych palaczy było także 7.

W grupie pacjentów z AgP 75% osób posiadało genotyp IL-1β złożony z dwóch alleli 1, 25% osób było heterozygotami 1/2, natomiast homozygot z allelem 2 nie zanotowano. W grupie kontrolnej genotyp 1/1 występował u 59,6% osób, heterozygot z allelem 1 i 2 było 36,5%, dwie osoby (3,8%) posiadały dwa allele 2. Genotyp 1/1 był częściej obserwowany w grupie pacjentów z AgP w porównaniu z grupą HP, ale różnica nie była znamienna statystycznie. Częstość allela 1 w powyższych grupach wynosiła: w AgP – 87,5%, w HP – 77,9%, natomiast allela 2: w AgP – 12,5%, w HP – 22,1%. Chociaż allel 1 był częstszy u osób z AgP, to jednak różnice nie były istotne statystycznie. W grupie pacjentów z CP genotyp 1/1 posiadało 65,6% osób, 1/2 34,4% osób, natomiast podobnie jak w grupie z AgP nie zanotowano genotypu 2/2. Allel 1 w tej grupie występował w 82,8%, a allel 2 w 17,2%. W porównaniu z pacjentami grupy HP allel 2 był rzadszy, ale różnica w częstości występowania nie była istotna statystycznie, podobnie jak różnica w występowaniu poszczególnych genotypów. Częstość genotypów w grupie wszystkich badanych z zapaleniami przyzębia (P = AgP + CP) była następująca: genotyp 1/1 – 69,2%, genotyp 1/2 – 30,7%, genotyp 2/2 nie występował. Allel 1 obserwowano w 84,6%, a allel 2 w 15,4%. W porównaniu z pacjentami grupy HP, genotyp 1/1, podobnie jak allel 1, był częstszy, ale nieistotny statystycznie. Homozygoty z allelem 1 dominowały w grupie z AgP, natomiast heterozygoty 1/2 w grupie z CP, jednak różnice również nie były znamienne. W obu grupach allel 1 występował w ponad 80%, w grupie z AgP – 87,5%, a w CP – 82,8%. Genotypy FcγRIIa H/H, H/R i R/R występowały w grupie pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia odpowiednio u 40,0%, 35,0% i 25,0% badanych, natomiast w grupie kontrolnej odpowiednio w 36,5%, 48,1% i 15,4% osób. W grupie z AgP przeważały homozygoty z allelem H, a w grupie kontrolnej

heterozygoty z allelem H i R, różnice nie były istotne statystycznie. Allel H był obecny w grupie pacjentów z AgP u 57,5% chorych, a w grupie z HP w 60,6%, natomiast rzadszy allel R odpowiednio u 42,5% i 39,4%. W grupie pacjentów z CP genotyp H/H charakteryzował 43,8% badanych, genotyp H/R – 40,6%, a genotyp R/R 15,6% osób. Podobnie jak w grupie pacjentów z AgP, w grupie pacjentów z CP dominowały homozygoty z allelem H w odróżnieniu od pacjentów grupy HP, w której dominowały heterozygoty H/R (48,1%). Różnice w częstości występowania poszczególnych genotypów nie były jednak znamienne. Allel H w grupie z CP występował w 64,1%, a rzadszy allel R w 35,9%. Częstość ich występowania nie różniła się znamiennie od częstości w grupie kontrolnej (HP). W grupie osób z P genotyp H/H posiadało nieco więcej osób (42,3%) niż genotyp H/R (38,5%), natomiast genotyp R/R charakteryzował 19,2% badanych. Podobnie jak w grupach AgP, CP, również w grupie P dominowały homozygoty z allelem H w odniesieniu do grupy osób ze zdrowym przyzębiem, gdzie więcej było heterozygot z allelem H i R. Różnice nie były jednakże istotne statystycznie.

W analizie wieloczynnikowej chorych z AgP (tab. 1) wśród rozważanych parametrów znamiennie z wystąpieniem AgP związane były: wiek (OR = 0,83; 95% CI 0,73–0,94; p = 0,003), palenie papierosów obecnie i w przeszłości (OR = 12,43; 95% CI 1,3–121,9; p = 0,03) oraz wskaźnik API > 50% (OR = 25,32; 95% CI 3,1–208,0; p = 0,002). W analizie wieloczynnikowej pacjentów z CP (tab. 2) znamiennie związany z CP był tylko wskaźnik API > 50% (OR = 79,60; 95% CI 14,3–441,5; p < 0,001). W analizie wieloczynnikowej pacjentów grupy P znamiennie z zapaleniem przyzębia związane było palenie papierosów aktualnie i w przeszłości (OR = 10,00; 95% CI 1,4–72,7; p = 0,02) oraz wskaźnik API > 50% (OR = 52,94; 95% CI 12,4–225,4; p < 0,001) – tabela 3.

Dyskusja

Dotychczas przeprowadzone badania wskazują na zależność pomiędzy genetyczną zmiennością międzyosobniczą a podatnością i przebiegiem zapaleń przyzębia [2, 18]. Pierwsze obserwacje dotyczące znaczenia polimorfizmu genów kodujących IL-1 zostały opublikowane przez *Kornmana i wsp.* [19]. Autorzy ci stwierdzili, że swoisty genotyp składający się z allelu 2 IL-1A^{-889} i IL-1B^{+3954} może być genetycznym wskaźnikiem określającym nasilenie zapalenia przyzębia. U osób rasy kaukaskiej zamieszkujących Europę Zachodnią ok. 36,3% populacji jest nosicielami genotypu IL-1A^{-889} i IL-1B^{+3954} predysponującego do zapalenia przyzębia zaawansowanego przewlekłego [19]. U osób niepalących papierosów pomiędzy 40. a 60. rokiem życia z zapaleniem przyzębia ciężkim przewlekłym 78% charakteryzowało się tym genotypem, podczas gdy tylko 26% chorych z postacią łagodną posiadało tę cechę. Powyższy genotyp zwiększał prawdopodobieństwo zaawansowanego przebiegu choroby 18,9-krotnie w odniesieniu do osób z łagodnym zapaleniem przyzębia. Częstość występowania powyższej kombinacji genotypów IL-1 zależy od badanej populacji. Znacznie częściej obserwuje się ją w populacji australijskiej, tj. 40,6% [20], oraz szwedzkiej 42,9% [21], natomiast znacznie rzadziej w populacji chińskiej – 2,3% [22]. W zależności od populacji zmienia się również częstość występowania poszczególnych składowych tego genotypu. *Parkhill i wsp.* [23]. stwierdzili, że u osób z zapaleniem przyzębia agresywnym zlokalizowanym przeważają osoby z allelem 1 genu IL-1B. Sugeruje to odmienną rolę IL-1β w patogenezie zapalenia przyzębia agresywnego i przewlekłego. Jednakże nie wyjaśniono całkowicie, czy stymulowana sekrecja IL-1 przez monocyty in vitro zależy wyłącznie od genotypu. Dobrze znane jest zjawisko wspólnej regulacji syntezy IL-1β i innych cytokin rodziny IL-1, co może zależeć od polimorfizmu innych genów. Genotyp IL-1β może wywierać swój efekt na powstawanie i przebieg zapalenia przyzębia przez sprzężenie z innymi genami wywołującymi chorobę.

W badaniach własnych nie wykazano związku pomiędzy polimorfizmem genu IL-1B oraz podatnością a przebiegiem zapalenia przyzębia. W badanej populacji chorych stwierdzono genotyp IL-1β 1/1 u 69,2% pacjentów, genotyp heterozygotyczny 1/2 u 30,8% badanych, natomiast genotypu 2/2 nie stwierdzono. Rozkład genotypów u chorych z zapaleniem przyzębia, zarówno z przewlekłym, jak i agresywnym nie różnił się znamiennie od badanej populacji zdrowej, gdzie dla genotypów 1/1, 1/2 i 2/2 wynosił odpowiednio: u chorych z zapaleniem przyzębia agresywnym 75%, 25% i 0%, z zapaleniem przyzębia przewlekłym 65,6%, 33,4% i 0% oraz osób zdrowych 59,7%, 36,5% i 3,8%. Uzyskane w niniejszym doświadczeniu wyniki są zgodne z obserwacjami *Papapanou i wsp.* [21], które również przemawiają za brakiem zależności pomiędzy polimorfizmem genu IL-1 a rozwojem zapalenia przyzębia. Autorzy ci stwierdzili mianowicie podobną częstość występowania złożonego genotypu alleli 2 genów IL-1A i IL-1B u chorych z zapaleniem przyzębia oraz u osób zdrowych, odpowiednio 41,7% oraz 45,2%. Podobnie *Sakellari i wsp.* [24] badając populację grecką nie wykazali związku pomiędzy występowaniem allela 2 IL-1A^{+4845} i IL-1B^{+3954} oraz odpowiadającego im genotypu złożonego a obecnością przewlekłego zapalenia przyzębia. Niniejsze badanie nie potwierdziło również związku pomiędzy genotypem IL-1β a zapaleniem agresywnym, podobnie jak w badaniach *Hodge'a i wsp.* [25] oraz w badaniu porównawczym dwóch populacji kaukaskiej (północna Europa) i hiszpańskiej (środkowa Ameryka) [26], a także w populacji chińskiej [27]. Podobnie jak w badaniach *Diehla i wsp.* [28], częstość występowania genotypu 1/1 u pacjentów z zapaleniem agresywnym była większa (75%) niż w grupie kontrolnej (59,7%), jednakże różnica nie była znamienna statystycznie. Dlatego też autorzy ci uznali genotyp IL-1 za ważny, ale nie jedyny czynnik wpływający na ryzyko zachorowania. W badaniach własnych nie

T a b e l a 1. **Analiza jedno- i wieloczynnikowa u chorych z agresywnym uogólnionym zapaleniem przyzębia (AgP)**

T a b l e 1. **Uni- and multivariate analysis in aggressive periodontitis patients (AgP)**

Czynnik Factor	Analiza jednoczynnikowa Univariate analysis OR (95% CI)	**Analiza wieloczynnikowa **Multivariate analysis OR (95% CI)
IL-1β 1/2+2/2 vs. 1/1	0,49 (0,15–1,59)	0,35 (0,05–2,38)
FcγRIIa H/H, H/R, R/R	1,12 (0,54–2,32)	0,67 (0,20–2,23)
Wiek /Age	–	0,83 (0,73–0,94)*
Płeć / Sex	–	1,77 (0,34–9,06)
Indeks palenia / Smoking index	–	1,28 (0,88–1,44)
Pali aktualnie / Current smoker	–	0,10 (0,002–4,41)
Były palacz / Former smoker	–	12,43 (1,27–121,9)*
API > 50%	–	25,32 (3,08 – 208,0)*

* znamienność statystyczna p < 0,05 / statistical significance p < 0,05
** znamienność statystyczna dla modelu analizy wieloczynnikowej: p < 0,001 / statistical significance for multivariate analysis model: p < 0,001

T a b e l a 2. **Analiza jedno- i wieloczynnikowa u pacjentów z przewlekłym zaawansowanym uogólnionym zapaleniem przyzębia (CP)**

T a b l e 2. **Uni- and multivariate analysis in chronic periodontitis patients (CP)**

Czynnik Factor	Analiza jednoczynnikowa Univariate analysis OR (95% CI)	** Analiza wieloczynnikowa ** Multivariate analysis OR (95% CI)
IL-1β 1/2+2/2 vs.1/1	0,77 (0,30–1,95)	0,80 (0,15–4,36)
FcγRIIa H/H, H/R, R/R	0,87 (0,45–1,65)	0,60 (0,19–1,88)
Wiek / Age	–	1,02 (0,91–1,13)
Płeć / Sex)	–	0,80 (0,14–4,47)
Indeks palenia / Smoking index	–	1,02 (0,88–1,17)
Pali aktualnie / Current smoker	–	0,18 (0,005–6,14)
Były palacz / Former smoker	–	4,59 (0,30–70,40)
API > 50%	–	79,60 (14,35–441,53)*

* znamienność statystyczna p < 0,05 / statistical significance p < 0,05
** znamienność statystyczna dla modelu analizy wieloczynnikowej: p < 0,001 / statistical significance for multivariate analysis model: p < 0,001

T a b e l a 3. **Analiza jedno- i wieloczynnikowa u chorych z zapaleniami przyzębia (P)**

T a b l e 3. **Uni- and multivariate analysis in periodontitis patients (P)**

Czynnik Factor	Analiza jednoczynnikowa Univariate analysis OR (95% CI)	** Analiza wieloczynnikowa ** Multivariate analysis OR (95% CI)
IL-1β 1/2+2/2 vs.1/1	0,66 (0,29 –1,49)	0,78 (0,21–2,84)
FcγRIIa H/H, H/R, R/R	0,96 (0,56–1,65)	0,54 (0,22–1,35)
Wiek / Age	–	0,93 (0,86–1,00)
Płeć / Sex	–	1,16 (0,34–3,91)
Indeks palenia / Smoking index	–	1,06 (0,87–1,30)
Pali aktualnie / Current smoker	–	0,10 (0,004–2,28)
Były palacz / Former smoker	–	10,00 (1,37–72,72)*
API > 50%	–	52,94 (12,44–225,38)*

* znamienność statystyczna p < 0,05 / statistical significance p < 0,05
** znamienność statystyczna dla modelu analizy wieloczynnikowej: p < 0,001 / statistical significance for multivariate analysis model: p < 0,001

stwierdzono również związku pomiędzy polimorfizmem genu IL-1B a zapaleniem przyzębia u osób niepalących. W przeciwieństwie do *Kormana i wsp.* [19], nie wykazano znaczących różnic w rozkładzie genotypów i alleli IL-1B w grupie osób niepalących i grupie wszystkich pacjentów z zapaleniami przyzębia. Podobnie w badaniach *Meisela i wsp.* [29] nie wykazano wpływu genotypu IL-1β u osób niepalących, natomiast zwiększone ryzyko wystąpienia zapalenia przyzębia wykazywali palacze ze złożonym genotypem (allel 2 IL-1A i IL-1B). W badaniach własnych wykazano także, że u osób z allelem 2 IL-1B w grupie pacjentów z zapaleniem przyzębia przewlekłym zaawansowanym (CP) średnia największej utraty przyczepu nabłonkowo-łącznotkankowego przy badanych zębach była znamiennie większa w stosunku do pacjentów z genotypem 1/1 i wynosiła odpowiednio 7,79 mm, 7,15 mm (p = 0,01), a także średnia ruchomość ocenianych zębów badana Periotestem u pacjentów tej grupy posiadających allel 2 była znamiennie większa w porównaniu z pacjentami z genotypem 1/1, odpowiednio 24,3 i 19,3 (p = 0,03).

Dotychczas jedynie nieliczne badania były poświęcone roli polimorfizmu genu FcγRIIA w patogenezie zapalenia przyzębia. Pierwsze doniesienie dotyczące związku pomiędzy polimorfizmem receptora FcγRIIa a zapaleniem przyzębia opublikowali *Kobayashi i wsp.* [30], wychodząc z założenia, że u osób ze zmutowaną formą (R/R 131) zdolność do eliminacji bakterii powinna być upośledzona. Autorzy ci w badaniach populacji japońskiej, stwierdzili większą częstość występowania allela zmutowanego (R/R 131) receptora FcγRIIa u pacjentów z zapaleniem przyzębia przewlekłym z okresami zaostrzeń. Ponadto stwierdzono, że podwyższona produkcja IgG w połączeniu z allotypem FcγRIIa-R131 może przyczynić się także do zwiększonej podatności na agresywne zlokalizowane zapalenie przyzębia. Badacze ci sugerowali, że pacjenci z allotypem FcγRIIa-R131 charakteryzują się zmniejszoną zdolnością fagocytozy opsonizowanych przez IgG2 bakterii *Actinobacillus actinomycetemcomitans* [31]. Natomiast *Loos i wsp.* [32] stwierdzili zwiększoną częstość występowania allela FcγRIIa-H131 u pacjentów z agresywnym zapaleniem przyzębia, sugerując, że w wyniku silnego wiązania IgG2 do nadmiernie aktywnego receptora FcγRIIa-H131 dochodzi do zwiększonej aktywacji granulocytów obojętnochłonnych. Prawdopodobnie nadmiernie aktywowane neutrofile uwalniają zwiększone ilości czynników uszkadzających (enzymy lizosomalne, metaloproteinazy) w porównaniu do słabiej aktywowanych, tj. pochodzących od chorych z genotypem FcγRIIa-R131 neutrofili. Odmienne wyniki uzyskał natomiast *Meisel i wsp.* [33], badając dorosłych pacjentów rasy kaukaskiej z zapaleniem przyzębia. Nie wykazali oni związku pomiędzy genotypem receptora FcγRIIa a występowaniem i przebiegiem zapalenia przyzębia. W badaniach własnych potwierdzono obserwacje *Meisela i wsp.* [33] nie wykazując związku polimorficznych form genu FcγRIIA zarówno z zapaleniem przyzębia, jak również z intensywnością jego przebiegu.

W dotychczasowych badaniach wykazano, że IL-1 powoduje wzrost liczby receptorów fragmentu Fc na powierzchni granulocytów obojętnochłonnych i monocytów. Tak więc wzajemna interakcja pomiędzy IL-1β oraz receptorami FcγRIIa może modulować odpowiedź przeciwbakteryjną, a tym samym rozwój miejscowego procesu zapalnego. Dlatego też podjęto próbę oceny skojarzonego wpływu polimorfizmu genów IL-1B oraz FcγRIIA na występowanie zapaleń przyzębia. Dwuczynnikowa analiza regresji uwzględniająca wpływ polimorfizmu obu badanych genów nie wykazała istotnego znaczenia skojarzonego oddziaływania polimorfizmu genów IL-1 oraz receptora FcγRIIa (OR = 0,60; 95% CI 0,27–1,29 dla genów IL-1 oraz OR = 0,93; 95% CI 0,53–1,61 dla genu receptora FcγRIIa). Podobnie nie wykazano wpływu skojarzonego oddziaływania polimorfizmu obu genów na występowanie zapalenia przyzębia agresywnego i przewlekłego.

Wyniki badań ostatnich 30–40 lat dowodzą, że bakterie biofilmu bakteryjnego są głównym czynnikiem etiologicznym zapaleń przyzębia [34]. Jednakże ilością i typem potencjalnie patogennych drobnoustrojów nie można wyjaśnić ciężkości przebiegu zapalenia [4]. Dlatego też zapalenia przyzębia traktuje się jako zaburzenia wieloczynnikowe, w których obok drobnoustrojów ogromną rolę odgrywają czynniki modyfikujące podatność gospodarza i przebieg zapalenia [35]. Palenie papierosów jest uważane za jeden z tych czynników [36]. Żaden inny znany czynnik nie powoduje podobnej destrukcji tkanek przyzębia. *Grossi i wsp.* [37] wykazali, że palenie jest silnie związane z utratą kości i przyczepu łącznotkankowego. Niektóre z danych doświadczalnych wskazują, że palenie papierosów upośledza syntezę i uwalnianie IL-1β przez makrofagi. Wydaje się to mieć miejsce u osób z allelem 1 genu IL-1B^{+3954}, u których allel ten może nasilać immunosupresyjny wpływ palenia, prowadząc do rozwoju zapalenia przyzębia agresywnego [38]. Wobec powyższych obserwacji w kolejnym etapie badania przeprowadzono również wieloczynnikową analizę regresji czynników mogących wpływać na występowanie i przebieg zapaleń przyzębia. Analiza obejmowała polimorfizmy genów IL-1B oraz receptora FcγRIIa, palenie tytoniu (w przeszłości, aktualnie oraz indeks palenia), a także wskaźnik płytki bakteryjnej wskazujący na złą higienę (API > 50%). W powyższej analizie nie wykazano istotnego wpływu obu badanych polimorfizmów. Wskazano natomiast na istotny wpływ palenia tytoniu (w przeszłości oraz aktualnie) oraz wskaźnika płytki bakteryjnej na występowanie zapaleń przyzębia. Palenie tytoniu zwiększało ryzyko zapaleń przyzębia ok. 10-krotnie (OR = 10,0; 95% CI 1,37–72,72; $p < 0,05$), natomiast zła higiena zwiększała ryzyko aż 52-krotnie (OR = 52,9; 95% CI 12,4–225,4; $p < 0,05$). Ryzyko wystąpienia zapalenia przyzębia agresywnego było związane również z paleniem tytoniu (w przeszłości oraz aktualnie) oraz ze złą higieną jamy ustnej. Palenie tytoniu zwiększało ryzyko agresywnego zapalenia przyzębia ok. 12-krotnie (OR = 12,4; 95% CI 1,3–121,9; $p < 0,05$), natomiast obecność płytki bakteryjnej w ponad połowie przestrzeni międzyzębowych zwiększała ryzyko zapalenia przyzębia 25-krotnie (OR = 25,32; 95% CI 3,1–208,0, $p < 0,05$). W przypadku przewlekłego zapalenia przyzębia polimorfizm genów IL-1B i receptora FcγRIIa oraz palenie tytoniu nie były związane ze zwiększoną predyspozycją do wystąpienia choroby. Ryzyko wzrastało natomiast znamiennie (prawie 80-krotnie) w przypadku obecności dużej ilości płytki bakteryjnej ze wskaźnikiem API > 50% (OR = 79,6; 95% CI 14,3–441,5; $p < 0,05$). Przedstawione wyniki są zgodne z obserwacjami wielu autorów wskazujących na związek pomiędzy zapaleniem przyzębia a paleniem tytoniu oraz niewłaściwą higieną jamy ustnej [36, 39].

Należy jednak podkreśli, że wyniki niniejszego badania oparto o obserwację 52 chorych z zapaleniami przyzębia, wśród nich 20 z agresywnym oraz 32 z przewlekłym zapaleniem przyzębia. Wnioski wypływające z obecnie uzyskanych wyników powinny więc zostać potwierdzone na większej liczbie badanych rekrutowanych w populacji polskiej.

Wnioski

W oparciu o wyniki przeprowadzonych badań sformułowano następujące wnioski:

1. Polimorfizm genu IL-1B^{+3954} nie jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia agresywnego uogólnionego i przewlekłego zaawansowanego uogólnionego zapalenia przyzębia.

2. Polimorfizm genu receptora FcγRIIa (CD32) nie predysponuje do rozwoju agresywnego uogólnionego i przewlekłego zaawansowanego uogólnionego zapalenia przyzębia.

3. Palenie papierosów i zła higiena jamy ustnej są czynnikami ryzyka agresywnego uogólnionego zapalenia przyzębia.

4. Zła higiena jamy ustnej wyrażona wskaźnikiem API > 50% sprzyja rozwojowi przewlekłego zaawansowanego uogólnionego zapalenia przyzębia.

Piśmiennictwo

1. *Taylor J.J., Preshaw P.M., Donaldson P.T.*: Cytokine gene polymorphism and immunoregulation in periodontal disease. Periodontol. 2000, 2004, 35, 158–182.
2. *Corey L.A., Nance W.E., Hofstede P., Schenkein H.A.*: Self-reported periodontal disease in a Virginia twin population. J. Periodontol. 1993, 64, 1205–1208.
3. *Ishihara Y., Nishihara T., Kuroyanagi T., Shirozu N., Yamagishi E., Ohguchi M. et al.*: Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. J. Periodontal Res. 1997, 32, 524–529.
4. *Kornman K.S., di Giovine F.S.*: Genetic variations in cytokine expression a risk factor for severity of adult periodontitis. Ann. Periodontol. 1998, 3, 327–338.
5. *Nicklin M.J., Barton J.L., Nguyen M., Fitzgerald M.G., Duff G.W., Kornman K.*: A sequence-based map of the nine genes of the human interleukin-1 cluster. Genomics, 2002, 79, 718–725.
6. *Shimpuku H., Ohura K.*: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with adult periodontitis in Japanese. J. Osaka Dent. Univ. 2001, 35, 99–104.
7. *Polak B., Vance J.B., Dyer J.K., Bird P.S., Gemmell E., Reinhardt R.A. et al.*: Ig G antibody subclass response to Porphyromonas gingivalis outer membrane antigens in gingivitis and adult periodontitis. J. Periodontol. 1995, 66, 363–368.
8. *Schenkein H.A., van Dyke T.E.*: Early-onset periodontitis: systemic aspects of etiology and pathogenesis. Periodontol. 2000, 1994, 6, 7–25.
9. *Van der Pol W., van de Winkel J.G.*: IgG receptor polymorphism: risk factors for disease. Immunogenetics, 1998, 48, 222–232.
10. *Yuan Z.N., Schreurs O., Gjermo P., Helgeland K., Schenck K.*: Topical distribution of Fcgamma RI, Fcgamma RII and Fcgamma RIII in inflamed human gingiva. J. Clin. Periodontol. 1999, 26, 441–447.
11. *Hulett M.D., Witort E., Brinkworth R.I., McKenzie I.F., Hogarth P.M.*: Multiple regions of human FcγRII (CD 32) contribute to the binding of IgG. J. Biol. Chem. 1995, 270, 21188–21194.
12. *Bredius R.G., Fijen C.A., de Haas M., Kuijper E.J., Weening R.S., van de Vinkel J.G. et al.*: Role of neutrophil Fcgamma RIIa (CD32) and the Fcgamma RIIIb (CD16) polymorphic forms in phagocytosis of human IgG1- and IgG3-opsonized bacteria and erythrocytes. Immunology, 1994, 83, 624–630.
13. *Lange D.E., Plagmann H.C., Eenboom A., Promsberger A.*: Klinische Bewertungsverahren zur Objektivierung der Mundhygiene. Dtsch. Zahnarztl. Z. 1977, 32, 44–47.
14. *Newbrun E.*: Indices to measure gingival bleeding. J. Periodontol. 1996, 67, 555–561.
15. *Buchmann R., Ham A.J., Lange D.E.*: Der Einsatz des Periotestverfahrens in der Parodontaldiagnostik – Klinische Studien in Kritischer Sicht. Quintessenz, 1991, 42, 785–791.
16. *Armitage G.C.*: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann. Periodontol. 1999, 4, 1–6.
17. *Flesch B.K., Bauer F., Neppert J.*: Rapid typing of the human Fcγ receptor IIA polymorphism by polymerase chain reaction amplification with allele-specific primers. Transfusion, 1998, 38, 174–176.
18. *Michalowicz B.S.*: Genetic and heritable risk factors in periodontal disease. J Periodontol, 1994, 65, 479–488.
19. *Kornman K.S., Crane A., Wang H.Y., di Giovine F.S., Newman M.G., Pirk F.W. et al.*: The interleukin genotype as a severity factor in adult periodontal disease. J. Clin. Periodontol. 1997, 24, 72–77.
20. *Cullinan M.P., Westerman B., Palmer J.E., Faddy M.J., Seymour G.J.*: IL-1 genotype and progression of periodontal disease in an Australian population. J. Dent. Res. 2000, 79, 220.
21. *Papapanou P.N., Neiderud A.M., Sandros J., Dahlén G.*: Interleukin-1 gene polymorphism and periodontal status. A case-control study. J. Clin. Periodontol. 2001, 28, 389–396.
22. *Armitage G.C., Wu Y., Wang H.Y., Sorrell J., di Giovine F.S., Duff G.W.*: Low prevalence of a periodontitis – associated interleukin-1 composite genotype in individuals of Chinese heritage. J. Periodontol. 2000, 71, 164–171.
23. *Parkhill J.M., Hennig B.J., Chapple I.L., Heasman P.A., Taylor J.J.*: Association of interleukin-1 gene polymorphisms with early-onset periodontitis. J. Clin. Periodontol. 2000, 27, 682–689.
24. *Sakellari D., Koukoudetsos S., Arsenakis M., Konstantinidis A.*: Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphism in a Greek population. J. Clin. Periodontol. 2003, 30, 35–41.
25. *Hodge P.J., Riggio M.P., Kinane D.F.*: Failure to detect an association with IL1 genotypes in European Caucasians with generalised onset periodontitis. J. Clin. Periodontol. 2001, 28, 430–436.
26. *Gonzales J.R., Michel J., Rodrigues E.L., Herrmann J.M., Bődeker R.H., Meyle J.*: Comparison of interleukin-1 genotypes in two populations with periodontitis. Eur. J. Oral Sci. 2003, 111, 395–399.
27. *Li Q.Y., Zhao H.S., Meng H.X., Zhang L., Xu L., Chen Z.B. et al.*: Association analysis between interleukin-1 family polymorphisms and generalized aggressive periodontitis in Chinese population. J. Periodontol. 2004, 75,1627–1635.
28. *Diehl S.R., Wang Y.F., Brooks C.N., Burmeister J.A., Califano J.V., Wang S. et al.*: Linkage disequilibrium of interleukin-1 genetic polymorphisms with early-onset periodontitis. J. Periodontol. 1999, 70, 4, 418–430.
29. *Meisel P., Schwahn C., Gesch D., Bernhardt O., John U., Kocher T.*: Dose–effect relation of smoking and the interleukin-1 gene polymorphism in periodontal disease. J. Periodontol. 2004, 75, 236–242.
30. *Kobayashi T., Sugita N., van der Pol W.L., Nunokawa Y., Westerdaal N.A., Yamamoto K. et al.*: The Fc gamma receptor genotype as a risk factor for generalized early-onset periodontitis in Japanese patients. J. Periodontol. 2000, 71, 1425–1432.
31. *Wilson M.E., Kalmar J.R.*: FcγRIIA (CD32): a potential marker defining susceptibility to localized juvenile periodontitis. J. Periodontol. 1996, 67, 323–331.
32. *Loos B.G., Leppers-Van de Straat F.G., van de Winkel J.G., van der Velden U.*: Fc gamma receptor polymorphisms in relation to periodontitis. J. Clin. Periodontol. 2003, 30, 595–602.
33. *Meisel P., Carlsson L.E., Sawaf H., Fanghaenel J., Greinacher A., Kocher T.*: Polymorphisms of Fc gamma-receptors RIIa, RIIIa, and RIIIb in patients with adult periodontal diseases. Genes Immun. 2001, 2, 258–262.
34. *Haffajee A.D., Socransky S.S.*: Mikrobial etiological agents of destructive periodontal diseases. Periodontol. 2000, 1994, 5, 78–111.
35. *Genco R.J.*: Current view on risk factors for periodontal disease. J. Periodontol. 1996, 67, 1041–1049.

36. *Kinane D.F., Chestnutt I.G.*: Smoking and periodontal disease. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 2000, 11, 356–365.
37. *Grossi S.G., Genco R.J., Machtei E.E., Ho A.W., Koch G., Dunford R. et al.*: Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. J. Periodontol. 1995, 66, 23–29.
38. *Bernzweig E., Payne J.B., Reinhardt R.A., Dyer J.K., Patil K.D.*: Nicotine and smokeless tobacco effects on gingival and peripheral blood mononuclear cells. J. Clin. Periodontol. 1998, 25, 246–252.
39. *Calsina G., Ramón J.M., Echeverria J.J.*: Effects of smoking on periodontal tissues. J. Clin. Periodontol. 2002, 29, 771–776.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 127–135

WOJCIECH KABAT

PRZYCZYNY EKSTRAKCJI ZĘBÓW U PACJENTÓW WOJEWÓDZTWA ZACHODNIOPOMORSKIEGO Z UWZGLĘDNIENIEM WARUNKÓW SOCJOEKONOMICZNYCH W DOBIE REFORM SŁUŻBY ZDROWIA*

THE REASONS OF TOOTH EXTRACTION TAKING INTO CONSIDERATION THE SOCIO ECONOMICAL STATUS DURING CHANGES IN THE PUBLIC HEALTH SERVICE IN THE WEST-POMERANIAN VOIVODESHIP*

Zakład Stomatologii Ogólnej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Elżbieta Weyna*

Summary

Introduction: There are many possibilities of diagnosing and treating, but the fact of an increasing number of patients who have resigned from expensive procedures in place of teeth extraction is still noticeable.

Material and methods: Poll analysis based on the population of a big city – Szczecin and small towns in West Pomerania revealed that one's wealth considerably impacts both the frequency of visits in dental practices and the decisions regarding a mode of treatment.

Results: It further occurs that the most common reason of tooth extraction is caries and its later complications. Over 25% of patients from Szczecin and nearly 20% of interrogated people in provinces had to extract teeth because of an economical reason due to the lack of money for restoring treatment. It also appeared that a majority of people feel unsatisfied with the proceeding reorganization of the national health service and have not observed any positive tendencies effecting from this process so far.

K e y w o r d s: tooth extraction – esthetic dentistry.

Streszczenie

Wstęp: Celem badań było poznanie aktualnie dominujących przyczyn ekstrakcji zębów stałych u dorosłych pacjentów Szczecina oraz wybranych mniejszych miejscowości województwa zachodniopomorskiego, ze szczególnym uwzględnieniem statusu społeczno-ekonomicznego badanych oraz ewentualne potwierdzenie występowania problemu usuwania zębów z powodu braku środków materialnych na ich leczenie.

Materiał i metody: Pacjentów poproszono o wypełnienie anonimowej ankiety, zawierającej pytania określające status społeczno-ekonomiczny, jak i m.in. przyczynę podejmowania decyzji o ekstrakcji zęba. Lekarz wykonujący zabieg również został poproszony o wykonanie adnotacji z określeniem lekarskiego wskazania do usunięcia zęba. Zgromadzono 598 ankiet, które poddano szczegółowej analizie. Pacjentów podzielono na 4 grupy wiekowe: 18–34 lat, 35–49, 50–64 i ≥ 65 lat. W drugiej części badań przeanalizowano lekarskie wskazania do usunięcia zęba.

Wyniki: Wykazano, że najczęstszą przyczyną podjęcia przez respondentów decyzji o ekstrakcji zęba był ból. Bardzo częste były również odpowiedzi, że usunięcie zęba

* Zwięzła wersja rozprawy doktorskiej przyjętej przez Radę Wydziału Stomatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie. Promotor: prof. dr hab. n. med. *Elżbieta Weyna*. Oryginalny maszynopis obejmuje: 100 stron, 69 tabel, 17 rycin, 176 pozycji piśmiennictwa.

* Concise version of doctoral thesis approved by the Council of the Faculty of Dentistry, Pomeranian Medical University in Szczecin. Promotor: Prof. *Elżbieta Weyna* M.D., D.M.Sc. Habil. Original typescript comprises: 100 pages, 69 tables, 17 figures, 176 references.

rozwiązywało problem podczas jednej wizyty. Przyczyną ekstrakcji mogło być niepowodzenie wcześniejszego leczenia lub zaproponowane leczenie było zbyt kosztowne. Ekstrakcje zębów ze względów ekonomicznych najczęstsze były u ankietowanych z niezaspokojonymi potrzebami materialnymi. Z analizy lekarskich wskazań wynika, że próchnica powikłana była najczęstszą przyczyną usunięcia zęba, niezależnie od miejsca zamieszkania respondentów. Natomiast drugą co do częstości przyczyną okazały się być względy ekonomiczne, czyli zniszczenie korony zęba lub ból. Zaznaczyć tu jednak należy, że ekstrakcja ze względów ekonomicznych wykonywana była wtedy, gdy pacjent nie zgadzał się na leczenie odtwórcze zęba ze względów finansowych.

Wnioski: Z przyczyn ekonomicznych usuwał ząb co czwarty badany ze Szczecina i co piąty z województwa. U pacjentów z pierwszej grupy wiekowej częste były ekstrakcje ze względów ortodontycznych, natomiast u respondentów z ostatniej, najczęstszą przyczyną ekstrakcji okazały się być wskazania periodontologiczne.

H a s ł a: usunięcie zęba – stomatologia estetyczna.

Wstęp

W codziennej praktyce klinicznej można zauważyć wzrastającą tendencję do rezygnowania przez pacjentów z zabiegów leczenia proponowanych przez lekarza dentystę na rzecz ekstrakcji zęba. W związku z tym faktem została podjęta próba znalezienia przyczyn tego zjawiska. Badania ankietowe przeprowadzono wśród pacjentów i ich lekarzy. Miały one służyć ustaleniu przyczyn ekstrakcji zębów oraz ewentualnemu potwierdzeniu bardzo niepokojącego problemu usuwania zębów z przyczyn ekonomicznych w dwóch populacjach badanych: dużego miasta – Szczecina i małych miast województwa zachodniopomorskiego. Badania uwzględniały status społeczno-ekonomiczny respondentów.

Założeniami niniejszej pracy były:

1. Analiza głównych przyczyn ekstrakcji zębów według wskazań lekarza dentysty.
2. Określenie przyczyn podejmowania decyzji o ekstrakcji zęba przez pacjenta.
3. Próba potwierdzenia istnienia problemu usuwania zębów z przyczyn ekonomicznych w zależności od wykształcenia i zaspokojenia potrzeb materialnych.
4. Ocena przez pacjenta warunków opieki stomatologicznej w dobie reform służby zdrowia.

Materiał i metody

Badania przeprowadzono w okresie od czerwca do listopada 2005 r. Skierowane były do dwóch populacji ludności: grupy I – mieszkającej w środowisku dużego wojewódzkiego miasta Szczecina, grupy II – zamieszkującej w małych miastach województwa zachodniopomorskiego, takich jak Trzebiatów, Nowogard oraz Stargard Szczeciński. Na terenie miasta Szczecina byli to pacjenci, którzy zgłosili się w celu usunięcia zęba do: Lecznicy Stomatologicznej (Zakładu Chirurgii Stomatologicznej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie), prywatnego gabinetu stomatologicznego oraz Wojewódzkiej Przychodni Stomatologicznej. Wymienione zakłady opieki zdrowotnej posiadały kontrakt z Narodowym Funduszem Zdrowia (NFZ). Na terenie województwa byli to również pacjenci zgłaszający się w celu ekstrakcji do gabinetów prywatnych posiadających kontrakt z NFZ (1 w Trzebiatowie, 3 w Nowogardzie oraz 1 w Stargardzie Szczecińskim). Wszystkie jednostki na terenie Szczecina oraz 1 z województwa zatrudniały specjalistę w zakresie chirurgii stomatologicznej. W grupie I znalazło się 186 kobiet i 117 mężczyzn, natomiast w grupie II 166 kobiet i 129 mężczyzn. Pomiędzy grupami nie wykazano różnic istotnych statystycznie.

Do badań kwalifikowano osoby pełnoletnie (> 18. r.ż.), nie ograniczając górnej granicy wieku, i tak w grupie I były to osoby < 87. r.ż. (średnia wieku 36 lat), natomiast w grupie II < 85. r.ż. (średnia wieku 40 lat). Średnia wieku badanej populacji wyniosła 38 lat. Pacjentów obu grup podzielono ze względu na wiek na 4 kategorie wiekowe: podgrupa 1 – 18–34 lat, podgrupa 2 – 35–49 lat, podgrupa 3 – 50–64 lat, podgrupa 4 ≥ 65. r.ż.

Badani pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie anonimowej ankiety zawierającej oprócz pytań o płeć, wiek, zawód i wykształcenie 14 pytań dotyczących istoty omawianego w pracy problemu. Pierwsza część ankiety dotyczyła ustalenia statusu społeczno-ekonomicznego badanych (pytania 1–5), druga m.in. tego, jak często pacjent odwiedza gabinet, co może spowodować odwlekanie wizyty, skąd czerpał wiedzę na temat utrzymania higieny oraz określenia przyczyn, które w przeszłości lub aktualnie mogły być powodem decyzji odnośnie ekstrakcji zęba lub zębów (pytania 6–10). Trzecia część ankiety dotyczyła oceny świadczonych przez NFZ usług stomatologicznych (pytania 11–14). Ankieta zawierała pytania wymagające zarówno odpowiedzi jedno-, jak i wielokrotnego wyboru. Do anonimowych ankiet wypełnianych przez pacjentów dołączona została karta, w której wykonujący zabieg lekarz dentysta wpisywał rozpoznanie przeznaczonego do ekstrakcji zęba. W ten sposób ankieta wypełniona przez pacjenta została skonfrontowana z opinią lekarza odnośnie faktycznej przyczyny usunięcia zęba.

Ocenę istotności różnic między częstościami występowania poszczególnych kategorii grupy I i II przeprowadzono stosując testy: niezależności χ^2, niezależności χ^2 z poprawką Yatesa lub dokładnego testu dwustronnego Fischera dla tabel czteropolowych. Natomiast dla tabel wielopolowych test niezależności χ^2 podając liczbę stopni swobody. Przyjęto następujące poziomy istotności: $p < 0,05$ – różnica istotna statystycznie, $p < 0,01$ – różnica bardzo istotna statystycznie, $p < 0,001$ – różnica wysoce istotna statystycznie. Za pomocą

testu Shapiro–Wilka przeprowadzono analizę normalności rozkładu zmiennej wieku badanej populacji [1].

Wyniki

Wśród pacjentów z grupy I wykształcenie podstawowe miało 35 osób (11,6%), zawodowe – 82 osoby (27,1%), średnie – 122 osoby (40,3%), a wyższe deklarowały 64 osoby (21,1%). W grupie II odpowiednio: 38 osób (12,9%), 103 osoby (34,9%), 116 osób (39,3%) i 38 osób (12,9%).

Spośród wszystkich badanych tylko 40,8% deklarowało stałą pracę, a 11,6% okresową. Wysoki był również procent pozostających na rencie lub emeryturze (ogółem 24,7 badanych). Gdy weźmie się pod uwagę grupy pacjentów posiadających tylko okresową pracę, korzystających z form pomocy materialnej i niemających dochodów (20,5% w grupie I, 27,8% w grupie II), wówczas powstaje niepokojący obraz, jak wielu spośród badanych mogło mieć poważne kłopoty finansowe, które uniemożliwiać mogły zaproponowane przez dentystę leczenie. Wiedząc również, że nawet osoby deklarujące w ankiecie stałą pracę mogły mieć pensje poniżej średniej krajowej oraz dodając do tych rozważań emerytów i rencistów postrzeganych jako niezamożne grupy społeczne, można obawiać się, że badani respondenci poszukiwali opieki stomatologicznej, która byłaby w pełni refundowana przez NFZ.

W kolejnym pytaniu badani oceniali poziom potrzeb materialnych w swojej rodzinie. Tylko 18,5% pacjentów z grupy I i 18% z grupy II określiło zaspokojenie potrzeb jako pełne. Najliczniejsze grupy w obu badanych środowiskach stanowili pacjenci, którzy napisali, że mają zaspokojone jedynie podstawowe potrzeby (55,8% i 53,6%), natomiast bardzo liczne były grupy tych, którzy posiadają okresowe trudności w ich zaspokojeniu (18,8% i 23,7%). Najmniej liczną grupę stanowili pacjenci mający niezaspokojone podstawowe potrzeby materialne zarówno w Szczecinie (6,9%), jak i w małych miastach (4,7%).

Podjęto również próbę ujawnienia czy środki materialne mają wpływ na podejmowanie decyzji dotyczących sposobu leczenia. Aż 28,1% badanych w grupie I odpowiedziało, że środki materialne zawsze mają wpływ na podejmowane decyzje odnośnie leczenia stomatologicznego, a porównując ten wynik z 20,3% pacjentów grupy II, wykazano różnicę istotną statystycznie ($p < 0,05$). Najliczniejszą grupę stanowiły odpowiedzi, że często środki materialne ograniczają leczenie – tak odpowiedziała blisko połowa respondentów obu badanych grup (47,9% i 49,9%). Istotnie częściej statystycznie ($p < 0,05$) badani z terenu województwa odpowiedzieli, że środki materialne rzadko wpływają na takie decyzje (19,5% i 27,8%). Natomiast szokujący wydaje się fakt, że tylko dla 14 osób (4,6%) w Szczecinie i 6 (2,0%) z terenu województwa środki materialne nie wpływają na podejmowane decyzje odnośnie leczenia. Podczas szczegółowej analizy pytań okazało się, że pomimo deklaracji o pełnym zaspokojeniu potrzeb, większość ankietowanych ze Szczecina – 57,1% i 43,4% z terenu województwa przyznało, że środki materialne mają duży wpływ na wybraną metodę leczenia. Wśród pacjentów z zaspokojeniem podstawowych potrzeb, procent ten wzrósł do 77 w grupie I i 70,9 w grupie II, a wśród wykazujących okresowe trudności w ich zaspokojeniu odpowiednio 82,5 i 85,7, by apogeum osiągnąć wśród tych, którzy wykazali niezaspokojone podstawowe materialne potrzeby – 100% odpowiedzi zawsze i często u pacjentów ze Szczecina oraz 85,7% z terenu województwa. Podczas analizy odpowiedzi całej populacji badanych zauważono różnice pomiędzy poszczególnymi grupami społecznymi związane z poziomem wykształcenia. U pacjentów deklarujących wykształcenie podstawowe prawie co trzeci ankietowany podawał, że zawsze środki materialne mają wpływ na decyzje odnośnie leczenia. Procent ten nieco mniejszy był u respondentów z wykształceniem zawodowym, jeszcze mniejszy ze średnim, a minimum osiągnął u ludzi z wykształceniem wyższym – 11,8. Odpowiedź, że środki materialne często są ważne przy podejmowaniu decyzji o wyborze leczenia była podobna dla wszystkich klas wykształcenia. Dla 34,3% pacjentów z wykształceniem wyższym pieniądze rzadko stanowiły czynnik decydujący, a w pozostałych klasach odsetek ten był mniejszy.

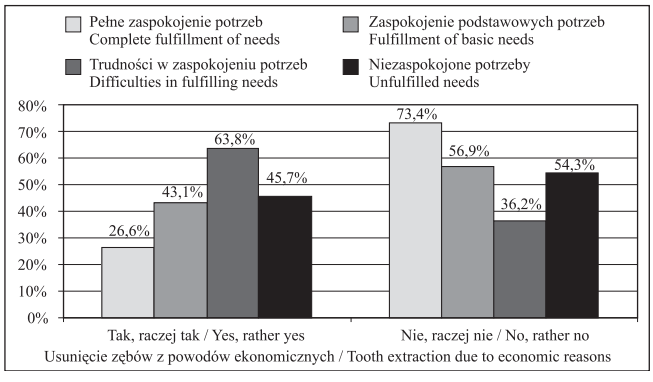
Kolejne pytanie dotyczyło częstości wizyt w gabinecie stomatologicznym. Około 1/3 respondentów w obu badanych grupach odwiedzała lekarza dentystę regularnie raz na pół roku bądź częściej. Różnicę na granicy istotności statystycznej ($p = 0,055$) zaobserwowano u pacjentów odpowiadających, że w gabinecie byli raz na rok (38% w grupie I i 30,5% w grupie II), natomiast wśród tych, którzy odwiedzali dentystę rzadziej niż raz na rok wystąpiła różnica statystycznie istotna ($p < 0,05$), bowiem pacjentów takich na terenie Szczecina znalazło się 29,7%, a w małych miastach województwa zachodniopomorskiego aż 39,3%. Zauważono również, że większość respondentów odpowiedziała pozytywnie na pytanie czy zwleka z wizytą u dentysty i tylko mniej więcej co piąty badany odpowiedział, że do dentysty udaje się niezwłocznie. Pierwszą co do częstości podawaną przez ankietowanych przyczyną odwlekania wizyty jest lęk lub strach, na co wskazała ponad połowa badanych w grupie I i aż 64,2% badanych w grupie II ($p < 0,05$). Drugą przyczyną okazał się być brak pieniędzy, na co wskazywała połowa lub blisko połowa respondentów (różnica nieistotna statystycznie, $p > 0,05$). Okazało się, że brak czasu częściej jest decydującym czynnikiem dla mieszkańców mniejszych miast (37,9% w porównaniu do mieszkańców Szczecina – 28,7%, $p < 0,05$). Natomiast brak zaufanego lekarza tylko w niewielkim stopniu przyczyniał się do opóźniania wizyty. W grupie I tylko 15,6% badanych wskazało to jako przyczynę odwlekania wizyty w gabinecie, a w grupie II tylko 5,3% (różnica wysoce istotna statystycznie, $p < 0,001$).

Uzyskane wyniki nasuwają spostrzeżenia, że pomimo zmian w podejściu lekarza do pacjenta oraz wielkiego postępu medycyny, wciąż największym wyzwaniem dla dentysty pozostaje pokonanie lęku pacjenta przed wizytą. Pomimo

często bardzo napiętego planu zajęć, zaangażowania w pracę i problemów dnia codziennego, to nie brak czasu decyduje w głównej mierze o częstości wizyt u lekarzy dentystów, lecz strach lub brak środków finansowych.

Porównanie odpowiedzi uzyskanych w pytaniu 10 miało uwidocznić najczęstsze przyczyny usuwania zębów przez badanych. Ból okazał się najczęstszą przyczyną podjęcia decyzji o ekstrakcji, ponieważ aż 68% pacjentów w grupie I i blisko 72% badanych w grupie II zaznaczyło w tym podpunkcie odpowiedź pozytywną. Usunięcie zęba rozwiązywało problem podczas jednej wizyty u 57% respondentów grupy I i u blisko połowy grupy II – 49,8%, co świadczy o tym, jak często badani poszukiwali rozwiązań najprostszych, być może również najtańszych (ekstrakcja jest zabiegiem refundowanym przez NFZ). Bardzo niepokojący jest również fakt, że aż połowa ankietowanych w Szczecinie jako przyczynę usunięcia zęba podawała niepowodzenie wcześniejszego leczenia (odpowiedzi pozytywnych 52,5%). Zaproponowane leczenie było zbyt kosztowne dla 40,2% pacjentów ze Szczecina i dla 49,1% badanych z małych miast. Czyli dla blisko połowy respondentów grupy II, pomimo przedstawionych przez lekarza możliwości leczenia danego zęba, ekstrakcja mogła być konieczna ze względu na niedostateczne środki materialne. Dokonano dodatkowej analizy pacjentów odpowiadających na powyższe ekonomiczne wskazanie z uwzględnieniem stopnia zaspokojenia potrzeb materialnych, gdyż chciano potwierdzić przypuszczenie, że brak środków na podstawowe rodzinne potrzeby powinien rzutować na częstsze podejmowanie decyzji o ekstrakcji zęba, gdy leczenie powodowało dodatkowe koszty. Dla ogółu przebadanych pacjentów wskaźnik odpowiedzi pozytywnych (tak lub raczej tak) był najniższy w grupie pacjentów z pełnym zaspokojeniem potrzeb (26,6%). Jednocześnie, mimo takiej finansowej deklaracji, więcej niż co czwarty badany z tej grupy przyznawał, że usunął ząb, ponieważ zaproponowane leczenie było zbyt kosztowne (ryc. 1).

Wraz z malejącym zaspokojeniem potrzeb rósł odsetek odpowiedzi pozytywnych i u podających zaspokojenie



Ryc. 1. Wpływ stopnia zaspokojenia potrzeb materialnych dla całej badanej populacji a usunięcie zęba z powodów ekonomicznych – „zaproponowane leczenie było zbyt kosztowne"

Fig. 1. The influence of the degree of fulfilling material needs and tooth extraction caused by economic reasons – "the proposed treatment was too costly" generally for the entire studied population

podstawowych potrzeb wyniósł 43,1, by u deklarujących okresowe trudności osiągnąć aż 63,8. U przyznających się do niezaspokojonych potrzeb materialnych odsetek ten wyniósł „tylko" 45,7. Było to mniej niż u deklarujących okresowe trudności, ale wynikało to najprawdopodobniej z tego, że ostatnia grupa badana była najmniej liczną (nieporównywalna liczebność grup).

Uraz jako przyczynę ekstrakcji wskazało blisko 39% respondentów w grupie I i 46,7% w grupie II. Kolejną odpowiedzią było: „Nie wiedziałem o innych metodach leczenia". Jest to poniekąd odpowiedź weryfikująca w pewien sposób uczciwość postępowania lekarskiego, gdyż pacjent powinien znać alternatywy dla swojego leczenia i wiedzieć jakie konsekwencje w przyszłości niesie za sobą nieprzemyślana ekstrakcja zębów. Blisko 2/3 respondentów grupy I (62,4% odpowiedzi negatywnych) i > 2/3 grupy II (67,8%) w ten sposób odpowiadając na to pytanie, przyznało, że wiedziało o innych możliwościach leczenia. Z przyczyn periodontologicznych usuwał zęby tylko co czwarty ankietowany z terenu Szczecina. Ten odsetek u ludzi z województwa był znacznie wyższy – 38, a wysoki procent tych, którzy w tym podpunkcie odpowiedzieli negatywnie (75,6 w grupie I i 62 w grupie II), wynika z faktu, że najliczniejszą grupę stanowili pacjenci pierwszego przedziału wiekowego 18.–34. r.ż., dla których schorzenia periodontologiczne nie stanowiły głównej przyczyny do ekstrakcji. Rozpatrując wyniki uzyskane przy założeniu, że zbyt długi czas leczenia mógł być czynnikiem sprzyjającym podjęciu decyzji o ekstrakcji, okazało się, że aż połowa ankietowanych z dużego miasta odpowiedziała „nie" (50,2%), a odpowiedź negatywną „nie" lub „raczej nie" dało blisko 3/4 (74,6%) respondentów. Czas leczenia nie stanowił więc dla większości badanych problemu i pacjenci, pomimo ciężkiej sytuacji na rynku pracy, w większości znajdowali odpowiednią chwilę na swoje leczenie lub zdawali sobie sprawę, że zdrowie, wyrażające się również dbałością o stan jamy ustnej, jest istotnym czynnikiem codziennego życia.

W bardzo wysokim procencie badanych (77,6) z grupy I decyzję czy ząb usuwać, czy nie, podjął prowadzący lekarz, co świadczy o dużym zaufaniu respondentów do „swojego" lekarza. Inne powody warunkujące podjęcie decyzji o ekstrakcji podawali częściej ankietowani z grupy I (prawie 10% respondentów), natomiast w grupie II powody te zasygnalizowało tylko 5,1% badanych.

Większość respondentów (> 80%), zarówno w grupie I, jak i II, deklarowało korzystanie z leczenia refundowanego przez NFZ, aczkolwiek niepokojący był fakt, że 36,6% przebadanych w grupie I i aż 39,3% w grupie II przyznało, że zdarzyło im się zrezygnować z proponowanych przez lekarza tzw. zabiegów ponadstandardowych, czyli takich, których refundacji nie obejmuje NFZ, co oznacza, że są dodatkowo płatne. Najwięcej rezygnujących z zabiegów ponadstandardowych było u respondentów deklarujących trudności w zaspokojeniu potrzeb i odsetek ten był bardzo podobny zarówno w grupie pacjentów ze Szczecina, jak

i województwa (odpowiednio 59,6 i 54,3). Przebadani pacjenci zauważali również, że ilość zabiegów refundowanych jest zbyt mała w stosunku do potrzeb, a tylko co czwarty ankietowany z grupy I i blisko co trzeci z grupy II przyznał, że w dobie dzisiejszych zmian do lekarza dentysty dostać można się łatwiej.

Przyczyny ekstrakcji zębów według lekarskiego rozpoznania

Na podstawie rozpoznania, które stawiał lekarz dentysta po wykonanym zabiegu, starano się wykazać najczęstsze wskazania do ekstrakcji zębów w badanych populacjach. Próchnica, a właściwie jej powikłania były najczęstszą przyczyną usunięcia zęba, tak w grupie I, jak i w II, pomimo że sam proces próchnicowy, choćby bardzo zaawansowany, nie stanowi jednoznacznego wskazania do wykonania takiego zabiegu. W grupie I było to 41,3%, a w II blisko połowa (48,5%) wszystkich usuniętych zębów. Względy ekonomiczne okazały się być drugim co do częstości wskazaniem, które określone jako duże zniszczenie korony zęba lub ból mogący pochodzić np. z powodu zapalenia miazgi albo ozębnej, łącznie stanowiły aż 26,4% wszystkich usuniętych zębów w grupie badanych ze Szczecina i 19,7% u pacjentów z województwa (tab. 1).

Uzyskane dane są przerażające w swoim wymiarze ilościowym oraz społeczno-etycznym, gdyż wynika z nich dość jasno, że w badanej populacji usunięcie zęba z powodu braku funduszy na jego leczenie jest zjawiskiem nadmiernie częstym. Niewdzięczna jest rola lekarza dentysty, który pomimo że widział szansę ratowania zdrowia pacjenta poprzez zachowanie zęba w jamie ustnej, musiał często podjąć decyzję o jego usunięciu na wyraźną prośbę badanego, by ulżyć mu w cierpieniu, jakim jest odczuwanie bólu, jednocześnie mając świadomość nieodwracalnej szkody, jaką zabieg ten ze sobą niesie. Leczenie endodontyczne refundowane jest tylko dla zębów przednich, a odbudowa protetyczna choćby wkładem koronowo-korzeniowym i koroną jest zabiegiem, którego koszty całkowicie pokryć musi pacjent. Bardzo przykre w postępowaniu lekarskim jest zjawisko bezsilności wynikające z braku możliwości uregulowania przez badanego całego, często wielowizytowego leczenia kanałowego, a następnie nierzadko postępowania protetycznego. Po raz kolejny okazało się również, że wbrew powszechnym sądom, iż pacjenci z terenu małych miast i wsi są biedniejsi, niniejsze wyniki wskazują, że względy ekonomiczne częściej spowodowały ekstrakcję wśród mieszkańców Szczecina niż województwa.

Trzecią co do częstości przyczyną usuwania zęba w grupie I były wskazania ortodontyczne (12,5%). Wynikać to mogło z faktu, że na terenie Szczecina więcej jest lekarzy ortodontów i świadomość społeczna odnośnie wad zgryzu i związanych z nimi powikłań jest większa. Natomiast w grupie II przyczyny te również odgrywały dużą rolę i uplasowały się na czwartym miejscu co do częstości ekstrakcji, za wspomnianymi już powikłaniami próchnicy, przyczynami ekonomicznymi i wskazaniami periodontologicznymi.

Kolejność wskazań ortodontycznych i periodontologicznych zamieniały się miejscami w obu przebadanych grupach, gdyż właśnie wskazania periodontologiczne stanowiły czwartą przyczynę usunięcia zęba u pacjentów ze Szczecina. Pozostałe wskazania, którymi były względy protetyczne, urazy oraz „inne przyczyny", nie stanowiły już w badanych populacjach wysoce liczebnych grup. Jedyne bardzo istotne statystycznie różnice zaobserwowano w porównaniu wskazań periodontologicznych, które to znacznie częściej dotyczyły pacjentów z grupy II ($p < 0,05$) oraz „inne wskazania", które zauważył lekarz, zdarzające się częściej w grupie I. Wśród nich dentysta najczęściej wymieniał: ząb zatrzymany (*dens retens*), utrudnione wyrzynanie albo pozostawiony po ekstrakcji korzeń (*radix relicta*).

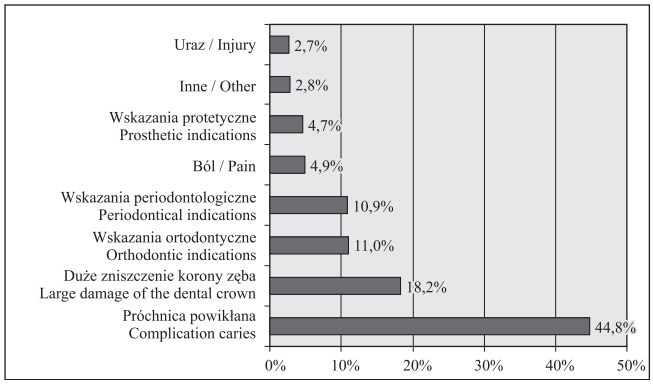
Na rycinie 2 przedstawiono przyczyny ekstrakcji według lekarza dentysty dla całej badanej populacji. Widoczna jest zdecydowana przewaga próchnicy powikłanej (44,8%), a druga co do częstości przyczyna – zniszczenie tkanek twardych zęba – występuje o ponad połowę rzadziej (18,2%). Wskazania periodontologiczne i ortodontyczne mają wartości bardzo zbliżone i wynoszą odpowiednio 10,9% i 11%. Pozostałe przyczyny nie osiągnęły wśród badanych poziomu 5% (ryc. 2).

T a b e l a 1. **Przyczyny ekstrakcji według lekarza dentysty**

T a b l e 1. **Reasons of extraction according to a dentist**

Przyczyny ekstrakcji / Reasons of extraction		Grupa I / Group I		Grupa II / Group II		Δ%	p
		n	%	n	%		
Próchnica powikłana / Complication caries		125	41,3	143	48,5	7,3	0,076
Uraz / Injury		10	3,3	6	2,0	1,3	0,366
Wskazania periodontologiczne / Periodontical indications		23	7,6	42	14,2	6,6	0,009
Wskazania protetyczne / Prosthetic indications		12	4,0	16	5,4	1,4	0,397
Wskazania ortodontyczne / Orthodontic indications		38	12,5	28	9,5	3,0	0,234
Przyczyny ekonomiczne Economic reasons	duże zniszczenie korony zęba large damage of the dental crown	61	20,1	48	16,3	3,8	0,221
	ból / pain	19	6,3	10	3,4	2,9	0,101
Inne / Other		15	5,0	2	0,7	4,3	0,002
Razem / Total		303	100,0	295	100,0	–	

$\chi^2 = 24,03$; l.s.s. = 7; $p = 0,001$



Ryc. 2. Przyczyny ekstrakcji wg lekarza dentysty dla całej badanej populacji

Fig. 2. Reasons of extraction according to a dentist for the entire studied population

Analiza ekstrakcji w grupach badanych z uwzględnieniem przedziałów wiekowych

W przedziale wiekowym 18–34 lat najczęstszym powodem usunięcia zęba była próchnica powikłana, która w przypadku badanych z małych miast stanowiła aż połowę ogólnej liczby zębów usuniętych – 50,9%, a w dużym mieście 38,7% (ogółem dla całej populacji 44%). Drugim w kolejności wskazaniem były względy ortodontyczne, których wartość wyniosła 21,8% wszystkich zębów w grupie I i II, co świadczy o dużym zainteresowaniu badanych zmianami w zakresie ortopedii szczękowej oraz świadomości powagi problemów, takich jak stłoczenia zębów czy zatrzymanych zębów mądrości na ogólny estetyczny i funkcjonalny wygląd uzębienia. Podobny, nieomal równomierny rozkład (z minimalną przewagą w grupie I) zauważyć można w przypadku wskazania ekonomicznego, jakim było zniszczenie korony, które stanowiło niestety trzecią z rzędu przyczynę ekstrakcji.

Druga wyznaczona podgrupa wiekowa 35–49 lat posiadała podobny rozkład częstości wskazań, lecz zauważono pewne zmiany charakterystyczne dla wzrastającego wieku badanych. A mianowicie próchnica powikłana nadal stanowiła nadrzędny powód ekstrakcji, ale drugim najczęstszym wskazaniem stało się zniszczenie struktury zęba. Nastąpił też wzrost liczby ekstrakcji ze wskazań periodontologicznych. Mniejszą rolę odgrywały już względy ortodontyczne, co oczywiście znajduje logiczne uzasadnienie w zmianach zachodzących wraz z wiekiem w układzie stomatognatycznym.

Trzeci przedział wiekowy stanowili badani od 50.–64. r.ż. Procent ekstrakcji ze względów próchnicowych powikłań utrzymywał się na wysokim poziomie, ale prawdopodobnie nie była już to tak często próchnica korony zęba, lecz nasilająca się wraz z wiekiem próchnica korzenia. Wzrósł znacznie procent ekstrakcji ze względów periodontologicznych i osiągnął on drugą co do częstości pozycję w grupie II. Utrzymywała się porównywalnie wysoka częstość ekstrakcji z przyczyn ekonomicznych, aczkolwiek zaznaczyła się tendencja spadkowa tego rozpoznania w grupie pacjentów z małych miast. Wzrastać zaczęły również ekstrakcje ze względów protetycznych, bowiem badani w tym przedziale wiekowym na pewno coraz częściej korzystali z uzupełnień protetycznych.

Ostatni przedział wiekowy stanowili pacjenci powyżej > 65. r.ż. W grupie I próchnica powikłana nadal stanowiła najczęstszą przyczynę usunięcia zębów. Natomiast w grupie II najwięcej zębów usunięto ze wskazań periodontologicznych. W obu grupach zmalała częstość ekstrakcji ze względów ekonomicznych, a – co oczywiste – nie usunięto już żadnego zęba ze względów ortodontycznych (tab. 2).

Dla całości badanej populacji próchnica powikłana była dominującą przyczyną usunięcia zębów. Niezależnie od stopnia osiągniętego wykształcenia stanowi > 40% ekstrakcji. Pacjenci z wykształceniem podstawowym charakteryzowali się najwyższym procentem ekstrakcji z powodu próchnicy i jej powikłań (47,9) oraz bólu (9,6). Osoby z wykształceniem zawodowym wyróżniały się najwyższym procentem ekstrakcji z powodu rozległego zniszczenia korony zęba

T a b e l a 2. **Przyczyny ekstrakcji ogółem w poszczególnych przedziałach wiekowych**

T a b l e 2. **Reasons of extraction in specific age groups**

Wiek w latach / Age in years — Przyczyny / Reasons	18–34		35–49		50–64		65–87		Razem / Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Próchnica powikłana Complication caries	111	44,0	81	50,6	55	44,4	21	33,9	268	44,8
Uraz / Injury	5	2,0	5	3,1	2	1,6	4	6,5	16	2,7
Wskazania periodontologiczne Periodontical indications	2	0,8	14	8,8	27	21,8	22	35,5	65	10,9
Wskazania protetyczne Prosthetic indications	7	2,8	8	5,0	9	7,3	4	6,5	28	4,7
Wskazania ortodontyczne Orthodontic indications	55	21,8	10	6,3	1	0,8	0	0,0	66	11,0
Duże zniszczenie korony zęba Large damage of the dental crown	50	19,8	31	19,4	20	16,1	8	12,9	109	18,2
Ból / Pain	15	6,0	6	3,8	6	4,8	2	3,2	29	4,8
Inne / Other	7	2,8	5	3,1	4	3,2	1	1,6	17	2,8
Razem / Total	252	100,0	160	100,0	124	100,0	62	100,0	598	100,0

(27). W grupie pacjentów z wykształceniem wyższym charakterystyczny jest najniższy procent ekstrakcji ze wskazań periodontologicznych (7,8) oraz próchnicy powikłanej (42,2). Również procent ekstrakcji z powodu bólu osiąga najniższą wartość (2,9) w porównaniu z innymi grupami.

Analizując rozkład wskazań do ekstrakcji w obu badanych populacjach (grupa I i II) z uwzględnieniem podziału na płeć, zauważono, że najczęstszym powodem ekstrakcji ponownie okazały się być powikłania próchnicy. Procent ten jest zawsze wyższy w grupie II, niezależnie od płci. Największą wartość osiągnął u płci męskiej w grupie II – 50,4%. Osiągnięto bardzo wysoki poziom ekstrakcji z powodów ekonomicznych (zniszczenie korony zęba – 25,6% i ból – 7,7%) u mężczyzn z grupy I – 33,3%. Znaczy to, że najwięcej zębów z powodów ekonomicznych usuwają mężczyźni z dużego miasta (Szczecina).

Dyskusja

W badaniach własnych przeanalizowano łącznie 598 ankiet. W całej badanej populacji zaobserwowano przewagę kobiet (59%) nad mężczyznami (41%). Powyższą zależność potwierdzają również wyniki ogólnopolskiego monitoringu [2], gdzie zarówno w grupie wiekowej 35–44, jak i 65–74 lat zaobserwowano zdecydowaną przewagę kobiet nad mężczyznami, co potwierdza teorię, że płeć piękna częściej szuka pomocy dentysty, być może także z powodu bardziej wygórowanych oczekiwań estetycznych.

Ponieważ anonimowa ankieta zawierała pytania określające status ekonomiczny rodziny, skierowana była głównie do pacjentów dorosłych > 18. r.ż. W niniejszych badaniach najliczniejszymi były grupy 18.–34. i 35.–49. r.ż. W grupach tych wykonano 68,9% ekstrakcji. Natomiast pozostałe grupy wiekowe nie były już tak liczne i łączny procent ekstrakcji wyniósł tam 31,1%. W badaniach *Ratajek-Grudy* i *Grzesiak-Janas* [3] procent ekstrakcji zębów stałych w grupie wiekowej 13–49 lat wyniósł 56,9, a w grupie ≥ 50 lat – 43,1. Oznacza to, że ekstrakcje są jedną z metod leczenia ludzi młodych. Nie napawa to jednak optymizmem, ponieważ oznacza, że w przyszłości skutkować może wysokim procentem ludzi bezzębnych lub z uzębieniem resztkowym.

Na decyzje czy ząb leczyć czy usuwać bezpośredni wpływ ma również poziom zaspokojenia materialnych potrzeb wynikający m.in. z posiadania stałego zatrudnienia. Wśród badanej populacji tylko 40,8% pacjentów deklarowało stałą pracę, a 13,5% korzystało z różnych form pomocy materialnej lub wykazywało brak dochodów. Podczas analizy zawodu wykonywanego przez badanych okazało się, że licznymi grupami byli studenci i uczniowie oraz emeryci i renciści, czyli grupy potencjalnie niezamożne. Podobne wyniki wykazały *Emeryk i wsp.* [4] podczas badań 163 osób leczonych w Katedrze Stomatologii Zachowawczej Akademii Medycznej w Lublinie. Uczniowie i studenci byli najliczniejszą grupą przyjętych – 38,7%, emeryci i renciści stanowili 8,6%, a bezrobotni 12,3%. Autorki podkreślały, że były to grupy osób o niskich dochodach. W badaniach własnych pełne zaspokojenie potrzeb deklarowało tylko niecałe 20% respondentów, a najliczniejszą grupą byli ankietowani zgłaszający zaspokojenie tylko podstawowych potrzeb. W literaturze, jako czynniki wpływające na ilość zachowanego w jamie ustnej uzębienia, często podawane są wykształcenie i dochód, czyli status społeczno-ekonomiczny. Wielu autorów podkreśla zależność, z której wynika, że pacjenci z niższym wykształceniem i z małymi zarobkami częściej usuwają zęby, przez co, w porównaniu do tych z wykształceniem wyższym i wyższymi zarobkami, posiadają mniejszą liczbę zachowanych zębów własnych [5, 6, 7]. W badaniach *Gmyrek-Marciniak* [8] zaobserwowano bezpośrednią zależność liczby usuniętych zębów lub frekwencji próchnicy od dochodów materialnych. Frekwencja ta najniższa była w grupie pacjentek o najwyższych dochodach materialnych, a liczba usuniętych zębów była najwyższa w grupie z najniższymi dochodami. Natomiast *Haugejorden i wsp.* oraz *Paulander i wsp.* podkreślili tylko wpływ niższego wykształcenia na mniejszą liczbę zachowanych zębów [9, 10]. Niezależnie od miejsca zamieszkania zdecydowana większość ankietowanych przyznała, że środki materialne są czynnikiem decydującym o wyborze metody leczenia, a tylko minimalny odsetek był tych, którzy z tą tezą się nie zgodzili (4,6 w Szczecinie i 2,0 z terenu województwa). Ponadto środki materialne nie miały wpływu na takie decyzje tylko łącznie u 6 ze 109 osób w obu badanych populacjach, które deklarowały pełne zaspokojenie potrzeb. Wykazano również odwrotną zależność pomiędzy częstością wizyt u dentysty a poziomem zaspokojenia potrzeb finansowych. Im większe były kłopoty finansowe rodziny, tym bardziej odbijało się to na nieregularności w odwiedzaniu gabinetu lekarskiego. W przypadku deklarujących niezaspokojenie nawet podstawowych potrzeb materialnych ponad 80% badanych obu grup przyznało, że zarobki bezpośrednio wpływają na częstość wizyt u dentysty. Znajduje to potwierdzenie w badaniach innych autorów, którzy również wykazują wpływ środków finansowych na częstość wizyt [11, 12]. *Szatko* i *Grzybowski* [12] podkreślają, że przed zgłoszeniem się do lekarza pacjent musi pokonać szereg barier (ekonomiczną, strachu lub lęku, świadomości) i im jest ich więcej, tym mniejsza częstotliwość wizyt.

W badaniach własnych dominującą przyczyną odwlekania wizyty u lekarza dentysty okazał się być lęk lub strach, a drugą co do częstości występowania brak funduszy na leczenie stomatologiczne. Tylko co piąty ankietowany przyznał, że do lekarza udaje się niezwłocznie. W badaniach *Nowakowskiej-Sochy* [11] wśród 50 pacjentów spytanych dlaczego jeszcze nie rozwiązali swoich problemów stomatologicznych, 36% jako powód podało finanse, a 30% lęk lub strach. Również w badaniach 18-letniej młodzieży [12] udowodniono, że najczęstszą przyczyną odsuwania w czasie wizyty u dentysty były bariery strachu i ekonomiczna.

W badaniach własnych określono przyczyny ekstrakcji zębów pacjentów województwa zachodniopomorskiego. Okazało się, że pomimo tak wielkiej wiedzy na temat

zapobiegania próchnicy, to właśnie powikłania procesu próchnicowego są dominującą przyczyną ekstrakcji zębów niezależnie od miejsca zamieszkania czy płci respondentów. Aby znaleźć uzasadnienie tej jakże niekorzystnej tendencji, trzeba przypomnieć w jakiej kondycji znajduje się uzębienie polskich dzieci. Według „Stanu zdrowia jamy ustnej oraz potrzeb profilaktyczno-leczniczych dzieci w wieku 6 i 12 lat w Polsce, w pierwszych latach procesu integracji europejskiej" [13] wynika, że tylko 13% dzieci w wieku 6 lat w Polsce jest całkowicie wolnych od próchnicy. Co więcej, z przebadanych 2154 dzieci obu płci w tym wieku, tylko 8,2% było objętych programem zapobiegania próchnicy, bowiem działania takie przeprowadzone zostały tylko w 4 województwach (w tym również w zachodniopomorskim).

Spośród 598 ekstrakcji przeprowadzonych podczas badań własnych usunięto aż 44,8% zębów z powodu powikłań próchnicy, które wykluczały już postępowanie zachowawcze. Odsetek ten zwiększyłby się, gdyby do podanej wartości dodać zęby usunięte z przyczyn ekonomicznych (zniszczenie korony zęba i ból – 23,1), co dałoby łącznie 67,9 wszystkich zębów. Zniszczenie korony zęba mogło być zarówno efektem nieleczonej próchnicy, jak i urazu powodującego utratę tkanek twardych. Natomiast ból mógł być efektem ostrego stanu zapalnego, który mógł mieć swoje źródło w powikłaniach próchnicy albo pochodzić z przyczyn periodontologicznych. Natomiast różnicą dzielącą wskazania próchnicy powikłanej od przyczyn ekonomicznych był fakt, że w przypadku tych drugich lekarz widział szansę pozostawienia zęba w jamie ustnej, ale niestety to pacjent nie posiadał funduszy na konieczne leczenie. *Juszczyk-Popowska i wsp.* [14] podają, że podczas analizy 9459 ekstrakcji wykonanych w 1996 r. w Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej Akademii Medycznej w Warszawie, aż 3286 zostało wykonanych z powodu ostrego stanu zapalnego manifestującego się bólem. Czy jednak żadnego z tych zębów nie udałoby się uratować? Porównując własne wyniki z badaniami przeprowadzonymi w Polsce, jak i na świecie, można dojść do wniosku, że ekstrakcje spowodowane powikłaniami próchnicy są najczęstszą z przyczyn usuwania zębów niezależnie od możliwości gospodarczych kraju czy położenia geograficznego [15, 16, 17, 18, 19, 20]. Najwyższe wartości osiągnęły w Chorwacji [20] – 73% ekstrakcji (łącznie zliczone próchnica i choroby tkanek okołowierzchołkowych), czy Brazylii – 63,3% [21]. W Polsce najwyższy odsetek wykazały *Ratajek-Gruda* i *Grzesiak-Janas* [3] – 80,4 wśród ekstrakcji wykonanych w Zakładzie Chirurgii Stomatologicznej w Łodzi w 1999 r.

Na świecie drugą co do częstości występowania przyczyną usunięcia zębów są wskazania periodontologiczne. Jednak autorzy zwracają uwagę, że przewaga wskazań periodontologicznych nad powikłaniami próchnicy zaznacza się wraz ze wzrostem wieku badanych. I tak w Niemczech [22] od 40. r.ż., Norwegii [23] i Japonii [24] od 45., a w Anglii [25] od 50. r.ż., względy periodontologiczne stają się dominującą przyczyną ekstrakcji zębów. W Polsce najwyższy odsetek usuniętych zębów z przyczyn periodontologicznych wykazał *Bzdęga i wsp.* [16] – 29 wśród 4130 podopiecznych wojskowej służby zdrowia. Powyższe światowe tendencje znalazły odzwierciedlenie w badaniach własnych i pomimo że zęby usunięte z przyczyn periodontologicznych to 10,9% ogółu usuniętych zębów, to w grupie wiekowej 65–87 lat stanowiły dominującą przyczynę ekstrakcji – 35,5% (procent próchnicy powikłanej w tym przedziale wiekowym to 33,9).

W badaniach *McCaula i wsp.* [26] zaznaczyła się tendencja przewagi wskazań ortodontycznych nad powikłaniami próchnicy w grupie wiekowej do 20. r.ż. W badaniach własnych, spośród ankietowanych w klasie wiekowej 18–34 lat, wskazania ortodontyczne też stanowiły wyróżniającą się grupę (21,8%) i była to druga pod względem częstości przyczyna usuwania zębów w tym wieku. Natomiast procent ekstrakcji ze względów ortodontycznych dla całej populacji badanej wyniósł 11 i był identyczny z wynikiem badań *Chestnutt i wsp.* w Szkocji [17].

Podsumowując analizę wyników obu badanych populacji pacjentów miasta wojewódzkiego i badanych z terenu, zauważyć można, że więcej respondentów z wykształceniem wyższym było w grupie I, a w grupie II zaznaczyła się przewaga ludzi z wykształceniem zawodowym. Nie zaobserwowano natomiast różnic istotnych statystycznie odnośnie poziomu zaspokojenia potrzeb materialnych. W badaniach *Stokowskiej i wsp.* [27], w porównaniu pacjentów różnych środowisk zamieszkania wyższy wskaźnik usuniętych zębów zaobserwowano u badanych z dużego miasta. W badaniach własnych częściej środki materialne decydowały o podjęciu leczenia stomatologicznego u mieszkańców Szczecina niezależnie od stopnia zaspokojenia potrzeb materialnych, a największą różnicę zaobserwowano wśród ankietowanych z pełnym zaspokojeniem potrzeb. Wpływ finansów na częstość wizyt w gabinecie także większa była w Szczecinie niż w województwie, aczkolwiek więcej pacjentów z małych miast odwiedza gabinet stomatologiczny rzadziej niż raz na rok. Może być to spowodowane faktem, że dla większego odsetka respondentów z województwa czynnikiem wpływającym na odwlekanie wizyty jest lęk i brak czasu. Nie jest to zarazem brak zaufanego lekarza, gdyż taką odpowiedź częściej wybierali pacjenci z grupy I. Wśród 882 pacjentów w Niemczech [22] aż 47,2% jako powód ekstrakcji wskazało ból. Podobną zależność zauważono w badaniach własnych, gdzie ból był najczęstszą przyczyną podjęcia decyzji o ekstrakcji przez ankietowanych. Leczenie w gabinetach prywatnych nieposiadających kontraktu z NFZ częściej deklarowali mieszkańcy małych miast, ale jednocześnie właśnie w województwie częściej z zabiegów dodatkowo płatnych rezygnowali ludzie z zaspokojeniem podstawowych potrzeb materialnych lub deklarujący problemy w ich zaspokojeniu. Natomiast w Szczecinie częściej rezygnowali z takich zabiegów respondenci z pełnym zaspokojeniem potrzeb i posiadający trudności w zaspokojeniu potrzeb podstawowych. Podczas analizy wskazań lekarskich zaobserwowano, że powikłania próchnicy i szczególnie wska-

zania periodontologiczne częściej powodowały ekstrakcję u pacjentów z grupy II. Nie koresponduje to z badaniami przeprowadzonymi w Chorwacji [20], gdzie porównując środowisko miejskie i wiejskie, więcej ekstrakcji z przyczyn periodontologicznych stwierdzono w populacji pacjentów z miasta. U respondentów ze Szczecina usunięcie zęba odbywało się częściej ze względów ekonomicznych.

Wnioski

1. Powikłania próchnicy pozostają główną przyczyną ekstrakcji zębów niezależnie od: miejsca zamieszkania, płci czy wykształcenia.
2. Ból okazał się najczęstszą przyczyną podjęcia przez pacjenta decyzji o ekstrakcji.
3. Co czwarty ankietowany z terenu Szczecina i co piąty z terenu województwa usuwał zęby z powodów ekonomicznych nie posiadając funduszy na ich leczenie (mając świadomość, że ząb można było uratować).
4. Ekstrakcje ze względów ekonomicznych najczęściej występowały u pacjentów z trudnościami w zaspokojeniu potrzeb materialnych.
5. Względy finansowe najczęściej wpływały na decyzje dotyczące leczenia u ludzi z niezaspokojonymi potrzebami materialnymi.
6. U pacjentów z wykształceniem wyższym wpływ finansów na decyzje dotyczące leczenia jest najmniejszy.
7. Najczęstszą przyczyną odwlekania wizyty u dentysty pozostaje lęk lub strach, a drugą co do częstości występowania jest brak środków materialnych.
8. Dla większości respondentów obu badanych populacji zakres zabiegów refundowanych przez NFZ jest niewystarczający.

Piśmiennictwo

1. *Bulman J.S., Osborn J.F.*: Statistic in dentistry. British Dental Association, London 1997.
2. Ogólnokrajowy monitoring zdrowia jamy ustnej i jego uwarunkowań – Polska 2002. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2003.
3. *Ratajek-Gruda M., Grzesiak-Janas G.*: Przyczyny ekstrakcji zębów stałych na podstawie materiału klinicznego Zakładu Chirurgii Stomatologicznej IS AM w Łodzi. Mag. Stom. 2001, 9, 16–18.
4. *Emeryk B., Kamińska K., Kamińska K.*: Przyczyny zgłaszania się i status społeczny pacjentów leczonych przez studentów Katedry Stomatologii Zachowawczej AM w Lublinie. Mag. Stom. 2003, 3, 84–85.
5. *Hamasha A.H., Sasa I., Qudah M.*: Risk indicators associated with tooth loss in Jordanian adults. Community Dent. Oral Epidemiol. 2000, 28, 67–72.
6. *Marcus S.E., Kaste L.M., Brown L.J.*: Prevalence and demographic correlates of tooth loss among the elderly in the United States. Spec. Care Dentist. 1994, 14 (3), 123–127.
7. *Ragnarsson E., Eliasson S.T., Olafsson S.H.*: Tobacco smoking, a factor in tooth loss in Reykjavik, Iceland. Scand. J. Dent. Res. 1992, 100 (6), 322–326.
8. *Gmyrek-Marciniak A.*: Wpływ warunków ekonomicznych na zdrowie jamy ustnej. Mag. Stom. 2004, 2, 70–72.
9. *Haugejorden O., Klock K.S., Trovik T.A.*: Incidence and predictors of self-reported tooth loss in a representative sample of Norwegian adults. Community Dent. Oral Epidemiol. 2003, 31, 261–268.
10. *Paulander J., Axelsson P., Lindhe J.*: Association between level of education and oral health status in 35-, 50-, 65-, and 75-year-olds. J. Clin. Periodontol. 2003, 30, 697–704.
11. *Nowakowska-Socha J.*: Stomatologiczne leczenie estetyczne w obecnych warunkach socjoekonomicznych oraz jego wpływ na higienę i samoocenę u leczonych pacjentów na podstawie badań ankietowych i klinicznych. [Maszynopis powielany]. Pom. Akad. Med. Szczecin 2004.
12. *Szatko F., Grzybowski A.*: Formalna dostępność a rzeczywista osiągalność opieki stomatologicznej w Polsce – bariery osiągalności. Prz. Stom. Wieku Rozw. 2000, 31–32 (3–4), 18–25.
13. Stan zdrowia jamy ustnej oraz potrzeby profilaktyczno-lecznicze dzieci w wieku 6 i 12 lat w Polsce, w pierwszych latach procesu integracji europejskiej. Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2005.
14. *Juszczyk-Popowska B., Szostak D., Krasuska-Sławińska E.*: Przyczyny usuwania zębów u mieszkańców Warszawy i okolic. Czas. Stomatol. 1998, 51 (9), 611–615.
15. *Agerholm D.*: Reasons for extraction by dental practitioners in England and Wales: a comparison with 1986 and variations between regions. J. Dent. 2001, 29 (4), 237–241.
16. *Bzdęga W., Trykowski J., Cięciara M., Turalski J.*: Przyczyny usuwania stałych zębów u podopiecznych z terenu Garnizonu Warszawskiego. Stom. Współcz. 2001, 8 (3), 38–41.
17. *Chestnutt I.G., Binnie V.I., Taylor M.M.*: Reasons for tooth extraction in Scotland. J. Dent. 2000, 28 (4), 295–297.
18. *Jankowska-Antczak E., Szostak D., Wojtowicz A.*: Przyczyny usuwania zębów stałych u mieszkańców Warszawy i okolic. Badanie porównawcze. Nowa Stom. 2004, 27 (1), 17–19.
19. *Richards W., Ameen J., Coll A.M., Higgs G.*: Reasons for tooth extraction in four general dental practices in South Wales. Br. Dent. J. 2005, 198 (5), 275.
20. *Spalj S., Plancak D., Juric H., Pavelic B., Bosnjak A.*: Reasons for extraction of permanent tooth in urban and rural populations of Croatia. Coll. Antropol. 2004, 28 (2), 833–839.
21. *Jovino-Silveira R.C., Caldas Ade F., de Souza E.H., Gusmão E.S.*: Primary reason for tooth extraction in a Brazilian population. Oral Health Prev. Dent. 2005, 3 (3), 151–157.
22. *Reich E., Hiller K.A.*: Reasons for tooth extraction in the western states of Germany. Community Dent. Oral Epidemiol. 1993, 21 (6), 379–383.
23. *Trovik T.A., Klock K.S., Haugejorden O.*: Trends in reasons for tooth extraction in Norway from 1968 to 1998. Acta Odontol. Scand. 2000, 58 (2), 89–96.
24. *Morita M., Kimura T., Kanegae M., Ishikawa A., Watanabe T.*: Reasons for extraction of permanent teeth in Japan. Community Dent. Oral Epidemiol. 1994, 22 (5), 303–306.
25. *Hull P.S., Worthington H.V., Clerehugh V., Tsirba R., Davies R.M., Clarkson J.E.*: The reasons for tooth extraction in adults and their validation. J. Dent. 1997, 25, 3–4, 233–237.
26. *McCaul L.K., Jenkins W.M., Kay E.J.*: The reasons for extraction of permanent teeth in Scotland: a 15-year follow-up study. Br. Dent. J. 2001, 190 (12), 658–662.
27. *Stokowska W., Kierklo A., Marczuk-Kolada G., Miksza-Żyłkiewicz R., Łuczaj-Cepowicz E., Milewska R.*: Stan uzębienia 35–44-latków z województwa białostockiego w świetle epidemiologicznych badań porównawczych. Mag. Stom. 1999, 7, 23–24.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 136–141

MARIA SYRYŃSKA, AGATA BUDZYŃSKA

OKREŚLENIE POŁOŻENIA ZATRZYMANEGO KŁA GÓRNEGO PRZY UŻYCIU WYBRANYCH WSKAŹNIKÓW KĄTOWYCH I LINIOWYCH

LOCALISATION OF MAXILLARY IMPACTED CANINES BY USING A SELECTED ANGLE AND LINEAR INDICES

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Introduction: The aim of the work was to present a diagnostic value of selected indices and angles in orthodontic-surgical treatment of impacted maxillary canine.

Material and methods: 134 records with panoramic views of patients treated in the Department of Orthodontics of the Pomeranian Medical University in Szczecin because of occurrence of impacted maxillary canine (IMC) constituted the study material. Both linear (for example: the relation of length to mesial-distal width of IMC, and relation of mesial-distal width of IMC to the mesial-distal width of medial incisor on the side of IMC) and angle indices (the angle between the long axis of IMC and occlusal plane) were calculated on the outline of each IMC and neighboring teeth.

Results: The study showed that values of described indices were dependent on the vestibular-palatal position of IMC. The relation of the length to the mesial-distal width of IMC assumed the highest values for vestibulary positioned canines with regard to decreased width of the crown of these canines on the panoramic view (a phenomenon of parallax). The relation of the mesial-distal width of IMC to the mesial-distal width of IMC of the opposite side in the group of persons with unilaterally IMC had lower mean values in case of vestibular IMC, identically like the relation of the mesial-distal width of IMC to the mesial-distal width of medial incisor on the side of IMC. The value of the relation of the distance of the root's apex of IMC from the median line to the distance of the incisor cusp of IMC from the median line amounted from 1.21–3.28, and its increase was evidence of a more verticular position of IMC. The mean value of the angle between the long axis of IMC and the occlusal plane (oz angle) oscillated between 51.6–85.6º for unilateral IMC, and between 46.7–90º for bilateral IMC, respectively.

Conclusions: 1. The described indices can be supportive in the assessment of localizing unilateral and bilateral IMC. 2. They assume various values for right- and left-sided impacted upper canines, both palatally and vestibularly positioned. 3. The value of the oz angle is dependent on syntopie of IMC.

K e y w o r d s: impacted maxillary canine – indices – position.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było przedstawienie wartości diagnostycznej wybranych wskaźników i kątów w leczeniu ortodontyczno-chirurgicznym zatrzymanego kła górnego (ZKG).

Materiał i metody: Materiał do badań stanowiły wybrane 134 karty z pantomogramami pacjentów leczonych w Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie z powodu występowania zatrzymanego kła górnego. Na obrysie każdego zatrzymanego kła górnego i zębów sąsiednich obliczano stosunek długości do szerokości mesjo-dystalnej zatrzymanego kła górnego, szerokości mesjo-dystalnej zatrzymanego kła górnego do szerokości mesjo-dystalnej siekacza przyśrodkowego po stronie kła zatrzymanego, stosunek odległości wierzchołka korzenia ZKG od linii pośrodkowej,

odległości guzka siecznego ZKG od linii pośrodkowej i kąt pomiędzy osią długą zatrzymanego kła górnego a płaszczyzną zgryzową.

Wyniki: Wyniki badań wykazały, że wartości opisywanych wskaźników zależą od położenia przedsionkowo-podniebiennego zatrzymanego kła górnego. Stosunek długości do szerokości mesjo-dystalnej zatrzymanego kła przyjmował najwyższe wartości dla kłów położonych przedsionkowo ze względu na zmniejszoną szerokość korony tych kłów na zdjęciu pantomograficznym (zjawisko paralaksy), co pozwalało na oznaczenie położenia przedsionkowo-podniebiennego. Stosunek szerokości mesjo-dystalnej zatrzymanego kła górnego do szerokości mesjo-dystalnej kła po stronie przeciwnej miał niższe średnie wartości w przypadku przedsionkowo zatrzymanych kłów górnych, podobnie jak stosunek szerokości mesjo-dystalnej zatrzymanego kła górnego do szerokości mesjo-dystalnej siekacza przyśrodkowego. Wartość stosunku odległości wierzchołka korzenia ZKG od linii pośrodkowej do odległości guzka siecznego ZKG od linii pośrodkowej wynosiła 1,21–3,28, a zwiększenie się jej świadczyło o bardziej poziomym położeniu zatrzymanego kła górnego. Średnia wartość kąta pomiędzy osią długą zatrzymanego kła górnego a płaszczyzną zgryzową (kąt oz) wynosiła 51,6–85,6º dla jednostronnie zatrzymanych kłów górnych, a 46,7–90º dla obustronnie zatrzymanych.

Wnioski: 1. Opisane wskaźniki mogą być pomocne w ocenie lokalizacji jedno- i obustronnie ZKG. 2. Przyjmują one różne wartości dla prawo- i lewostronnych zatrzymanych kłów górnych położonych podniebiennie i przedsionkowo. 3. Wartość kąta oz zależna jest od syntopii zatrzymanych kłów górnych.

H a s ł a: zatrzymany kieł górny – wskaźniki – położenie.

Wstęp

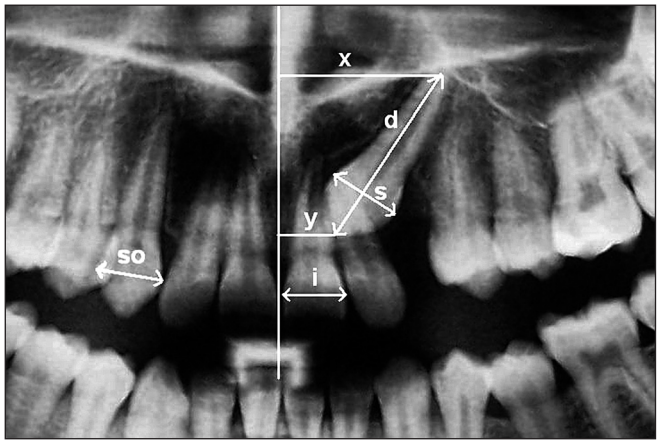
Prawidłowo ustawiony stały kieł górny jest zębem, który stanowi miejsce przejścia przedniej części łuku w boczną. Jest też największym z grupy zębów przednich. Jego wartość funkcjonalna i estetyczna jest niepodważalna. Jednak w 1–3% przypadków jego wyrzynanie jest zatrzymane. Wtedy określenie jego położenia jest trudne, a sprowadzenie go do łuku zębowego wymaga odpowiedniej oceny kliniczno-radiologicznej i dużego doświadczenia ortodontyczno-chirurgicznego. Poza klinicznymi metodami istnieje wiele technik radiologicznych oceny położenia zatrzymanego kła górnego (ZKG): zdjęcie pantomograficzne, zgryzowe podniebienia, boczny lub P-A telerentgenogram czaszki, tomografia komputerowa [1]. Powszechnie stosowane i dostępne jest wykonanie pantomogramu. Dlatego postanowiono wykorzystać go do oceny położenia ZKG za pomocą określonych wskaźników, uwzględniając zjawisko paralaksy i syntopii. Zjawisko paralaksy wprowadzone zostało w 1909 r. przez Clarka i polega na pozornej zmianie wielkości i położenia obrazowanego obiektu [2, 3, 4, 5], natomiast zjawisko syntopii pozwala określić położenie kła w stosunku do pozycji mesjo-dystalnej i osiowej [6]. Z piśmiennictwa znane są też strefy zatrzymania kła górnego, kąty zawarte pomiędzy długą osią kła a linią pośrodkową kostną (α), długą osią siekacza bocznego (β), linią łączącą dolne brzegi oczodołów (γ) i odległość d, mieszczącą się pomiędzy płaszczyzną zgryzu a szczytem guzka ZKG. Dzięki nim ocena kliniczna i radiologiczna położenia ZKG jest łatwiejsza dla klinicysty [7, 8]. W pracy własnej zostały przedstawione inne, również proste pomiary, które ułatwiają ocenę lokalizacji ZKG i dają możliwość odzyskania kła zatrzymanego oraz stworzenia koniecznej ilości miejsca w łuku po dokonaniu opisanych dalej pomiarów ZKG.

Celem pracy było przedstawienie wartości diagnostycznej wybranych wskaźników i kątów w leczeniu ortodontyczno-chirurgicznym ZKG.

Materiał i metody

Materiał do badań stanowiły wybrane karty z pantomogramami pacjentów leczonych w Zakładzie Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie w latach 1994–2006. Pantomogramy oraz karty ortodontyczne 134 pacjentów stanowiły źródło informacji o położeniu ZKG. Dwie grupy badane stanowiło łącznie 96 kobiet i 38 mężczyzn w wieku 10–60 lat (średnia wieku 14,5 lat). W zebranym materiale wydzielono pacjentów z kłami zatrzymanymi jednostronnie i obustronnie, po stronie prawej i lewej. Grupę I stanowiły 73 osoby z pojedynczym ZKG w wieku 10–60 lat (średnia wieku 14,99 lat), w której 30 osób miało prawy ZKG, a 43 lewy ZKG. Grupę II stanowiły 61 osoby z obustronnym ZKG w wieku 10–25 lat (średnia wieku 14,1 lat).

W obu grupach, oprócz oceny położenia ZKG [9] przedsionkowo-podniebiennego i transwersalnego (mesjo-dystalnego), na obrysie każdego pantomogramu wykonanym na kalce technicznej dokonano następujących pomiarów (ryc. 1):



Ryc. 1. Pomiary wykonywane na zdjęciu pantomograficznym

Fig. 1. Panoramic view measurements

– długość ZKG – d;

– szerokość mesjo-dystalna ZKG (pomiar na wysokości równika korony zęba) – s;

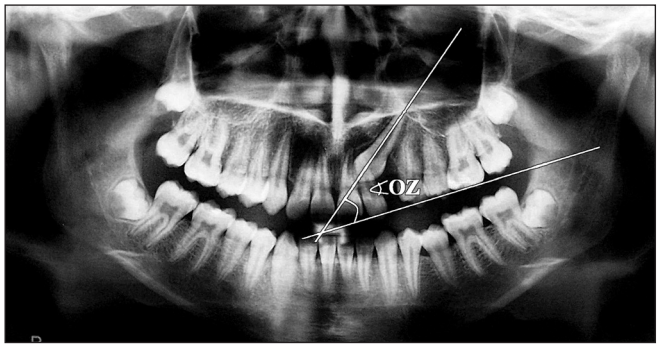
– szerokość mesjo-dystalna kła górnego strony przeciwnej w grupie osób z pojedynczym ZKG – so;

– szerokość mesjo-dystalna siekacza przyśrodkowego po stronie ZKG – i;

– odległość wierzchołka korzenia ZKG od linii pośrodkowej – x;

– odległość guzka siecznego ZKG od linii pośrodkowej – y;

– kąt pomiędzy osią długą ZKG a płaszczyzną zgryzową – oz (ryc. 2).



Ryc. 2. Kąt oz wykreślony pomiędzy osią długą ZKG a płaszczyzną zgryzową

Fig. 2. The oz angle between the long axis of IMC and occlusal plane

Na podstawie wymienionych danych w obu grupach obliczano:

1. Stosunek długości ZKG (d) do szerokości mesjo-dystalnej ZKG (s) – wskaźnik d:s. Pomiar ten miał na celu określenie szerokości miejsca potrzebnej do sprowadzenia ZKG oraz długości drogi sprowadzania, czyli ewentualnego czasu trwania tego zabiegu.

2. Stosunek szerokości mesjo-dystalnej ZKG (s) do szerokości mesjo-dystalnej kła górnego strony przeciwnej (*opposit side* – so) w grupie osób z jednostronnie ZKG – wskaźnik s:so. Pomiar ten służył ustaleniu ewentualnej przyczyny zatrzymania, jeśli szerokości te były różne, ze wskazaniem mniejszej szerokości na ząb wyrznięty.

3. Stosunek szerokości mesjo-dystalnej ZKG (s) do szerokości mesjo-dystalnej siekacza przyśrodkowego po stronie ZKG (i) – wskaźnik s:i. Pomiar ten miał na celu sprawdzenie, czy zatrzymaniu zęba trzeciego towarzyszy częściej pomniejszony wymiar mesjo-dystalny jego sąsiada.

4. Stosunek odległości wierzchołka korzenia ZKG od linii pośrodkowej (x) do odległości guzka siecznego ZKG od linii pośrodkowej (y) – wskaźnik x:y. Pomiar ten określa nachylenie kątowe zęba do linii pośrodkowej.

5. Stosunek szerokości mesjo-dystalnej ZKG strony prawej do równoimiennego zęba strony lewej w przypadku ich obustronnego zatrzymania – wskaźnik sp:sL. Pomiar ten umożliwił porównanie wymiarów mesjo-dystalnych obu kłów i ustalenie, czy są one równe lub czy różniły się pomiędzy sobą, co pozwoliłoby na bliższe określenie przyczyny ich zatrzymania.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono w tabelach. W tabeli 1 zestawiono wartości badanych wskaźników jednostronnie ZKG w zależności od położenia w kierunku poprzecznym w stosunku do łuku zębowego, czyli podniebiennym, przedsionkowym i wyrostkowym z podziałem na prawo- i lewostronnie ZKG. Średnie wartości wskaźnika d:s dla ZKG położonych podniebiennie były najniższe i wynosiły 3,01 dla prawych i 3,15 dla lewych ZKG, przedsionkowo były wyższe – wynosiły odpowiednio 3,43 i 3,53. Wyniki te świadczą o powiększeniu szerokości korony podniebiennie ZKG, zgodnie ze zjawiskiem paralaksy, stąd mniejsze wartości wskaźnika d:s. Nieco większe wartości tego wskaźnika zaobserwowano w przypadku lewych ZKG niż prawych. Średnie wartości wskaźnika s:so w położeniu podniebiennym, przedsionkowym i wyrostkowym wynosiły 0,98–1,09, ale wyższe wartości przypadały dla ZKG zlokalizowanych podniebiennie. Średnie wartości wskaźnika s:i w przypadku przemieszczenia podniebiennego były najwyższe i wynosiły 1,1 dla prawych i 1,07 dla lewych ZKG, a w przypadku lokalizacji przedsionkowej najniższe i wynosiły 1,03 dla prawych i 0,95 dla lewych ZKG. Średnie wartości wskaźnika x:y w przypadku podniebiennie ZKG były najwyższe i wynosiły średnio dla prawych ZKG – 3,28, a lewych – 3,12. Świadczy to o bardziej poziomym położeniu ZKG w tej grupie. Średnie wartości wskaźnika x:y w przypadku ZKG położonego przedsionkowo i w osi wyrostka wynosiły 1,22–1,42. Warto zwrócić uwagę na to, że prawostronnie ZKG wykazywały zawsze nieco wyższe wartości tego wskaźnika.

W tabeli 2 przedstawiono również wartości wskaźników w położeniu podniebiennym, przedsionkowym i wyrostkowym, ale w przypadku obustronnie ZKG (w przypadku zgodności i niezgodności położenia ZKG). Średnie wartości wskaźnika d:s były najniższe dla ZKG położonych podniebiennie (w przypadku zgodności) i wynosiły średnio 3,13 oraz w położeniu podniebienno-wyrostkowym (w przypadku niezgodności położenia) ZKG i wynosiły 3,12. W przypadku położenia przedsionkowego i podniebienno-przedsionkowego wykazywały wartości najwyższe: 3,43 i 3,49. Średnie wartości wskaźnika s:i w grupie obustronnie ZKG wynosiły 0,97–1,09, a najniższą wartość odnotowano w przypadku obustronnej lokalizacji ZKG w osi wyrostka (0,97). Średnie wartości wskaźnika sp:sL kształtowały się 0,95–1,07. W przypadku niezgodności ZKG były > 1, a zgodności położenia < 1. Wartości wymienionych trzech wskaźników były zazwyczaj wyższe w przypadku niezgodności położenia ZKG. Średnie wartości wskaźnika x:y w przypadku obustronnie ZKG kształtowały się od 1,21 dla położonych wyrostkowo ZKG do 3,22 położonych podniebiennie ZKG i 2,78 położonych podniebienno-przedsionkowo. Świadczy to o bardziej pionowym ustawieniu wyrostkowym ZKG i poziomym położonych podniebiennie, a tym samym większej trudności ich odzyskania. Średnie wartości wskaźnika x:y w grupie obustronnie podniebiennie ZKG były

T a b e l a 1. **Wartości wskaźników s:d, s:so, s:i, x:y jednostronnie ZKG w położeniu podniebiennym, przedsionkowym i wyrostkowym**

T a b l e 1. **Values of indices s:d, s:so, s:i, x:y of unilaterally IMC in palatal, vestibular and process position**

Wskaźnik Index	Położenie ZKG / Position IMC						
	strona side	podniebienne palatal		przedsionkowe vestibular		wyrostkowe in axis	
		średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median
d:s	prawy / right	3,01	3,00	3,43	3,62	3,19	3,02
	lewy / left	3,15	3,22	3,53	3,58	3,32	3,25
s:so	prawy / right	1,08	1,07	1,05	1,00	1,09	1,09
	lewy / left	1,09	1,41	1,07	1,10	0,98	0,95
s:i	prawy / right	1,10	1,08	1,03	1,00	1,09	1,11
	lewy / left	1,07	1,07	0,95	0,92	0,96	1,00
x:y	prawy / right	3,28	2,21	1,42	1,25	1,40	1,41
	lewy / left	3,12	2,00	1,22	1,25	1,23	1,25

d – długość ZKG / length IMC; s – szerokość mesjo-dystalna ZKG / mesiodistal width of ICM; so – szerokość kła strony przeciwnej / mesiodistal width of contrlateral canine; i – szerokość siekacza przyśrodkowego po stronie ZKG / mesiodistal width of homolateral central incisor; x – odległość wierzchołka ZKG od lini pośrodkowej / the distance between apex IMC to midline; y – odległość guzka siecznego ZKG od lini pośrodkowej / the distance between cusp IMC to midline

T a b e l a 2. **Wartości wskaźników d:s, s:i, sp:sL obustronnie ZKG w położeniu podniebiennym, przedsionkowym i wyrostkowym**

T a b l e 2. **Values of indices d:s, s:i, sp:sL of bilaterally IMC in palatal, vestibular and process position**

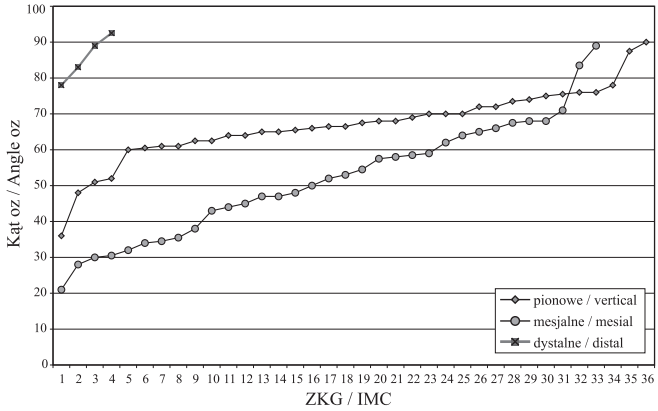
Wskaźnik Index	Zgodność położenia kłów Position's compatibility of canines						Niezgodność położenia kłów Position's incompatibility of canines					
	podniebienne palatal		przedsionkowe vestibular		wyrostkowe in axis		podniebienno--wargowe palatal/vestibular		podniebienno--wyrostkowe palatal/in axis		przedsionkowo--wyrostkowe vestibular/in axis	
	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median	średnia mean	mediana median
d:s	3,13	3,16	3,43	3,2	3,22	3,22	3,49	3,43	3,12	3,17	3,60	3,67
s:i	1,07	1,06	1,09	1,12	0,97	0,93	1,01	1,00	1,06	1,08	1,03	1,02
sp:sL	0,99	1,00	0,96	1,00	0,95	0,92	1,07	1,06	1,01	1,00	1,02	0,94
x:y	3,22	2,04	1,24	1,24	1,21	1,17	2,78	1,84	2,01	1,35	1,25	1,33

d – długość ZKG / length IMC; s – szerokość mesjo-dystalna ZKG / mesiodistal width of ICM; i – szerokość siekacza przyśrodkowego po stronie ZKG / mesiodistal width of homolateral central incisor; sp – szerokość mesjo-dystalna prawego ZKG / mesiodistal width of right ICM; sL – szerokość mesjo-dystalna lewego ZKG / mesiodistal width of left ICM; x – odległość wierzchołka ZKG od lini pośrodkowej / the distance between apex IMC to midline; y – odległość guzka siecznego ZKG od lini pośrodkowej / the distance between cusp IMC to midline

T a b e l a 3. **Średnie wartości i odchylenia standardowe kąta oz a syntopia jedno- i obustronnie ZKG**

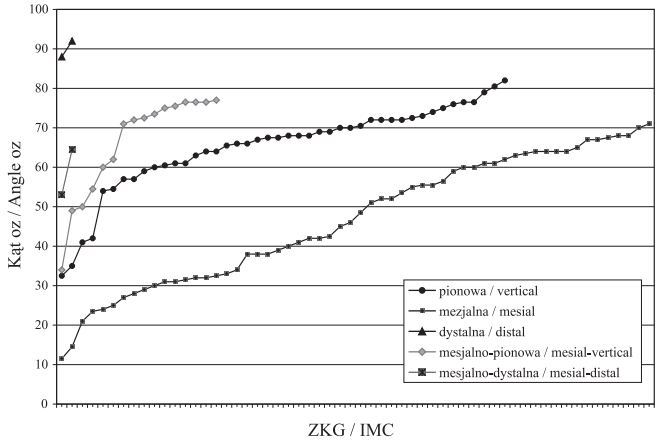
T a b l e 3. **Mean values and standard deviations of the oz angle and syntopie of unilaterally and bilaterally IMC**

Syntopia ZKG Syntopie of IMC	Syntopia jednostronnych ZKG Syntopie of unilateral IMC			Syntopia obustronnych ZKG Syntopie of bilateral IMC					
				Zgodność położenia kłów Position's compatibility of canines			Niezgodność położenia kłów Position's incompatibility of canines		
	mesjalna mesial	pionowa vertical	dystalna dystal	mesjalna mesial	pionowa vertical	dystalna dystal	mesjalna/ dystalna mesial/ dystal	mesjalna/ pionowa mesial/ vertical	dystalna/ pionowa dystal/ vertical
n	33	36	4	29	22	1	1	8	–
%	45,20	49,31	5,47	47,54	36,06	1,63	1,63	13,11	–
Średnia wartość kąta oz Mean values of oz angle	51,63	66,91	85,62	46,73	65,23	90,00	58,75	65,96	–
SD	± 6,42	± 16,28	± 10,11	± 16,16	± 11,10	± 2,82	± 8,13	± 13,00	–



Ryc. 3. Rozkład wartości kąta oz w zależności od syntopii dla jednostronnie ZKG

Fig. 3. The distribution of the oz angle values with regard to syntopie of unilaterally IMC



Ryc. 4. Rozkład wartości kąta oz w zależności od syntopii dla obustronnie ZKG

Fig. 4. The distribution of the oz angle values with regard to syntopie of bilaterally IMC

zbliżone do wartości jednostronnie podniebiennie ZKG, czyli wynosiły > 3.

W tabeli 3 przedstawiono średnie wartości kąta oz w zależności od syntopii jedno- i obstronnie ZKG. W przypadku syntopii dystalnej wartość kąta oz przybierała najwyższe wartości 85,6º ± 10,11 (dla jednostronnie ZKG) i 90º ± 2,82 (dla obustronnie ZKG), a w przypadku syntopii mesjalnej najniższe 51,6º ± 6,42 (dla jednostronnie ZKG) i 46,7º ± 16,16 (dla obustronnie ZKG). Rozkład wartości kąta oz w zależności od syntopii dla jednostronnie ZKG zilustrowano na rycinie 3, a dla obustronnie ZKG – na rycinie 4.

Dyskusja

Jak wynika z przeprowadzonych badań, określenie lokalizacji ZKG w trzech płaszczyznach może stać się łatwiejsze dzięki zastosowaniu wyżej opisanych wskaźników i kątów. Nie dają one 100% pewności co do klinicznej zgodności oceny położenia ZKG, ale mogą okazać się pomocne w planowaniu leczenia ortodontyczno-chirurgicznego.

Chaushu i wsp. [10] przeanalizowali pantomogramy ze 160 ZKG. Dokonując pomiarów wskaźnika kieł-siekacz (wskaźnik s:i) obliczyli, że dla ZKG położonych podniebiennie wskaźnik ten przyjmuje wyższe wartości, bo 1,15–1,7 (średnia wartość w strefie koronalnej i środkowej 1,26), a dla położonych podniebiennie 0,78–1,45 (średnia wartość w strefie koronalnej i środkowej 0,97). Wskaźnik kieł-kieł (wskaźnik s:so) traktowany był jako grupa kontrolna i wynosił blisko 1 (0,99 ± 0,06), przy czym dla ZKG przemieszczonych podniebiennie był również wyższy i mieścił się w granicach 1,09–1,44 (średnia wartość w strefie koronalnej i środkowej 1,22), a położonych wargowo niższy i wynosił 0,87–1,38 (średnia wartość w strefie koronalnej i środkowej 0,97). Na tej podstawie stwierdzono, że wskaźnik kieł-siekacz w strefie koronalnej i środkowej jest różny dla ZKG położonych podniebiennie i przedsionkowo.

Gavel i *Dermaut* [11] w swoich badaniach dowiedli, że położenia guzka siecznego ZKG bliżej linii pośrodkowej (odległość y) będzie świadczyło o bardziej przedsionkowej lokalizacji kła, a zwiększenie szerokości korony o przemieszczeniu podniebiennym. Ponadto stwierdzili oni, że pozycja przedsionkowo-podniebienna nie ma wpływu na wartość kąta oz.

W piśmiennictwie brak jest danych porównujących wartości opisanych wskaźników z podziałem na prawe i lewe ZKG oraz obustronnie ZKG w przypadku zgodności i niezgodności ich położenia.

Wnioski

1. Wskaźnik d:s przyjmuje wyższe wartości w przypadku przedsionkowo i lewostronnie ZKG.
2. Wskaźnik s:so i wskaźnik s:i przyjmują wyższe wartości dla jednostronnie ZKG położonych podniebiennie.
3. Wskaźnik x:y ma wyższe wartości w przypadku jedno- i obustronnie ZKG położonych podniebiennie.
4. Średnia wartości wskaźnika sp:sL dla obustronnie ZKG w przypadku niezgodności położenia wynosiła > 1, a zgodności położenia – < 1.
5. Wartość kąta oz zależna jest od syntopii ZKG i przyjmuje najwyższą wartość w przypadku syntopii dystalnej.

Piśmiennictwo

1. *Mlosek K., Kozłowski J., Thun-Szretter K.*: Zdjęcia panoramiczne a postępy w diagnostyce radiologicznej zębów zatrzymanych. Czas. Stomatol. 1986, 39 (7), 437–449.
2. *Jacobs S.*: Radiographic localization of unerupted maxillary anterior teeth using the vertical tube shift technique: the history and application of the method with some case reports. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 1999, 116, 415–423.
3. *Mason C., Papadakou P., Roberts G.*: The radiographic localization of impacted maxillary canines: a comparison of methods. Eur. J. Orthod. 2001, 23, 25–34.

4. *Jacobs S.*: Radiographic localization of unerupted teeth: further findings about vertical tube shift method and other localization techniques. Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop. 2000, 118, 439–447.
5. *Kościukiewicz-Michiewicz I., Wilk-Cieślińska G., Potoczek M.*: Ocena położenia zatrzymanych kłów w szczęce na podstawie zdjęć pantomograficznych. Czas. Stomatol. 1984, 37 (8), 612–618.
6. *Syryńska M., Budzyńska A., Miedzik M., Wędrychowska-Szulc B., Górniak D.*: Epidemiologia zatrzymanego kła górnego w materiale Zakładu Ortodoncji PAM w latach 1994–2006. Forum Ortod. 2007, 3, 2, 52–59.
7. *Mandall N.A., Orth M.*: Radiographic factors affecting the management of impacted upper permanent canines. J. Orthod. 2000, 27, 169–173.
8. *Syryńska M., Budzyńska A., Miedzik M.*: Diagnostyka zatrzymanego kła górnego. Forum Ortod. 2006, 2, 5, 125–135.
9. *Syryńska M., Budzyńska A.*: Występowanie kłów górnych jedno- i obustronnie zatrzymanych i ich położenie w stosunku do łuku zębowego w zależności od płci i wieku. Ann. Acad. Med. Stet. 2008, 54, 2 (in press).
10. *Chaushu S., Chaushu G., Becker A.*: The use of panoramic radiographs to localize displaced maxillary canines. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endo. 1999, 88, 4, 511–516.
11. *Gavel V., Dermaut L.*: The effect of tooth position on the image of unerupted canines on panoramic radiographs. Eur. J. Orthod. 1999, 21 (5), 551–560.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 142–146

MARIA SYRYŃSKA, LILIANA SZYSZKA, MARCIN POST

ZASTOSOWANIE WSKAŹNIKA ASYMETRII W OCENIE WIELKOŚCI ŻUCHWY W PRZYPADKU TRUDNYM DIAGNOSTYCZNIE

THE APPLICATION OF THE ASYMMETRY INDEX IN ASSESSMENT OF MANDIBLE SIZE IN DIFFICULT DIAGNOSTIC CASE

Katedra i Zakład Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Maria Syryńska*

Summary

Introduction: Recognised and unrecognised bone diseases including maxilla and/or mandible may have influance on formation of malocclusions. In first stages of diseases the patients are directed or report for orthodontic treatment which starting need additional examinations mainly pantomographic views. In spite doing necessary additional examinations sometimes we can't recognise disorder like patient presented in our study. Then we can observate and if changes will begin disturbing the function – surgical intervention.

Aim: Establishment of orthodontic treatment plan and explanation if during three years the dimension of asymmetry resulting from wrong growth right and left part of mandible and the estimation the rate of changes happening in this time.

Material and method: In study we used the own asymmetry index to estimate the patient's pantomographic views who reported for orthodontic treatment because of occlusion disorders, facial asymmetry and discomfort of mastication and speech. The telerentgenographic lateral views in right and *posterior-anterior* (PA) projection were also done. We measured and estimated the own asymmetry index on pantomographic views.

Results: The radiographs reveal the asymmetry of left part of mandible. The comparative analysis of pantomographic views enables the estimation of changes happening in time and the telerentgenographic lateral views, PA and computer tomography (CT) confirm changes which increase the asymmetry.

Conclusions: The asymmetry index is the instrument which enable the estimation of growth changes in mandible with unsteady aetiology and histopathological unrecognised, allow determine the growth rate and facilitate the permanent control the dimension of mandible asymmetry.

K e y w o r d s: asymmetry index – pantomographic view – facial bone diseases.

Streszczenie

Wstęp: Rozpoznane i nierozpoznane choroby kości obejmujące szczękę i/lub żuchwę mogą mieć wpływ na powstawanie wad zgryzu. W początkowych stadiach choroby pacjenci zgłaszają się lub są kierowani do leczenia ortodontycznego, którego rozpoczęcie wymaga badań dodatkowych, a przede wszystkim przeglądowych zdjęć radiologicznych. Jednak pomimo wykonania koniecznych badań dodatkowych, niekiedy nie udaje się rozpoznać choroby, tak jak u przedstawionej w pracy pacjentki. Pozostaje więc obserwacja, a jeśli zmiany zaczną zaburzać funkcję – interwencja chirurgiczna.

Cel: Ustalenie planu leczenia ortodontycznego i wyjaśnienie, czy w ciągu 3 lat wzrosła wielkość asymetrii wynikającej z nieprawidłowego wzrostu prawej i lewej części żuchwy, oraz ocena tempa zmian zachodzących w tym czasie.

Materiał i metoda: W pracy posłużono się własnym wskaźnikiem asymetrii do oceny zdjęć pantomograficznych pacjentki, która zgłosiła się do leczenia ortodontycz-

nego z powodu zaburzeń zgryzu, asymetrii twarzy oraz dyskomfortu żucia i nieprawidłowości mowy. Wykonano również telerentgenogramy boczne w profilu prawym oraz w projekcji tylno-przedniej (*posterior-anterior* – PA). Na zdjęciach pantomograficznych dokonano pomiarów i obliczono wartość wskaźnika asymetrii.

Wyniki: Radiogramy wykazywały asymetryczną budowę żuchwy w zakresie trzonu, gałęzi i kłykcia lewego. Analiza porównawcza pantomogramów umożliwiła ocenę zmian zachodzących w czasie, a zdjęcia telerentgenograficzne boczne, w projekcji tylno-przedniej (PA) oraz tomograficzne (TK) potwierdziły zachodzące zmiany w trzonie żuchwy, nasilające asymetrię.

Wnioski: Wskaźnik asymetrii jest narzędziem umożliwiającym ocenę liczbową zmian wzrostowych zachodzących w żuchwie, o nieustalonej etiologii i nierozpoznanych histopatologicznie, pozwala określić tempo wzrostu oraz ułatwia ciągłą kontrolę wielkości asymetrii żuchwy.

H a s ł a: wskaźnik asymetrii – zdjęcia pantomograficzne – choroby kości twarzy.

Wstęp

Do Zakładu Ortodoncji Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM) niekiedy kierowani są pacjenci, których leczenie często sprawia znaczne trudności. Dzieje się tak wówczas, gdy przyczyną zaburzeń zgryzu są choroby tkanki kostnej, w obrębie twarzowej części czaszki, zwłaszcza szczęki i/lub żuchwy. Należą do nich niewątpliwie: dysplazja włóknista, cherubizm, włókniak kostniejący, włókniak cementotwórczy, nowotwory (*osteosarcoma, osteoblastoma*), choroba Pageta, choroba Reclinghausena, stany zapalne kości i inne, takie jak np. jednostronny rozrost kości żuchwy o nieustalonej etiologii [1, 2, 3, 4]. Zwłaszcza w początkowych stadiach choroby pacjenci zauważają stłoczenia zębów, przemieszczenia linii środka, braki zawiązków zębów stałych, co budzi ich niezadowolenie i dlatego kierowani są do poradni ortodontycznych. Pacjent musi posiadać aktualny pantomogram, który obejmuje cały układ stomatognatyczny [5]. Pantomogramy ujawniają wiele istotnych zmian niezauważalnych podczas badania klinicznego wewnątrz- i zewnątrzustnego [5, 6]. Choroby kości należą do takich trudno rozpoznawalnych zmian, zwłaszcza we wczesnych stadiach rozwoju, kiedy zewnętrznie rysy twarzy pozostają niezmienione. Niekiedy charakterystyczny wyraz twarzy z „oczami wzniesionymi ku niebu" lub niewielka asymetria nie budzi zastrzeżeń, zwłaszcza u dzieci [1, 2, 3, 4]. Jednak stłoczenia i przemieszczenia zębów powodują, że sam pacjent, bądź rodzice lub opiekunowie dziecka szukają pomocy u ortodonty, głównie ze względów estetycznych dotyczących uzębienia, nie podejrzewając innej przyczyny o znacznie poważniejszym znaczeniu.

U jednego z grupy 16 pacjentów z asymetrią, ze względu na ujemne wyniki badań histopatologicznych, scyntygrafii i badań biochemicznych krwi dla monitorowania przebiegu zachodzących zmian przed podjęciem leczenia posłużono się wskaźnikiem asymetrii opracowanym przez autorki. Wcześniej przeanalizowano możliwość wykorzystania wskaźników asymetrii Habetsa [7] i Kjellberga [6, 7]. Pierwszym, który zastosował wskaźnik asymetrii, był Habets [7], natomiast kolejną metodę określania asymetrii zaproponowali w 1994 r. *Kjellberg i wsp.* [6] oraz *Baumann i wsp.* [7]. Jednak wskaźniki opracowane przez nich pozwalały jedynie na stwierdzenie obecności asymetrii żuchwy. Były one nieporównywalne, co wynikało z różnych lokalizacji punktów pomiarowych i stąd różnych rozmiarów kłykcia i gałęzi żuchwy po stronach prawej i lewej. Dzięki zastosowaniu tych wskaźników możliwe jest porównanie i diagnozowanie lub tylko monitorowanie wielu zaburzeń budowy kości oraz tempa ich rozwoju, jeśli są one powtarzalne, porównywalne i rzeczywiście odzwierciedlają zachodzące zmiany [1, 2, 3, 4, 8, 9, 10]. Dlatego po wielu pomiarach i ich analizie, skonstruowano i postanowiono wykorzystać własny, kątowy wskaźnik asymetrii (*angular asymmetry index* – AAI).

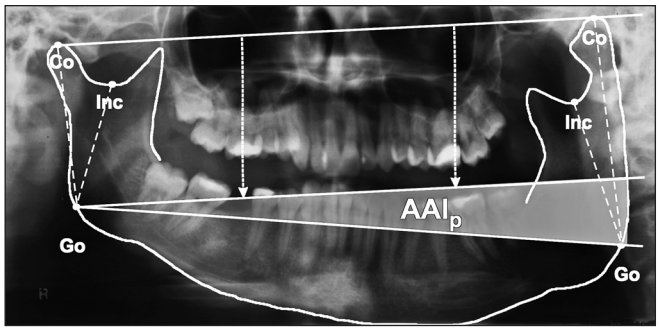
Celem pracy było oznaczenie wielkości asymetrii wynikającej z nierównomiernego i nieprawidłowego wzrostu żuchwy oraz jej zmiany w czasie u pacjentki KK, lat 24, której wszystkie ukierunkowane badania w celu ustalenia przyczyny miały negatywny wynik.

Materiał i metoda

Do realizacji celu pracy posłużono się przede wszystkim radiologicznymi zdjęciami pantomograficznymi. Pacjentka KK, lat 24 po raz pierwszy zgłosiła się do Zakładu Ortodoncji PAM w 2003 r. z powodu zaburzeń zgryzu, asymetrii twarzy oraz dyskomfortu żucia i nieprawidłowości mowy. Pantomogram wykazywał asymetryczną budowę żuchwy w zakresie trzonu, gałęzi i kłykcia lewego (ryc. 1 i 2). Ponownie pacjentka zgłosiła się z nasilonymi problemami w lipcu 2006 r. Wykonano wówczas pantomogram (ryc. 3 i 4) oraz telerengenogram prawoboczny, w projekcji tylno-przedniej (PA) i tomogram komputerowy (ryc. 5, 6, 7, 8). Na ich podstawie określono wartość AAI. Wskaźnik asymetrii oparto na pomiarach kąta powstałego z przecięcia dwu linii prostych łączących punkty *Condylion* i *Gonion* obu gałęzi żuchwy. Pomiary liniowe gałęzi żuchwy od punktu *Condylion* do punktu *Gonion* posłużyły do wyrażenia różnic pomiędzy długością obu gałęzi żuchwy za pomocą proporcji (pantomogramy – ryc. 1, 2, 3, 4). Wskaźnik ten jest oznaczalny również na zdjęciach tomograficznych w cięciach czołowych, jak przedstawiono na rycinie 7. W tym przypadku wielkość oznaczanego kąta jest dwukrotnie większa niż oznaczonego na pantomogramie, co wynika z odległości gałęzi prawej od lewej na „wyprostowanym" trzonie żuchwy (ryc. 7). Wskaźnik ten jest oznaczalny także na telerentgenogramach wykonanych w projekcji tylno-przedniej (ryc. 6).

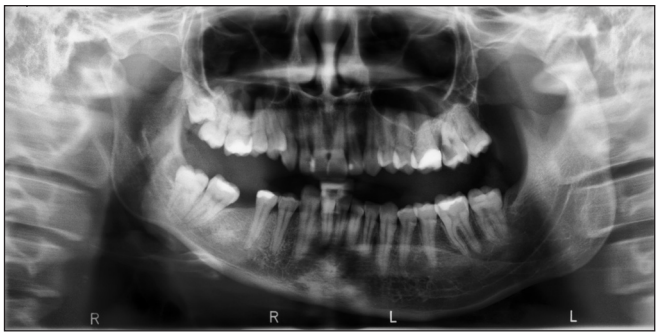
Ryc. 1. Pantomogram pacjentki wykonany w 2003 r.

Fig. 1. The patient's pantomographic view from 2003



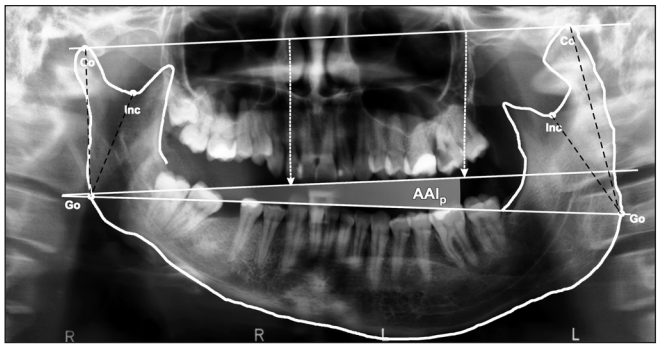
Ryc. 2. Pomiar wskaźnika kątowego AAI 8 stopni oraz proporcji długości gałęzi żuchwy strony prawej i lewej 64:85 na wysokości punktów Co-Go oraz na wysokości punktów Inc- Go: 48:61

Fig. 2. Measurement of angular index AAI 8 grades and proportion of length mandible ramus of the right and left side 64:85 on height Co-Go and Inc-Go: 48:61



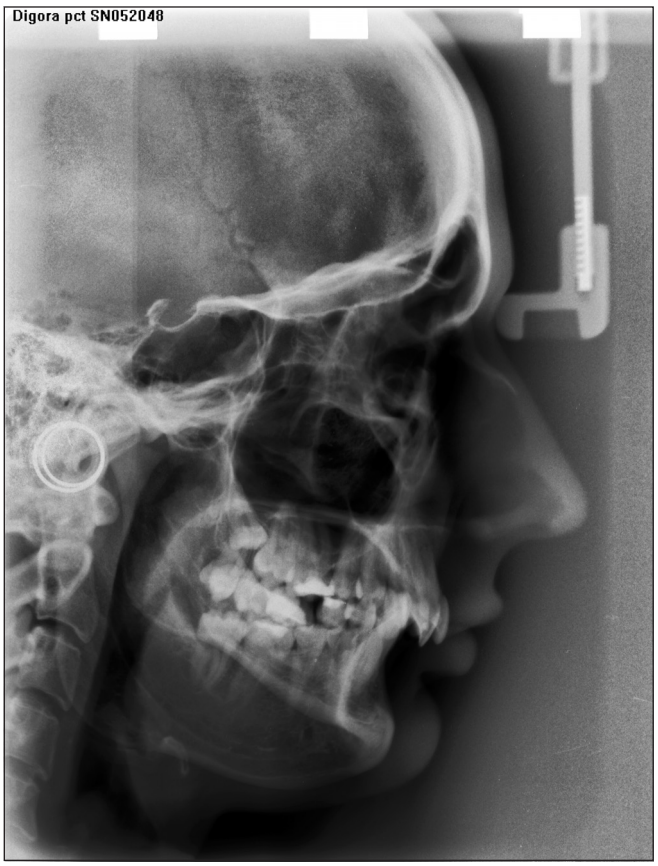
Ryc. 3. Pantomogram pacjentki wykonany w 2006 r.

Fig. 3. The patient's pantomographic view from 2006



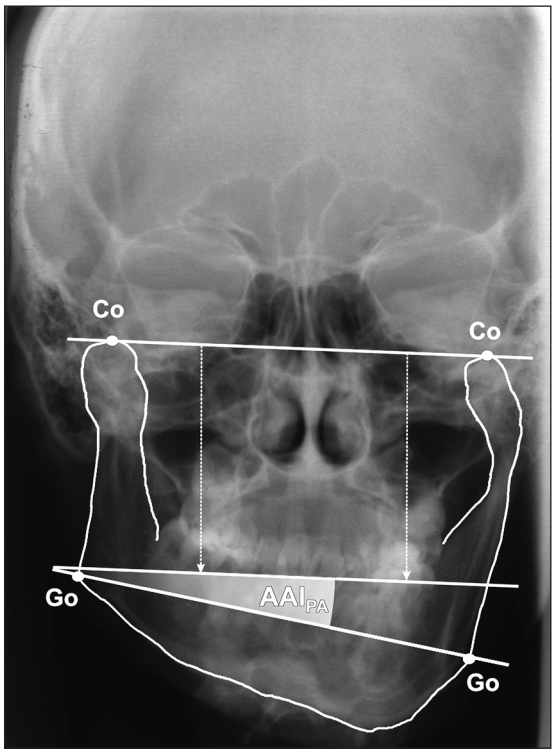
Ryc. 4. Pomiar wskaźnika kątowego AAI 8 stopni oraz proporcji długości gałęzi żuchwy strony prawej i lewej 64:93 na wysokości punktów Co-Go oraz na wysokości punktów Inc- Go: 48:62

Fig. 4. Measurement of angular index AAI 8 grades and proportion of length mandible ramus of the right and left side 64:93 on height Co-Go and Inc-Go: 48:62



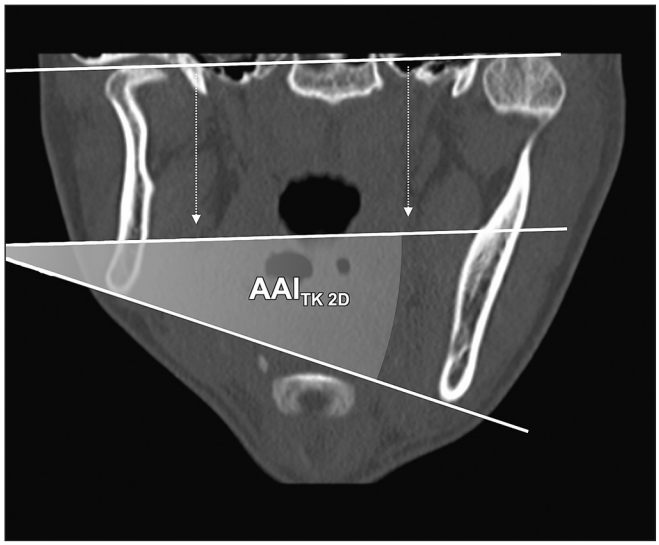
Ryc. 5. Zdjęcie telerentgenograficzne pacjentki KK. Podwójny zarys trzonu żuchwy; radiologiczne cechy wady klasy II; doprzednie tłoczenie zęba 8+

Fig. 5. The patient's telerentgenographic view. The double trait of mandible body; the radiological features of malocclusion class II; the frontal trust of 8+ tooth



Ryc. 6. Zdjęcie czaszki w projekcji PA. Pomiar wskaźnika kątowego AAI

Fig. 6. The cranial radiographic in PA projection. Measurement of angular index AAI



Ryc. 7. TK pacjentki KK w płaszczyźnie czołowej przez gałęzie żuchwy
Fig. 7. CT of patient's KK in frontal surface across mandible ramus

Ryc. 8. TK pacjentki KK w płaszczyźnie horyzontalnej; widoczna różnica w budowie kłykcia
Fig. 8. CT of patient's KK in horizontal surface; difference in condylar appearance

Na pantomogramach wykonano pomiary gałęzi żuchwy od punktu *Incisivus* do punktu *Gonion* po prawej i lewej stronie żuchwy (ryc. 1, 2, 3, 4). W pomiarach liniowych wartości przedstawiono w postaci proporcji, unikając w ten sposób błędów odczytu zależnych od projekcji czy stabilizacji głowy pacjenta.

Wyniki

Wyniki badań przedstawiono na rycinach. Analiza budowy kłykcia i gałęzi żuchwy po stronie lewej wykazała znaczne odchylenia od kształtu prawidłowego (ryc. 8). Na zdjęciu pantomograficznym wykonanym w 2003 r. wyrostek kłykciowy po stronie lewej jest nieznacznie zdeformowany w wymiarze poziomym i pionowym, o szerokości 14 mm i wysokości mierzonej od szczytu wyrostka kłykciowego do wcięcia żuchwy (Co-Inc) wynoszącej 28 mm. Zdjęcie pantomograficzne z 2006 r. obrazuje dalszą, znaczną deformację budowy gałęzi żuchwy po stronie lewej. Szerokość i wysokość wyrostka kłykciowego są większe w porównaniu do zmian z 2003 r. (ryc. 3 i 4). Zmiany dotyczą także deformacji wyrostka dziobiastego, na którym pojawiło się zagłębienie zmieniające jego kształt (ryc. 3 i 4). Równocześnie, analiza porównawcza pantomogramów pozwoliła na ocenę nasilenia zmian w ramieniu żuchwy odpowiedzialnym za asymetrię oraz wielkość zmian zachodzących w czasie (1:1,3 w 2003 r., 1:1,45 w 2006 r.). Z analizy odległości przedstawionych na rycinach 2 i 4 wynika, że ich wartości po stronie lewej różnią się od strony prawej oraz są większe w 2006 r. w porównaniu do 2003 r. Przeanalizowano także zdjęcia PA czaszki i odległościowe boczne. Zarówno cefalogram boczny (ryc. 5), jak i w projekcji tylno-przedniej (ryc. 6) obrazują asymetrię żuchwy. Na cefalogramie bocznym widoczny jest podwójny zarys podstawy trzonu żuchwy, świadczący o znacznej dysproporcji wymiarów między prawą a lewą stroną żuchwy (ryc. 5).

Dyskusja

Na powstawanie wad zgryzu mają wpływ choroby kości w obrębie twarzoczaszki, takie jak dysplazja włóknista, cherubizm, włókniak kostniejący i inne do końca nierozpoznane [1, 2, 3, 4]. W początkowych stadiach choroby pacjenci zgłaszają się lub kierowani są do leczenia ortodontycznego, którego rozpoczęcie wymaga wykonania zdjęć przeglądowych, najlepiej pantomograficznych [5, 6]. Na podstawie tych zdjęć w niektórych przypadkach zauważane są zmiany kostne, które przyczyniają się do powstania wady zgryzu [2, 3, 4].

Określenie wielkości asymetrii żuchwy i tempa wzrostu oraz lokalizacji zmian, ich wielkości i dolegliwości sprawia trudności diagnostyczne. Dodatkowym utrudnieniem w diagnostyce asymetrii jest ich różnorodna etiologia. Problemem jest ustalenie, czy asymetria jest wynikiem jednostronnym zaburzenia rozwoju i aktywności ośrodka wzrostu żuchwy, czy wynikiem choroby kości, np. dysplazji włóknistej [2, 3, 4, 11, 12, 13]. U badanej pacjentki pomimo wielokierunkowych badań, takich jak scyntygrafia kośćca, próby biochemiczne – poziom fosfatazy alkalicznej we krwi i hydroksyproliny w moczu, badanie histopatologiczne, nie ustalono ostatecznego rozpoznania, co nakazuje ostrożność w podejmowaniu decyzji terapeutycznych. Badania te nie potwierdziły podejrzenia dysplazji włóknistej, jedno- lub wieloogniskowej. Również badanie radiologiczne nie wykazało cech typowych dla tej jednostki chorobowej [2, 3, 4, 6]. Według *Cawsona i wsp.* [3] i *Stafne* [4] można byłoby sugerować rozpoznanie dysplazji włóknistej na podstawie obrazu RTG. Jednak inni autorzy [1, 2] uważają, że do rozpoznania konieczny jest dodatni wynik badania histo-

patologicznego i ewentualnie dodatnie próby biochemiczne. Dlatego w pracy własnej uznano za konieczną dalszą stałą współpracę z Kliniką Chirurgii Twarzowo-Szczękowej, obserwację stanu klinicznego i wartości wskaźnika asymetrii na podstawie wykonywanych, porównywalnych zdjęć radiologicznych. Posługując się zdjęciami radiologicznymi i wskaźnikami asymetrii można monitorować zmiany o nieustalonej etiologii, zwłaszcza we wczesnym okresie objawów i nie tylko. U opisanej pacjentki pojawiły się one około 20 r.ż., co nie odpowiada okresowi pojawiania się dysplazji włóknistej. Z obserwacji własnych wynika, że w okresie do 24 r.ż. zmiany te nasiliły się, chociaż wykonana w tym czasie scyntygrafia i próby biochemiczne są negatywne. Być może ich nasilenie i aktywność miały miejsce przed zgłoszeniem się do poradni ortodontycznej.

Potrzeba leczenia ortodontycznego to stwierdzenie w narządzie żucia zaburzeń morfologicznych i/lub czynnościowych odbiegających od normy zgryzowej, uznanych za wymagające leczenia. Potrzebę leczenia określać powinny racjonalne, obiektywne i jednoznaczne kryteria [10]. Zapotrzebowanie na leczenie ortodontyczne z założenia nie jest cechą obiektywną; wyraża dostrzeganie przez pacjenta problemów związanych z uzębieniem i chęć ich rozwiązania oraz może być pojęciem dotyczącym jednostkowego pacjenta, tak jak w opisywanym przypadku. Kwalifikowanie do podjęcia leczenia ortodontycznego w indywidualnym przypadku powinno mieć miejsce wówczas, gdy lekarz widzi wskazania do leczenia, a pacjent jest nim zainteresowany [10]. Problem stanowić mogą ciężkie anomalie szczękowo-twarzowe upośledzające znacznie funkcjonowanie organizmu, jak u opisywanej pacjentki.

Wnioski

1. Nasilenie zmian rozrostowych w trzonie i gałęzi żuchwy, chociaż widoczne, jest trudne do oceny ilościowej ze względu na niepełną powtarzalność radiogramów wykorzystywanych w okresach obserwacji.

2. Obiektywnym narzędziem do oceny zmian rozrostowych w żuchwie po okresie, w którym wzrost fizjologiczny powinien być już zakończony, może być wskaźnik asymetrii.

3. Zastosowany wskaźnik własny asymetrii umożliwił ocenę nasilenia asymetrii pomiędzy kolejnymi wizytami pacjentki w poradni ortodontycznej.

4. Wartości kątowe oraz proporcje redukują ewentualne błędy pomiarów linijnych wynikające z projekcyjnych wielkości obrazu.

5. Największe problemy czynnościowe stwarzał najprawdopodobniej kłykieć lewy, który wypełnił ściśle dół stawowy i zmienił swój kształt.

Piśmiennictwo

1. *Kowalik S., Janicki W., Halczy-Kowalik L., Mazuryk R.*: Zwyrodnienie włókniste kości twarzy i czaszki. Otolaryngol. Pol. 1996, 50, 3, 263–271.
2. *Paslller F.A.*: Fibrose Dysplasia (Jaffe-Lichtenstein). In: Radiologia. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1991, 228–233.
3. *Cawson A., Binnie W.H., Barrett A.W., Wright J.M.*: Oral disease. Mosby W.B. Saunders, Philadelfia 2001.
4. *Stafne E.C.*: Oral roentgenographic diagnosis. W.B. Saunders, Philadephia and London 1963, 16, 241–247.
5. *Wędrychowska-Szulc B.*: Analiza zdjęć pantomograficznych u pacjentów podejmujących leczenie ortodontyczne. Forum Stom. 2005, 2, 4, 256–261.
6. *Kjellberg H., Ekestubbe A., Kiliaridis H., Thilander B.*: Condylar height on panoramic radiographs. Acta Odontol. Scand. 1994, 52, 43–50.
7. *Bumann A., Lotzmann U., Math J.*: TMJ disorders and orafacial pain: The role of dentistry in multidisciplinary diagnostic approach. Thieme Medical Publishers, New York-Stuttgart 2002, 146–147.
8. *Miller V.J., Bodner L.*: Condylar asymmetry measurements in patients with an Angle's Class III malocclusion. J. Oral Rehabil. 1997, 24, 247–249.
9. *Miller V.J., Yoeli Z., Barnea E., Zeltser C.*: The effect of parafunction on condylar asymmetry in patients with temporomandibular disorders. J. Oral Rehabil. 1998, 25, 721–724.
10. *Grzywacz I.*: Ocena przydatności wskaźników IOTN w określaniu potrzeb leczniczych i wskazań do leczenia ortodontycznego. [Maszynopis powielany]. Szczecin 2003.
11. *Syryńska M., Szyszka L., Wędrychowska-Szulc B., Kowalczyk R.*: Dysplazja włóknista w obrębie szczęki a leczenie ortodontyczne – opis przypadku. Ann. Acad. Med. Stetin. 2007, 53, 3, 100–106.
12. *Syryńska M., Szyszka L., Kowalczyk R., Bielawska H.*: Ortodontyczne aspekty dysplazji włóknistej w obrębie żuchwy w przypadku trudnym diagnostycznie. Twój Prz. Stom. 2007, 11, 34–39.
13. *Syryńska M., Szyszka L.,Budzyńska A., Bielawska H.*: Dysplazja włóknista kości szczęk w praktyce stomatologicznej – opisy przypadków. Onkol. Pol. 2008, 11, 1–8.

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 147–151

ELŻBIETA ŁUCZAJ-CEPOWICZ, MAŁGORZATA PAWIŃSKA[1], GRAŻYNA MARCZUK-KOLADA, KATARZYNA LESZCZYŃSKA[2], DANUTA WASZKIEL

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF TWO MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE MATERIALS IN VITRO EVALUATION

ANTYBAKTERYJNE DZIAŁANIE DWÓCH PREPARATÓW MINERAL TRIOXIDE AGGREGATE – OCENA IN VITRO

Zakład Stomatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15a, 15-274 Białystok
Kierownik: dr hab. n. med. *Danuta Waszkiel*

[1] Zakład Stomatologii Zachowawczej Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. M. Skłodowskiej-Curie 24a, 15-297 Białystok
Kierownik: prof. dr hab. *Wanda Stokowska*

[2] Zakład Diagnostyki Mikrobiologicznej Akademii Medycznej w Białymstoku
ul. Waszyngtona 15a, 15-274 Białystok
Kierownik: dr hab. n. med. *Elżbieta Tryniszewska*

Streszczenie

Wstęp: Dowiedziono, że usunięcie zębiny próchnicowej z ubytku, oceniane według kryteriów klinicznych, nie eliminuje z niego całkowicie bakterii. Z tego powodu, w profilaktyce próchnicy i zapaleń miazgi, konieczne jest zastosowanie materiałów o dobrych właściwościach antybakteryjnych.

Cel pracy: Określenie działania antybakteryjnego dwóch białych preparatów Mineral Trioxidate Aggregate (MTA) przeciwko bakteriom z rodzaju *Streptococcus.*

Materiał i metoda: Badano preparaty MTA: ProRoot White (Dentsply, Tulsa Dental, USA) oraz MTA White Angelus (Angelus, Brazylia). Do oceny wykorzystano wzorcowe szczepy bakterii z rodzaju *Streptococcus*: *Streptococcus mutans, Streptococcus sangui* i *Streptococcus salivarius.* Efekt antybakteryjny określono metodą dyfuzji agarowej. Zawiesinę bakteryjną rozprowadzano wymazówką na podłoże tryptozowo-sojowe (TSA), w którym wycięto korkoborem otwory o średnicy 7 mm i głębokości 5 mm, po 4 otwory dla każdego materiału. Zagłębienia wypełniono szczelnie świeżo przygotowanymi preparatami MTA. Wyniki odczytywano mierząc strefy zahamowania wzrostu bakterii po 1, 2, 3 i 8 dobach.

Wyniki: Wszystkie próbki ocenianych materiałów hamowały wzrost bakterii z rodzaju *Streptococcus.* Efekt antybakteryjny MTA utrzymywał się do końca badania (8 doba). ProRoot White wykazywał nieznacznie większe strefy zahamowania wzrostu *Streptococcus salivarius* i *Streptococcus sanguis* w porównaniu z MTA White Angelus. Średnie strefy zahamowania wzrostu *Streptococcus mutans* dla obu ocenianych preparatów okazały się takie same.

Wniosek: Oba preparaty MTA wykazują dobre działanie przeciwbakteryjne w stosunku do wzorcowych szczepów *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* i *Streptococcus salivarius*.

H a s ł a: mineral trioxide aggregate – działanie antybakteryjne – paciorkowce.

Summary

Introduction: It has been documented that total removal of carious dentin, assessed according to clinical criteria, does not mean complete eradication of bacteria. For that reason in prevention of caries and pulp inflammations, application of the materials having high antibacterial properties seems to be indispensable.

Aim: Determination of antibacterial activities of two white Mineral Trioxide Aggregate (MTA) preparations against bacteria of the genus *Streptococcus.*

Material and methods: Antibacterial activities of the materials were determined by diffusion method on a solid tryptic-soy medium (Tryptic Soy Agar, Oxoid). Wells were prepared on the medium with a puncher of 7 mm diameter and 5 mm depth (four for each material). The bottom was poured with 10 microlitres of liquid TSA for sealing. Bacterial suspension was inoculated with cotton swabs onto the medium surface and then the wells were filled with the materials prepared ex tempore. The plates were left in room temperature for 30 minutes and incubated at 37°C for 24 h. Results were read by measuring the inhibition zones on day 1, 2, 3 and 8 of the culture.

Results: All the study samples demonstrated inhibition of bacteria of the genus *Streptococcus*. The antibacterial effect of MTA was maintained till the end of the experiment (day 8). ProRoot White showed slightly larger inhibition zone against *Streptococcus salivarius* and *Streptococcus sanguis* as compared to MTA white Angelus. The mean inhibition zones against *Streptococcus mutans* appeared the same for both test materials.

Conclusion: The two MTA preparations assessed in the current study show good antibacterial action against the standard strains *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* and *Streptococcus salivarius*.

K e y w o r d s: mineral trioxide aggregate – antibacterial effect – streptococci.

Introduction

Microorganisms play a pivotal role in the initiation and progression of dental caries or such complications as pulpitis and periapical pathology [1, 2, 3]. In deep carious lesions, bacterial toxins penetrate dentinal tubules, irritating the pulp and causing its inflammatory reaction. Thus, cavity preparation aims not only at the removal of pathological tissues, but is also expected to eliminate microorganisms. It has been documented that total removal of carious dentin, assessed according to clinical criteria, does not mean complete eradication of bacteria. Microbiological examinations of clinically healthy dentine collected from the cavities prepared by both traditional and manual method have revealed the presence of bacteria of the genus *Streptococcus* (*Streptococcus mutans* and *Streptococcus salivarius*) and *Lactobacillus* [4, 5, 6]. It has been found in long-term observations, that these bacterial species are responsible for the initiation and progression of dental caries and its complications [1, 2, 3].

Therefore, apart from appropriate methods of carious dentin removal or precise clinical evaluation of dentin, also application of the materials having high antibacterial properties seems to be indispensable. This is particularly important once pulp exposure has occurred during dental procedure.

For many years, calcium hydroxide-based sealers have been used in the biological treatment of the pulp, with high efficacy reaching 80% [1, 2, 7]. This is, on one hand, the result of good odontotropic properties of calcium hydroxide, leading to reparative tertiary dentin formation. On the other hand, high pH of ready-made preparations creates unfavourable environmental conditions for microorganisms, that have remained in the cavity, thus inhibiting their growth. However, calcium hydroxide-based preparations show a few unfavourable properties. Their poor adhesion may induce microleakage, they may dissolve in tissue fluid and in the presence of other dental materials, and may thus degrade under a filling. At the site where calcium hydroxide gets in contact with vital pulp, a necrotic focus is formed with an extensive inflammatory zone in the tissue [1, 2, 7].

A new material Mineral Trioxide Aggregate (MTA) has been introduced into dentistry in recent years. It is a powder containing hydrophylic molecules of oxides of calcium, silicon, bismuth, aluminum, iron, sulphur, phosphorus, magnesium, lithium and trace amounts of insoluble calcium oxide, potassium sulphate, sodium sulphate and crystalline silica [8, 9, 10, 11, 12]. Water-bound MTA forms a gel (pH = 12) [7, 13, 14]. Crystalline calcium oxides having amorphous structure are produced. The bound material has the advantages of high adhesion to tissues, slight microleakage, good mechanical strength, histobiocompatibility and excellent dentinogenic, cementogenic and osteogenic properties [7, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21]. Mineral Trioxidate Aggregate is not only indicated for biological treatment of the pulp (direct capping, pulpotomy), but also for apexificaton, root canal retrofilling after apical root resection, for sealing of root perforations, and as a filling material for dental tissue and alveolar bone lesions caused by resorption [2, 9, 18, 19, 20].

The study objective was the in vitro assessment of antibacterial activity of two Mineral Trioxide Aggregate preparations against *Streptococcus* bacteria.

Material and methods

Two MTA preparations, namely ProRoot White (Dentsply, Tulsa Detal, USA) and MTA White (Angelus, Brasil) were assessed in the study. The materials were manipulated directly before analysis in aseptic conditions (sterile glass plate and spatula). ProRoot White was prepared in the ratio of 1 g powder to 0.33 g sterile distilled water, whereas MTA White in the ratio of 1 measure (according to the manufacturer's instructions) to 1 drop of sterile distilled water.

Antibacterial properties were evaluated by agar diffusion method. The following standard streptococcal strains were used: *Streptococcus mutans ATCC 35668*, *Streptococcus salivarius ATCC 13419* and *Streptococcus sanguis ATCC 10556*. The strains were seeded on a Columbia agar medium supplemented with 5% sheep blood (Emapol). They were subsequently incubated for 18 h at 37°C. Next, a suspension was prepared in 0.85% NaCl solution (0.5 in McFarland's scale). The antibacterial activities of the materials were determined by diffusion method on a solid tryptic-soy medium

(TSA – Tryptic Soy Agar, Oxoid). Wells were prepared on the medium with a puncher of 7 mm diameter and 5 mm depth (four for each material). The bottom was poured with 10 microliters of liquid TSA for sealing. Bacterial suspension was inoculated with cotton swabs onto the medium surface and then the wells were filled with the materials prepared ex tempore. The plates were left in room temperature for 30 minutes and incubated at 37°C for 24 h. Results were read by measuring growth inhibition zones on day 1, 2, 3 and 8 of the culture. The zones were measured in mm, including the sample diameter.

In order to control the growth of standard strains, the bacterial strains were additionally cultured on TSA medium.

Results

Antibacterial activities of the materials are presented in Table 1. Both MTA preparations were shown to inhibit the growth of *Streptococcus mutans,* with identical inhibition zones. Antibacterial properties were maintained throughout the experiment (till day 8). ProRoot White had a better inhibitory effect on *Streptococcus sanguis* already on day 1 (13.5 mm) and the zones were maintained till day 8. MTA White Angelus showed a slightly weaker inhibitory action against *Streptococcus sanguis* (10 mm on day 1), but like in the case of ProRoot White, the inhibitory properties were maintained till the end of the experiment. The two materials did not differ much in their activity against *Streptococcus salivarius*. For ProRoot White the mean inhibition zone against this strain was 14.5 mm on day 1 (the largest mean inhibition zone in the study), being 10 mm on day 1 for MTA White Angelus. It seems to be important that both materials maintained good antibacterial properties in 1, 2, 3 and 8 day of experiment.

No statistically significant differences were noted in the mean inhibition zones between day 1 and day 8 for all the bacterial species examined.

Discussion

The current study was performed for a few reasons. Firstly, antibacterial properties of dental materials are essential, especially in the case of those materials which get in a direct contact with the pulp, periodontium or alveolar bone. Secondly, we expected the MTA preparations used in the study, due to their composition, may have an antibacterial properties. The two MTA products of different manufacturers, namely ProRoot White (several years on the market) and MTA White Angelus (a novel MTA material) were assessed. Considering their similar composition, we could expect alike inhibitory activities against bacterial growth.

The agar diffusion method, used by most researchers who evaluated antibacterial properties of solid dental materials, was applied in the experiment [6, 22, 23], thus some investigators used another methods [3].

Two methods used to read the inhibition zone have been described. Most authors determine its diameter including the material sample, and so did we in the current study (sample diameter 7 mm) [6]. More seldom the inhibition zone is presented excluding the sample diameter [23].

The study used three standard streptococcal strains as these species are known to play a major role in the initiation and progression of secondary caries and pulpitis. Literature reports describe beneficial antibacterial properties of ProRoot against *Enerococcus faecalis*, *Actinomyces odontolyticus*, *Fusobacteruim nucleatum*, *Streptococcus sanguis, Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis* and *Streptococcus mutans* [3, 15, 22, 23]. Statistically more significant antibacterial properties of ProRoot material against anaerobes than aerobes have been noted [22].

We manipulated the materials according to the manufacturer's instructions, i.e. using sterile distilled water in an appropriate ratio. Stowe and co-authors checked how the

T a b l e 1. **Mean growth inhibition zones of bacteria in mm**

T a b e l a 1. **Średnie sfery zahamowania wzrostu bakterii w mm**

Badane preparaty Assessed preparations	Bacteria strain Szczep bakterii	№ of samples Liczba próbek	I day / I doba		II day / II doba		III day / III doba		VIII day / VIII doba	
			mean średnia	SD	mean średnia	SD	mean średnia	SD	mean średnia	SD
ProRoot White	*Streptococcus mutans*	4	13.25	0.50	13.50	0.58	12.75	0.96	12.25	1.89
	Streptococcus sanguis	4	13.50	1.73	13.50	1.73	13.25	1.50	13.50	1.0
	Streptococcus salivarius	4	14.50	1.73	13.75	1.26	14.0	2.0	13.25	0.96
MTA White Angelus	*Streptococcus mutans*	4	13.25	0.50	13.50	0.58	12.75	0.96	12.25	1.89
	Streptococcus sanguis	4	11.00	0.82	11.25	0.50	10.25	0.50	10.25	0.96
	Streptococcus salivarius	4	10.00	1.15	12.25	2.21	11.50	1.73	11.50	0.58

change of a solvent from distilled water to 0.12% chlorhexidine gluconate affected the bacterial activity of MTA. They found ready-made MTA with chlorhexidine to show better antibacterial properties as compared to the traditionally prepared material [22]. However, the researchers did not assess whether chlorhexidine used as a solvent affected other MTA properties [22]. The authors revealed that *Escherichia coli* was the most susceptible microorganism. ProRoot had the weakest antibacterial action against *Streptococcus sanguis*, which was also confirmed by our study [3, 22].

In another experiment, *Estrela et al.* tested ProRoot Regular (grey MTA) [15]. They compared its inhibitory effect against *Staphylococcus areus*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* with other materials: Portland cement, calcium hydroxide, Sealapex and Dycal. They showed that Portland and MTA well inhibited the bacterial growth, although inhibition zones were smaller than in the case of calcium hydroxide [15].

In our study, both test materials showed an antibacterial effect against the standard streptococci used. The inhibition zones were not large, although the antibacterial action was prolonged till day 8. Such an extended antibacterial activity of MTA materials has been confirmed by literature data and is of great significance from the clinical point of view.

Conclusion

Confirmed by our study beneficial properties of ProRoot White and MTA White Angelus may have a major role in the biological pulp treatment, due to prevention of secondary caries and pulpitis.

References

1. *Jańczuk Z.*: Leczenie endodontyczne. PZWL, Warszawa 1995, 335–343.
2. *Barańska-Gachowska M.*: Endodoncja wieku rozwojowego i dojrzałego. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2004, 245–260.
3. *Al.-Hezaimi K., Al.-Shalan T., Naghshbandi J., Oglesby S., Simon J.H.S., Rotstein I.*: Antibacterial effect of two Mineral Trioxide Aggregate (MTA) preparations against Enterococcus faecalis and Streptococcus sanguis in vitro. J. Endod. 2006, 32, 11, 1053–1056.
4. *Marczuk-Kolada G., Jakoniuk P., Ruczaj J.*: Liczba bakterii z rodzaju Streptococcus i Lactobacillus w ubytkach próchnicowych przed i po opracowaniu techniką ART. Czas. Stomatol. 2004, 57 (Suppl. 4), 7.
5. *Herrera M., Castillo A., Baca P., Carrion P.*: Antibacterial activity of glass-ionomer restorative cements expose to cavity-producing microorganisms. Oper. Dent. 1999, 24, 286–291.
6. *Marczuk-Kolada G., Jakoniuk P., Mystkowska J., Łuczaj-Cepowicz E., Waszkiel D., Dąbrowski J.R. et al.*: Fluoride release and antibacterial activity of selected detal materials. Postępy Hig. Med. Dośw. 2006, 60, 416–420.
7. *Dominguez M.S., Witherspoon D.E., Gutmann J.L., Oppermann L.A.*: Histological and scanning electron microscopy assessment of various vital pulp-therapy materials. J. Endod. 2003, 29, 324–333.
8. *Aminoshariae A., Hartwell G.R., Moon P.C.*: Placement of mineral trioxide aggregate using two different techniques. J. Endod. 2003, 29, 679–682.
9. *Zarzecka J., Gończowski K.*: Zastosowanie materiału MTA (Mineral Trioxide Aggregate – Dentsply, Tulsa Dental, USA) w zabiegach z zakresu mikrochirurgii endodontycznej – przegląd piśmiennictwa. Por. Stom. 2003, 1, 6–8.
10. *Lee Y.L., Lee B.S., Lin F.H., Lin A.Y., Lan W.H., Lin C.P.*: Effects of physiological environments on the hydration behavior of mineral trioxide aggregate. Biomaterials, 2004, 25, 787–793
11. *Santos A.D., Moraes J.C.S., Araujo E.B., Yukimitu K., Filho Filio.V.*: Physico-chemical properties of MTA and a novel experimental cement. Int. Endod. J. 2005, 38, 443–447.
12. *Camilleri J., Montesin F.E., Brady K., Sweeney R., Curtis R.V., Pitt Ford T.R.*: The consitution of mineral trioxide aggregate. Dent. Mater. 2005, 21, 297–303.
13. *Fridland M., Rosado R.*: Mineral trioxide aggregate (MTA) solubility and porosity with different water-to-powder ratios. J. Endod. 2003, 29, 814–817.
14. *Ricketts D.*: Management of the deep carious lesion and the pulp dentine complex. Br. Dent. J. 2001, 191, 91–96.
15. *Estrela C., Bammann L.L., Estrela C.R., Silva R.S., Pecora J.D.*: Antimicrobial and chemical study of MTA, Portland cement, calcium hydroxide paste, Sealapex and Dycal. Braz. Dent. J. 2000, 11, 3–9.
16. *Holland R., de Souza V., Nery M.J., Faraco Junior I.M., Bernabe P.F.E., Otoboni Filho J.A. et al.*: Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tubes filled with a white mineral trioxide aggregate. Braz. Dent. J. 2002, 13, 23–26.
17. *Holland R., de Souza V., Nery M.J., Faraco Junior I.M., Bernabe P.F.E., Otoboni Filho J.A. et al.*: Reaction of rat connective tissue to implanted dentin tube filled with mineral trioxide aggregate, Portland cement or calcium hydroxide. Braz. Dent. J. 2001, 12, 3–8.
18. *Andelin W.E., Shabahang S., Wright K., Torabinejad M.*: Identification of hard tissue after experimental pulp capping using dentin sialoprotein (DSP) as a marker. J. Endod. 2003, 29, 646–650.
19. *Faraco I.M. Jr., Holland R.*: Response of the pulp of dogs to capping with mineral trioxide aggregate or a calcium hydroxide cement. Dent. Traumatol. 2001, 17, 163–166.
20. *Aeinehchi M., Eslami B., Ghanbariha M., Saffar A.S.*: Mineral Trioxide Aggregate (MTA) and a calcium hydroxide as pulp-capping agents in human teeth: a preliminary report. Int. Endod. J. 2002, 36, 225–231.
21. *Camilleri J., Montesin F.E., Papaioannou S., McDonald F., Pitt Ford T.R.*: Biocompatibility of two commercial forms of mineral trioxide aggregate. Int. Endod. J. 2004, 37, 699–704.
22. *Stowe T.J., Sedgley C.M., Stowe B., Fenno J.C.*: The effects of chloheksidine gluconate (0,12%) on the antimicrobial properties of tooth-colored ProRoot Mineral Trioxide Aggregate. J. Endod. 2004, 30, 6, 429–431.
23. *Ribeiro C.S., Kuteken F.A., Hirata R. Jr., Scelza M.Z.F.*: Comparative evaluation of antimicrobial action of MTA, calcium hydroxide and Portland cement. J. Appl. Oral Sci. 2006, 14, 5, 330–333.

Komentarz

Praca porusza niezwykle ciekawy problem właściwości przeciwbakteryjnych preparatów stosowanych m.in. w leczeniu biologicznym miazgi zęba. Autorzy ocenili w warunkach in vitro przeciwbakteryjne działanie dwu preparatów MTA przeciwko paciorkowcom, a więc bakteriom odpowiedzialnym za chorobę próchnicową. Badania z wykorzystaniem metody dysfuzji agarowej wykazały, że oba oceniane preparaty posiadają dobre właściwości przeciwbakteryjne. Należy zaznaczyć, że preparaty Mineral Trioxide Aggregate charakteryzują się również bardzo dobrym przyleganiem brzeżnym, są odporne na czynniki chemiczne (np. nie rozpuszczają się w płynie kanaliko-

wym) oraz posiadają dużą wytrzymałość mechaniczną. Niestety, cech tych pozbawione są nietwardniejące preparaty wodorotlekowo-wapniowe, które przez wiele lat były stosowane jako materiał z wyboru w leczeniu biologicznym miazgi. Tym można tłumaczyć m.in. niższy odsetek pozytywnych wyników leczenia obnażonej miazgi obserwowany w przypadku stosowania preparatów wodorotlenkowo-wapniowych, aniżeli preparatów na bazie tlenków wapnia, krzemu, bizmutu, glinu, żelaza, siarki, fosforu, magnezu i litu.

dr hab. n. med. *Mariusz Lipski*

A N N A L E S A C A D E M I A E M E D I C A E S T E T I N E N S I S
R O C Z N I K I P O M O R S K I E J A K A D E M I I M E D Y C Z N E J W S Z C Z E C I N I E
2008, 54, 1, 152–156

PAULINA DĘBICKA, MARIUSZ LIPSKI, JADWIGA BUCZKOWSKA-RADLIŃSKA, MATYLDA TRUSEWICZ

BIOFILM W KANAŁACH KORZENIOWYCH W ŚWIETLE PIŚMIENNICTWA

BIOFILM FORMATION ON ROOT CANAL – REVIEW

Zakład Stomatologii Zachowawczej Katedry Stomatologii Zachowawczej i Periodontologii
Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med., prof. PAM *Jadwiga Buczkowska-Radlińska*

Summary

It seems likely that one of the reasons for failures in the endodontic treatment is the presence of biofilm in root canals. Biofilm bacteria have a slower metabolism and higher resistance and virulence due to phenotypic changes. The occurrence of biofilms has been reported both inside the canal and on the external root surface. The results of many studies suggest that biofilm may be associated with *refractory periapical periodontitis* and is often caused by the coronal leakage.

K e y w o r d s: biofilm – root canal.

Streszczenie

Jedną z wielu przyczyn niepowodzenia leczenia endodontycznego zębów wydaje się być obecność biofilmu w kanałach korzeniowych. Bakterie tworzące biofilm charakteryzują się zwolnionym metabolizmem i podlegają zmianom fenotypowym, które warunkują ich oporność i zjadliwość. W piśmiennictwie opisano występowanie biofilmu zarówno wewnątrz kanału, jak i na zewnętrznej powierzchni korzenia. Wyniki badań sugerują, że biofilm może być powiązany z *refractory periapical periodontitis* (przetrwałym zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych) i często powstaje na skutek przecieku koronowego.

H a s ł a: biofilm – kanał korzeniowy.

*

Biofilmem określa się złożone skupisko bakterii przylegających do powierzchni lub do siebie nawzajem. Bakterie osadzone są w macierzy (*matrix*) zbudowanej z substancji zewnątrzkomórkowych [1, 2, 3]. W naturze większość bakterii żyje w bliskim połączeniu z powierzchniami, tworząc kompleks zwany błoną biologiczną, w której bakterie posiadają zupełnie inne właściwości niż ich odpowiednie formy planktoniczne [4]. Bakterie wolno występujące w środowisku wodnym, zwane mikroorganizmami planktonicznymi, są konieczne do formowania się biofilmów. Takie biofilmy mogą się tworzyć na jakiejkolwiek organicznej czy nieorganicznej powierzchni, w pobliżu której żyją mikroorganizmy planktoniczne w roztworze wodnym. Biofilm może być zbudowany z bakterii, grzybów, organizmów jednokomórkowych [5]. Badania biofilmu przeszły długą drogę. Wprowadzającą charakterystykę biofilmu zapoczątkował Antoni van Leewenhoek, który już w XVII w. badał płytkę bakteryjną pokrywającą własne zęby.

Nazwa biofilm powstała w oparciu o makroskopowe obserwacje tej struktury, wyglądającej jak cienka warstwa śluzu. Ma on wyraźną architekturę składającą się z wieżo- i grzybokształtnych mikrokolonii zamkniętych w uwodnionej macierzy zbudowanej z zewnątrzkomórkowych substancji (polisacharydów i protein, które są produkowane przez mikroorganizmy znajdujące się w biofilmie) [6]. Pierwszym etapem powstania biofilmu jest przylegannie komórki bakteryjnej do powierzchni i zmniejszenie jej ruchliwości. Bakterie mogą przejściowo łączyć się ze sobą lub z powierzchnią stałą. Po wytworzeniu stałego połączenia z powierzchnią tworzą mikrokolonie poprzez podział oraz wytwarzają chemoatraktanty (związki organiczne lub nieorganiczne indukujące procesy chemotaksji dodatniej w komórkach posiadających zdolność do ruchu lub innej spolaryzowanej odpowiedzi na bodźce) i egzopolisacharydy. Biofilm to kompleks z trójwymiarowymi

strukturami złożonymi ze zgrupowań komórek bakterii, między którymi tworzą się kanały, a przez nie następuje wymiana substancji odżywczych i metabolitów bakteryjnych [2]. W tej strukturze międzykomórkowa komunikacja zachodzi przez substancje sygnałowe, które dyfundują z jednej komórki do drugiej [7]. Biofilm jest dynamicznym środowiskiem zorganizowanym optymalnie dla komórek w nim występujących [8]. Większa biomasa osiągana przez bakterie, które łączą się w grupy i kooperują przy rozkładzie cząstek używając uzupełniających się profili enzymów zewnątrzkomórkowych, powoduje to, że bakterie funkcjonujące razem są w stanie rozłożyć duże cząstki odżywcze, które nie mogłyby być rozłożone przez pojedynczą bakterię [5]. Drobnoustroje wchodzące w skład biofilmu wykazują różny poziom transkrypcji genów, a w zależności od fazy wzrostu wykazują zmienność fenotypową [2, 9]. Strukturalna adaptacja i wewnętrzna zależność w biofilmie może być odpowiedzialna za ekspresję genów, które w rezultacie zmieniają całkowicie fenotyp od form tych bakterii występujących w postaci planktonicznej [10].

Pewne gatunki bakterii wykazują nową, większą wirulencję oraz zwiększoną odporność na czynniki antybakteryjne w porównaniu z ich formami planktonicznymi. Rozważane są różne mechanizmy, które mogą to powodować, m.in. macierz biofilmu może oddziaływać jak filtr zatrzymujący działanie czynników przeciwbakteryjnych. Inną teorią jest spowolniony wzrost bakterii w biofilmie. Ogólnie wiadomo, że czynniki antybakteryjne nie działają tak skutecznie na biofilm jak na formy planktoniczne bakterii [3, 4, 11].

Jednogatunkowe lub wielogatunkowe biofilmy zbudowane z bakterii lub grzybów mogą być przyczyną wielu chorób, co przedstawiono w tabeli 1 [12].

W jamie ustnej mikroorganizmy występują również w postaci planktonicznej oraz biofilmów. Najlepiej poznanym i zbadanym jest biofilm zapoczątkowujący powstanie płytki nazębnej. W tym wypadku bakterie występujące w ślinie są głównym źródłem powstania tej specyficznej błony biologicznej [13].

Jama ustna jest głównym źródłem bakterii, które mogą kolonizować również kanały korzeniowe. Prawdopodobnie pierwszej identyfikacji struktur biofilmowych w zainfekowanych kanałach dokonał *Nair* [14], który zbadał 31 zębów z dużym zniszczeniem próchnicowym tkanek korony zęba i z zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych. Zaobserwował on, że większa część mikroorganizmów funkcjonowała w postaci luźnych zbiorów ziarenkowców, pałeczek, bakterii nitkowatych i krętków zawieszonych w czymś, co uważał za wilgotną przestrzeń kanału oraz gęste zbiorowiska, które przyczepione były do zębiny i tworzyły różnej grubości warstwy bakterii.

Biofilm występujący w kanałach korzeniowych zaobserwowali również inni badacze, posługując się elektronowym mikroskopem skaningowym. *Molven i wsp.* [15] zbadali w elektronowym mikroskopie skaningowym (*scanning electron microscopy* – SEM) wierzchołki korzeni zębów z zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych. Zaobserwowali wewnątrz kanałów ziarenkowce, pałeczki, bakterie nitkowate oraz krętki. Formy nitkowate i ziarenkowce tworzyły charakterystyczne „kolby kukurydzy" (*corn-cob*), znane przede wszystkim z występowania w płytce nazębnej. W badaniu *Tronstada i wsp.* [16] oglądano w SEM powierzchnie wierzchołków korzeni zębów usuniętych podczas zabiegu resekcji. Stwierdzono, że powierzchnia korzenia w okolicy otworu wierzchołkowego pokryta była nieprzerwaną, gładką, amorficzną warstwą. Warstwa ta występowała w zagłębieniach na powierzchni korzenia. Bakterie występowały w skupiskach w substancji zewnątrzkomórkowej. Rozpoznano ziarenkowce, pałeczki oraz formy nitkowate z ziarenkowcami przyczepionymi do ich powierzchni.

Siqueira i *Lopes* [17] zbadali 27 usuniętych zębów z przewlekłymi zmianami zapalnymi w przyzębiu okołowierzchołkowym. W SEM stwierdzono występowanie bakterii w kanałach korzeniowych (tylko w jednym przypadku bakterie występowały poza kanałem). Morfologicznie były to ziarenkowce i pałeczki; rozpoznano również charakterystyczne „kolby kukurydzy". W pierwotnych infekcjach endodontycznych agregacje bakterii mogą również zachodzić na zewnętrznej powierzchni korzenia, w okolicy otworu wierzchołkowego.

Lomçali i wsp. [18] badali zewnętrzną powierzchnię wierzchołków zębów z przewlekłymi zapaleniami tkanek okołowierzchołkowych. Obserwacje w SEM wierzchołków korzeni zębów wykazały obecność stref resorpcji na ich powierzchniach, a także warstwy bakterii różnej grubości występujące w okolicy otworu wierzchołkowego i w miejscu resorpcji. Bakterie znajdowały się w gładkiej, pozbawionej struktury substancji. Nie określono typów bakterii w niej się znajdujących, natomiast zidentyfikowano w tym badaniu znajdujące się na tych powierzchniach komórki drożdży. Uznano, że ten gładki bezstrukturalny materiał wraz z mikroorganizmami w nim się znajdującymi może stanowić ważny czynnik podtrzymujący stan zapalny tkanek okołowierzchołkowych. *Sen i wsp.* [19] zbadali nieleczone zęby z zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych. Z użyciem SEM zidentyfikowali ziarniaki i pałeczki, które penetrowały kanaliki zębinowe na głębokość 10–150 mikrometrów. W kilku przypadkach stwierdzono infekcję drożdżakami. Należy również przytoczyć badania *Ferreiry i wsp.* [20], którzy badali przypadek ponownie leczonego zęba przedtrzonowego w szczęce z przetoką i zapaleniem tkanek okołowierzchołkowych. Ząb był leczony w przeciągu około jednego roku metodą wielowizytową. W trakcie leczenia nie uzyskano poprawy, więc zakwalifikowano go do resekcji wierzchołka i wypełnienia wstecznego kanału. Część zresekowana korzenia została zbadana w SEM. Stwierdzono występowanie bakterii i grzybów. Nie zauważono jednak, by tworzyły one biofilm.

Każda z bakterii znajdujących się w jamie ustnej może zainfekować kanały korzeniowe. Jednak istnieje duża różnica pomiędzy potencjalną a faktycznie wykrytą w kanałach korzeniowych florą bakteryjną. Przyczyną tego jest specyficzność środowiska wewnątrzkanałowego, w którym selekcja

T a b e l a 1. **Częściowa lista infekcji ludzkich związana z biofilmem**

T a b l e 1. **Partial list of human infections involving biofilms**

Infekcja lub choroba Infection or disease	Gatunki bakterii powszechnie występujące w biofilmie Common biofilm bacterial species
Próchnica zębów Dental caries	Kwasotwórcze Gram-dodatnie ziarenkowce (np. *Streptococcus*) Acidogenic Gram-positive cocci (e.g., *Streptococcus*)
Zapalenie tkanek okołowierzchołkowych Periodontitis apicalis	Gram-ujemne beztlenowce jamy ustnej Gram-negative anaerobic oral bacteria
Zapalenie ucha środkowego Otitis media	Nietypowe gatunki *Haemophilus influenzae* Nontypable strains of *Haemophilus influenzae*
Infekcje układu mięśniowo-szkieletowego Musculoskeletal infections	Gram-dodatnie ziarniaki (np. *staphylococci*) Gram-positive cocci (e.g., *staphylococci*)
Martwicze zapalenie powięzi Necrotizing fasciitis	Streptokoki grupy A Group A streptococci
Infekcja dróg żółciowych Biliary tract infection	Bakterie jelitowe (np. *Escherichia coli*) Enteric bacteria (e.g., *Escherichia coli*)
Zapalenie szpiku Osteomyelitis	Różne bakterie i grzyby – często wymieszane Various bacterial and fungal species – often mixed
Bakteryjne zapalenie prostaty Bacterial prostatitis	*E coli* i inne Gram-ujemne bakterie *E. coli* and other Gram-negative bacteria
Infekcyjne zapalenie wsierdzia w obrębie zastawki własnej Native valve endocarditis	Paciorkowce zieleniejące Viridans group streptococci
Zapalenie płuc w przebiegu mukowiscydozy Cystic fibrosis pneumonia	*P. aeruginosa* i *Burkholderia cepacia* *P. aeruginosa* and *Burkholderia cepacia*
Zakażenia szpitalne / Nosocomial infections	
OIOM zapalenie płuc ICU pneumonia	Gram-ujemne pałeczki Gram-negative rods
Szwy Sutures	*Staphylococcus epidermidis* i *S. aureus* *Staphylococcus epidermidis* and *S. aureus*
Wrota wejścia, np. wkłucie Exit sites	*S. epidermidis* i *S. aureus* *S. epidermidis* and *S. aureus*
Przeciek tętniczo-żylny Arteriovenous shunts	*S. epidermidis* i *S. aureus* *S. epidermidis* and *S. aureus*
Szkła kontaktowe Contact lenses	*P. aeruginosa* i Gram-dodatnie ziarenkowce *P. aeruginosa* and Gram-positive coci
Zapalenia pęcherza moczowego po cewnikowaniu Urinary catheter cystitis	*E. coli* i inne Gram-ujemne pałeczki *E. coli* and other Gram-negative rods
Zapalenie otrzewnej po dializach otrzewnowych Peritoneal dialysis (CAPD) peritonitis	Różnorodne bakterie i grzyby A variety of bacteria and fungi
Dotchawicza rurka Endotracheal tube	Różnorodne bakterie i grzyby A variety of bacteria and fungi
Cewnik Hickmana Hickman catheters	*S. epidermidis* i *C. albicans* *S. epidermidis* and *C. albicans*
Cewniki do wkłucia centralnego żylnego Central venous catheters	*S. epidermidis* i inne *S. epidermidis* and other
Mechaniczna proteza zastawki Mechanical heart valves	*S. aureus* i *S. epidermidis* *S. aureus* and *S. epidermidis*
Pomost naczyniowy Vascular grafts	Gram-dodatnie ziarniaki Gram-positive cocci
Zatkanie stentu w drogach żółciowych Biliary stent blockage	Różnorodne bakterie jelitowe i grzyby A variety of enteric bacteria and fungi
Ortopedyczne urządzenia Orthopedic devices	*S. aureus* i *S. epidermidis* *S. aureus* and *S. epidermidis*
Proteza prącia Penile prostheses	*S. aureus* i *S. epidermidis* *S. aureus* and *S. epidermidis*

biologiczna determinuje przebieg i typ infekcji. Czynniki decydujące o składzie mikrobiologicznym w tym przypadku, to: brak tlenu w środowisku, dostępność pożywienia, interakcje między mikroorganizmami. Badania nad dynamiką infekcji kanału korzeniowego wykazują wzrost w trakcie trwania infekcji organizmów beztlenowych, a spadek fakultatywnych beztlenowców. Tlen i produkty tlenowe odgrywają istotną rolę jako determinanty w rozwoju flory bakteryjnej. Składniki odżywcze mogą być dostarczane z jamy ustnej, ze zdegenerowanej tkanki łącznej, z kanalików zębinowych lub płynu z tkanek okołowierzchołkowych (*serum*) [21].

Na dostępność składników odżywczych oraz napływ drobnoustrojów ma wpływ przeciek koronowy. Tak więc droga prowadząca do powstania przecieku koronowego (złamanie odbudowy zęba, nieszczelne wypełnienie lub korona) może udostępnić substancje odżywcze, które pomagają odżyć uśpionym organizmom w niewypełnionych przestrzeniach kanałów, ale również wprowadzić nowe organizmy. W ten sposób można również tłumaczyć nawrót zmian zapalnych po leczeniu endodontycznym – zaostrzenie zmian (*flare-up lesion*). *George* i *Kishen* [22] na podstawie przeprowadzonych badań wysnuli wniosek dotyczący przecieku koronowego śliny, który może odgrywać ważną rolę w przyczepianiu i formowaniu się biofilmu w kanałach korzeniowych oraz w dostarczeniu nowych substancji odżywczych dla mikroorganizmów przetrwałych w kanałach.

Badania przeprowadzone przez *Barrieshiego i wsp.* [23] wykazały, że zęby z zamkniętymi kanałami korzeniowymi narażone na działanie beztlenowców są przez nie kolonizowane. Obserwacje w SEM wykazały obecność heterogennego biofilmu z ziarenkowców i pałeczek kolonizujących część wierzchołkową korzeni oraz ściany kanałów korzeniowych. Na tej podstawie można wysnuć wnioski dotyczące możliwości penetracji bakterii również przez wypełnienia kanałów, w tym także gutaperkę. Zostało to potwierdzone w najnowszych badaniach *Ferk Luketić i wsp.* [24], którzy przebadali 108 zębów wypełnionych różnymi metodami i różnymi materiałami oraz poddanych inokulacji mieszaniną bakterii *Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Lactobacilus*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*. Pomimo zastosowania nowoczesnych metod i materiałów do zamknięcia kanałów, autorzy zaobserwowali przeciek bakteryjny w obrębie wypełnień kanałów korzeniowych. Podobne badania dotyczące przecieku bakteryjnego prowadzone były również przez *Brosco i wsp.* [25].

Nieprawidłowe leczenie endodontyczne polegające na wprowadzeniu narzędzi poza otwór wierzchołkowy korzenia (*overinstrumentation*) może mieć swoje następstwa w powstawaniu biofilmu na zewnętrznej powierzchni korzenia zęba. Przepchnięcie zawartości zainfekowanego kanału poza otwór wierzchołkowy badali *Gutiérrez i wsp.* [26], porównując zęby z zainfekowanymi kanałami z zębami, w których była żywa miazga. W obu grupach wykonano leczenie endodontyczne, przechodząc poza wierzchołek, i tylko w grupie zębów z zainfekowanymi kanałami wykryto bakterie w okolicy otworu wierzchołkowego. Zatem błędne opracowanie kanału przenosi infekcję na zewnętrzną powierzchnią korzenia, co może dać początek tworzeniu się biofilmu na tej powierzchni.

Powstanie rany tkanek okolicy wierzchołkowej na skutek błędnego opracowania powoduje wytwarzanie wysięku zapalnego, który może doprowadzić do wzrostu bakterii proteolitycznych, dostarczając składników odżywczych mikroorganizmom, które mogły przetrwać proces leczenia endodontycznego. Jak wykazano w badaniach *Furusawy* i *Asai* [27], znaczne poszerzenie otworu wierzchołkowego dotyczyło 80% badanych przypadków. Może to być przyczyną powstania resorpcji wierzchołka oraz zmiany przebiegu infekcji, za które jest odpowiedzialny bezpośredni kontakt mikrobów przeniesionych z zainfekowanych kanałów i zakażenie tkanek okołowierzchołkowych.

Biofilmowy model wzrostu bakterii jest strategią do przetrwania w ciężkich warunkach. Potwierdzeniem tego jest m.in. badanie przeprowadzone przez *Distela i wsp.* [28], które wykazało kolonizacje bakteryjną *Enterococcus faecalis* kanałów korzeniowych leczonych wodorotlenkiem wapnia. Odkryto również charakterystyczne dla tej bakterii grzybokształtne formy biofilmu w zębach po leczeniu wodorotlenkiem wapnia. Oporność bakterii występujących w biofilmie w kanale korzeniowym wykazali także O*zok i wsp.* [29]. Mieszany biofilm z *Fusobacterium nucleatum* i *Peptostreptococcus* (*micromonas*) *micros* cechuje się znacznie większą opornością na działanie podchlorynu sodu niż biofilmy jednogatunkowe badanych bakterii (badania in vitro).

Zastosowanie nowoczesnych technik badawczych pozwala na lepsze zrozumienie istoty biofilmu oraz pokazuje potrzebę nowoczesnego podejścia do leczenia endodontycznego, którego głównym celem jest eliminacja mikroorganizmów z kanałów korzeniowych.

Piśmiennictwo

1. *Beyenal H., Lewandowski Z., Harkin G.*: Quantifying biofilm structure: facts and fiction. Biofouling. 2004, 20, 1, 1–23.
2. *Stańkowska D., Kaca W.*: Systemy komunikacji międzykomórkowej bakterii gram-ujemnych i ich znaczenie w ekspresji cech fenotypowych. Post. Mikrob. 2005, 44, 2, 99–111.
3. *Donlan R.M., Costerton J.W.*: Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. Clin. Microbiol. Rev. 2002, 15, 2, 167–193.
4. *Costerton J.W., Lewandowski Z., Caldwell D., Korber D., Lappin-Scott H.M.*: Microbial biofilms. Annu. Rev. Microbiol. 1995, 49, 711–745.
5. *Svensäter G., Bergenholtz G.*: Biofilms in endodontic infections. Endod. Topics, 2004, 9, 27–36.
6. *Sauer K.*: The genomics and proteomics of biofilm formation. Genome Biol. 2003, 4, 6, 219.
7. *Lawrence J.R., Korber D.R., Hoyle B.D., Costerton J.W., Caldwell D.E.*: Optical sectioning of microbial biofilms. J. Bacteriol. 1991, 173, 20, 6558–6567.
8. *Sutherland I.W.*: The biofilm matrix – an immobilized but dynamic microbial environment. Trends Microbiol. 2001, 9, 5, 222–227.
9. *Kolenbrander P.E.*: Oral microbial communities: biofilms, interactions, and genetic systems. Annu. Rev. Microbiol. 2000, 54, 413–437.

10. *Stoodley P., Sauer K., Davies D.G., Costerton J.W.*: Biofilms as complex differentiated communities. Annu. Rev. Microbiol. 2002, 56, 187–209.
11. *Donlan R.M.*: Role of biofilms in antimicrobial resistance. ASAIO J. 2000, 46, 6, 47–52. Erratum in: ASAIO J. 2001, 47, 1, 99.
12. *Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P.*: Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. Science, 1999, 284, 5418, 1318–1322.
13. *Bowden G.H., Hamilton I.R.*: Survival of oral bacteria. Crit. Rev. Oral Biol. Med. 1998, 9, 1, 54–85.
14. *Nair P.N.R.*: Light and electron microscopic studies of root canal flora and periapical lesions. J. Endod. 1987, 13, 1, 29–39.
15. *Molven O., Olsen I., Kerekes K.*: Scanning electron microscopy of bacteria in the apical part of root canals in permanent teeth with periapical lesions. Endod. Dent. Traumatol. 1991, 7, 5, 226–229.
16. *Tronstad L., Barnett F., Cervone F.*: Periapical bacterial plaque in teeth refractory to endodontic treatment. Endod. Dent. Traumatol. 1990, 6, 2, 73–77.
17. *Siqueira J.F. Jr., Lopes H.P.*: Bacteria on the apical root surfaces of untreated teeth with periradicular lesions: a scanning electron microscopy study. Int. Endod. J. 2001, 34, 3, 216–220.
18. *Lomçali G., Sen B.H., Cankaya H.*: Scanning electron microscopic observations of apical root surfaces of teeth with apical periodontitis. Endod. Dent. Traumatol. 1996, 12, 2, 70–76.
19. *Sen B.H., Piskin B., Demirci T.*: Observation of bacteria and fungi in infected root canals and dentinal tubules by SEM. Endod. Dent. Traumatol. 1995, 11, 1, 6–9.
20. *Ferreira F.B., Ferreira A.L., Gomes B.P., Souza-Filho F.J.*: Resolution of persistent periapical infection by endodontic surgery. Int. Endod. J. 2004, 37, 1, 61–69.
21. *Figdor D., Sundqvist G.*: A big role for the very small – understanding the endodontic microbial flora. Aust. Dent. J. 2007, 52, 38–51.
22. *George S., Kishen A.*: Effect of tissue fluids on hydrophobicity and adherence of Enterococcus faecalis to dentin. J. Endod. 2007, 33, 12, 1421–1425.
23. *Barrieshi K.M., Walton R.E., Johnson W.T., Drake D.R.*: Coronal leakage of mixed anaerobic bacteria after obturation and post space preparation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 1997, 84, 3, 310–314.
24. *Ferk Luketić S., Malcić A., Jukić S., Anić I., Segović S., Kalenić S.*: Coronal microleakage of two root-end filling materials using a polymicrobial marker. J. Endod. 2008, 34, 2, 201–203.
25. *Brosco V.H., Bernardineli N., Torres S.A., Consolaro A., Bramante C.M., de Moraes I.G. et al.*: Bacterial leakage in root canals obturated by different techniques. Part 1: microbiologic evaluation. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod. 2008, 105, 1, 48–53.
26. *Gutiérrez J.H., Brizuela C., Villota E.*: Human teeth with periapical pathosis after overinstrumentation and overfilling of the root canals: a scanning electron microscopic study. Int. Endod. J. 1999, 32, 1, 40–48.
27. *Furusawa M., Asai Y.*: SEM observations of resected root canal ends following apicoectomy. Bull. Tokyo Dent. Coll. 2002, 43, 1, 7–12.
28. *Distel J.W., Hatton J.F., Gillespie M.J.*: Biofilm formation in medicated root canals. J. Endod. 2002, 28, 10, 689–693.
29. *Ozok A.R., Wu M.K., Luppens S.B., Wesselink P.R.*: Comparison of growth and susceptibility to sodium hypochlorite of mono- and dual-species biofilms of Fusobacterium nucleatum and Peptostreptococcus (micromonas) micros. J. Endod. 2007, 33, 7, 819–822.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 157–163

ELŻBIETA GRESZTA, MARIA J. SIEMIŃSKA[1]

POZIOM LĘKU-STANU I LĘKU-CECHY U PACJENTÓW ZAKWALIFIKOWANYCH DO LECZENIA OPERACYJNEGO POMOSTOWANIEM AORTALNO-WIEŃCOWYM A PERCEPCJA BÓLU RANY POOPERACYJNEJ I INNYCH DOLEGLIWOŚCI BÓLOWYCH

RELATIONSHIP OF PREOPERATIVE ANXIETY-STATE AND ANXIETY-TRAIT IN PATIENTS QUALIFIED FOR CORONARY ARTERY BYPASS GRAFT SURGERY TO THE PERCEPTION OF POSTOPERATIVE PAIN AND OTHER PAIN COMPLAINTS

Katedra Neurorehabilitacji Szkoły Wyższej Psychologii Społecznej
ul. Chodakowskiego 19/31, 03-815 Warszawa
Kierownik: prof. dr hab. *Elżbieta Szeląg*

[1] Samodzielna Pracownia Psychologii i Socjologii Lekarskiej Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: dr n. hum. *Maria J. Siemińska*

Summary

Introduction: The study investigated relationships of postoperative pain following coronary artery bypass graft (CABG) surgery with two variables: (1) level of preoperative anxiety (anxiety-state) and (2) level of anxiety-trait.

Material and methods: Eighty three randomly selected male patients (44–66 years old), qualified for CABG surgery, participated in the study. All of them were patients at the Cardiosurgery Medical Centre of Pomeranian Medical University. It was a prospective clinical study. Anxiety-state and anxiety-trait were measured in the preoperative period using a Polish version of STAI. During the postoperative period the following factors of postoperative pain were measured, using a modified version of McGill Pain Questionnaire: average level of perceived postoperative pain, level of extreme pain, pain frequency, degree of pain regression following analgesia and number of other pain complaints.

Results: A significant relationship of the level of preoperative anxiety-state and anxiety-trait with the degree of pain regression within the postoperative wound following the administration of medication (analgesia efficiency) was found ($p < 0.01$ and 0.001, respectively). Additionally, a significant relationship was found between the level of anxiety-trait with the level of perceived extreme postoperative pain ($p < 0.01$) and with the number of other pain complaints ($p < 0.1$).

Conclusions: This investigation confirmed that relationships of anxiety and pain reported in other research are true also for CABG patients. It has been also observed that patients with a high level of preoperative anxiety-state and stronger anxiety-trait respond worse to analgesic medication than patients with a low level of anxiety-state and anxiety-trait. Therefore, actions undertaken to reduce patients' anxiety may reduce patients' need of analgesic medications.

K e y w o r d s: anxiety – pain – coronary artery-bypass – postoperative psychology.

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy było zbadanie związku między intensywnością bólu rany pooperacyjnej i innymi dolegliwościami bólowymi u pacjentów poddanych operacji pomostowaniem aortalno-wieńcowego (CABG) a dwiema zmiennymi: (1) poziomem przedoperacyjnego lęku (lęku-stanu) oraz (2) poziomem lęku-cechy.

Materiał i metody: W badaniu wzięło udział 83 losowo wybranych pacjentów płci męskiej (w wieku 44–66 lat), zakwalifikowanych do zabiegu operacyjnego CABG, leczonych w Klinice Kardiochirurgii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie (PAM). Badanie miało charakter prospektywny. Lęk-stan i lęk-cechę mierzono w okresie przedoperacyjnym za pomocą polskiej wersji STAI. W okresie pooperacyjnym, przy użyciu zmodyfikowanej wersji testu McGill Pain Questionnaire badano różne aspekty odczuć bólowych: średnie nasilenie, częstotliwość i intensywność ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej, stopień ustąpienia bólu po podaniu środków przeciwbólowych oraz liczbę innych dolegliwości bólowych.

Wyniki: Stwierdzono istotną zależność między poziomem lęku-stanu przed operacją i lęku cechy a stopniem ustąpienia bólu rany pooperacyjnej po podaniu leków przeciwbólowych (odpowiednio: $p < 0,01$ i $< 0,001$). Stwierdzono istotną zależność między poziomem lęku-cechy a intensywnością odczuwanego ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej ($p < 0,01$) oraz liczbą innych dolegliwości bólowych ($p < 0,1$).

Wnioski: Wykazano, że zależności między poziomem lęku przedoperacyjnego a pooperacyjnym bólem, udowodnione dla różnych populacji chirurgicznych, odnoszą się także do pacjentów poddawanych operacji CABG. Stwierdzono ponadto, że pacjenci z wysokim poziomem lęku-stanu oraz z silniejszym lękiem-cechą słabiej reagują na leki przeciwbólowe niż pacjenci z niskim poziomem lęku-stanu i lęku-cechy. A zatem, działania skierowane na obniżenie lęku u operowanych pacjentów mogą redukować wielkość stosowanych dawek leków przeciwbólowych.

H a s ł a: lęk – ból – pomostowanie aortalno-wieńcowe – psychologia pooperacyjna.

Wstęp

Teoretyczne modele rozumienia procesów nocyceptywnych związanych z odbieraniem i przetwarzaniem bodźców bólowych oraz badania kliniczne pokazują powiązania bólu z procesami poznawczymi i reakcjami emocjonalnymi [1, 2, 3]. Lęk jest jednym z głównych czynników modyfikujących doznania bólowe. Najczęściej przyjmuje się, że reakcje lękowe zwiększają ból: lęk może obniżać próg tolerancji bólu i w ten sposób zwiększać odczucia bólowe. Na poziom lęku, a pośrednio na intensywność odczuć bólowych mają wpływ także właściwości osobowościowe i inne czynniki, m.in. wyobrażenia związane z oczekiwanym niebezpieczeństwem (np. zagrożeniem życia). Źródłem lęku jest także samo zadziałanie bodźca bólowego. Tak więc ból wywołuje dodatkowe reakcje lękowe, które potęgują doznania bólowe. Wyniki wielu badań potwierdzają, że pacjenci z wysokim poziomem lęku oceniają swoje dolegliwości bólowe jako silniejsze [4].

Leczenie operacyjne pomostowaniem aortalno-wieńcowym (*coronary artery bypass graft* – CABG) jest wyjątkowo trudną sytuacją dla pacjenta [5, 6]. Operacja kardiochirurgiczna z wprowadzeniem krążenia pozaustrojowego jest bardzo silnym stresorem fizycznym. Już sama specyfika tego typu leczenia chirurgicznego powoduje znaczne obciążenie mechanizmów psychicznej regulacji. Ma to związek ze sposobem i miejscem interwencji operacyjnej (tzw. operacja na otwartym sercu). Dodatkowo, z operacją kardiochirurgiczną związane jest poczucie dużego zagrożenia, a wyolbrzymienie ryzyka i cierpienia pooperacyjnego pobudza do reakcji lękowych. Z badań wynika, że oczekiwanie na operację kardiochirurgiczną wiąże się z wyższym niż w przypadku innych zabiegów operacyjnych nasileniem lęku [6, 7, 8, 9]. Ważne jest pytanie, czy podwyższony lęk przedoperacyjny w przypadku zabiegu CABG zwiększa odczucia bólowe u pacjentów w okresie pooperacyjnym, gdyż – jak pokazują wyniki badań – ból pooperacyjny jest głównym czynnikiem wpływających na jakość życia pacjentów po leczeniu operacyjnym pomostowaniem aortalno-wieńcowym [10, 11, 12]. Wczesny ból pooperacyjny jest jedynym predyktorem długotrwałego bólu po operacji [13]. Ponadto udowodniono, że stan psychofizyczny pacjenta podczas okresu pooperacyjnego ma wpływ na funkcjonowanie pacjenta w dalszym okresie. Pomimo stwierdzonych pozytywnych somatycznych efektów operacji, okazało się, że pacjenci narzekający na nasilone bóle bezpośrednio po operacji w późniejszym okresie częściej skarżą się na różne fizyczne problemy, takie jak: nieprzyjemne odczucia związane z nacięciem klatki piersiowej i nóg, pobolewania mięśni szyi i barku, zmęczenie, zakłócenia snu, krztuszenie się lub kaszel [14]. Tacy pacjenci narzekają także na pojawiające się w pierwszych miesiącach po operacji stany depresyjne i lękowe [6, 14]. A zatem, w przypadku operacji CABG występuje z jednej strony nasilony lęk przedoperacyjny, z drugiej – udowodniony związek między poziomem bólu pooperacyjnego a jakością życia, dalsza rehabilitacja i powrót do normalnego życia. Pomimo wykazanej tu wagi problemu, jak dotąd brakuje prac, które zajmowałyby się badaniem związku między lękiem przedoperacyjnym i bólem pooperacyjnym, w przypadku pacjentów leczonych pomostowaniem aortalno-wieńcowym.

Jakie zależności między przedoperacyjnym lękiem a pooperacyjnym bólem wynikają z dotychczasowych badań? Dane dotyczące ogólnie różnych grup pacjentów chirurgicznych okazały się niejednoznaczne. Najczęściej udowadniano, że związki między omawianymi zmiennymi są liniowe [15, 16]. Jednak z niektórych wyników badań wynika, że zależność między przedoperacyjnym lękiem a pooperacyjnym bólem nie jest liniowa. Okazało się bowiem, że zarówno wysoki, jak i niski poziom lęku przed operacją wiąże się ze wzrostem bólu pooperacyjnego i wzrostem zapotrzebowania na środki przeciwbólowe [17, 18, 19, 20]. Pomimo że istnieje tendencja do niepublikowania wyników negatywnych, udało się znaleźć także prace, które nie potwierdziły żadnego istotnego związku między lękiem przedoperacyjnym i bólem pooperacyjnym [21, 22]. Według *Munafò* [23], pomimo wielu badań nie wykrystalizował się

jasny obraz zależności między lękiem przedoperacyjnym a bólem pooperacyjnym. Autor uważa, że jedną z przyczyn niespójności w wynikach badań może być fakt, że badano niejednorodne populacje pacjentów chirurgicznych.

Powstaje pytanie o to, jaka zachodzi zależność między przedoperacyjnym lękiem a pooperacyjnym bólem w odniesieniu do tej szczególnej grupy pacjentów, która poddawana jest operacji CABG. Za cel pracy przyjęto badanie związku między poziomem lęku-stanu u pacjentów z chorobą wieńcową przed operacją CABG i poziomem lęku-cechy a różnymi aspektami bólu rany pooperacyjnej (intensywność, częstotliwość i inne) oraz pozostałych odczuć bólowych. Lęk-stan jest „subiektywnymi, świadomie postrzeganymi uczuciami obawy i napięcia, którym towarzyszy związana z nimi aktywacja lub pobudzenie autonomicznego układu nerwowego" [24]. Lęk-cecha to „motyw lub nabyta dyspozycja behawioralna, która czyni jednostkę na postrzeganie szerokiego zakresu obiektywnie niegroźnych sytuacji jako zagrażających i reagowanie na nie stanami lęku, nieproporcjonalnie silnymi w stosunku do wielkości obiektywnego niebezpieczeństwa [24]. Ani przesłanki teoretyczne, ani dane badawcze (sprzeczne wyniki badań) nie pozwalają na postawienie jednoznacznych hipotez dotyczących związku między poziomem lęku-stanu (wyjątkowo wysoki poziom lęku i poczucie zagrożenia) przed szczególnym typem operacji, jaką jest operacja kardiochirurgiczna (silny stresor nie tylko psychiczny, ale i fizyczny) oraz poziomu bólu po operacji (ze względu na szczególne umiejscowienie rany pooperacyjnej). Można jedynie przewidywać istnienie związku między lękiem-cechą a bólem pooperacyjnym. Skłonność do silniejszych reakcji lękowych (charakterystyczna dla osób z wysokim poziomem lęku-cechy) może powodować wyższy poziom lęku-stanu w okresie pooperacyjnym, a tym samym potęgować odczucia bólowe, m.in. wzrost poziomu bólu rany pooperacyjnej. Badanie pacjentów w okresie pooperacyjnym po CABG udowodniło dodatni związek między poziomem lęku-stanu i aktualnym poziomem bólu [4].

Materiał i metody

Opis badanej grupy

W badaniu wzięło udział 83 pacjentów płci męskiej (w wieku 41–66 lat; M = 57,48; SD = 5,13) z rozpoznaniem miażdżycy w tętnicach wieńcowych, zakwalifikowanych do CABG), leczonych w Klinice Kardiochirurgii PAM.

Narzędzia badawcze

Do badania lęku-stanu i lęku-cechy zastosowano Kwestionariusz Samooceny ISCL [24], który jest polską wersją skali STAI (*State-Trait Anxiety Inventory*) Spielbergera, Gorsucha i Lushene'a. Kwestionariusz ten jest jednym z najczęściej używanych narzędzi do badania poziomu lęku u pacjentów. Rzetelność polskiej wersji testu STAI została określona na podstawie oszacowania zgodności wewnętrznej i stabilności bezwzględnej obu jego podskal. Zgodność wewnętrzna obliczona za pomocą współczynnika alfa Cronbacha wynosi 0,84–0,94. Uzyskane wartości współczynników zgodności wewnętrznej są podobne do uzyskanych dla STAI Spielbergera i wsp. Stabilność bezwzględną testu wynosi 0,46 dla podskali X-1 (lęk-stan) i 0,79 dla podskali X-2 (lęk-cecha). Trafność diagnostyczną testu potwierdzono, korelując jego wyniki z wynikami innych skal uznawanych za dobre miary lęku [24].

Do badania poziomu odczuć bólowych użyto Kwestionariusza Bólu Rany Pooperacyjnej, który został opracowany na podstawie McGill Pain Questionnaire Melzacka oraz innych skal mierzących zmienne bólowe [25]. Kwestionariusz Bólu Rany Pooperacyjnej składa się z 4 podskal: (1) skali do badania średniego natężenia odczuć bólowych; (2) skali do mierzenia natężenia ekstremalnego bólu; (3) skali badającej częstotliwość odczuć bólowych oraz (4) skali do mierzenia stopnia ustąpienia bólu po analgezji. Ponadto zastosowano standaryzowany wywiad dotyczący liczby poważnych dolegliwości bólowych, innych, niż dotyczących rany pooperacyjnej. Badania otrzymały zgodę Komisji Bioetycznej PAM w 2001 r.

Procedura badań

Pacjentów badano dwukrotnie – przed i po operacji. W okresie przedoperacyjnym (1–2 dni przed zabiegiem) badano poziom lęku Kwestionariuszem Samooceny ISCL. W okresie pooperacyjnym (pierwszy tydzień po zabiegu) pacjenci byli badani za pomocą kwestionariusza określającego poziom odczuć bólowych rany pooperacyjnej oraz liczbę innych nasilonych dolegliwości bólowych. W okresie pooperacyjnym nie badano poziomu lęku z dwóch powodów. Po pierwsze, badanie poziomu lęku przy jednoczesnym występowaniu bólu nie wyjaśnia, czy lęk wpływa na ból, czy występuje zależność odwrotna. Po drugie, celem badań jest uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy poziom lęku przed operacją kardiochirurgiczną może wpłynąć na poziom odczuwanego bólu po operacji. Inaczej mówiąc, czy wprowadzenie procedur psychologicznych obniżających poziomu lęku przed tego typu operacją może wpłynąć na poziom odczuwanego bólu rany pooperacyjnej.

Wyniki

Lęk-stan a zmienne bólowe

Badano statystyczne zależności między poziomem lęku-stanu, stwierdzonym przed operacją pomostowaniem aortalno-wieńcowym a średnim natężeniem bólu rany pooperacyjnej, natężeniem ekstremalnego bólu, częstotliwością bólu, stopniem ustąpienia bólu po podaniu leku oraz liczbą innych dolegliwości bólowych. Wyniki przedstawiono w tabeli 1.

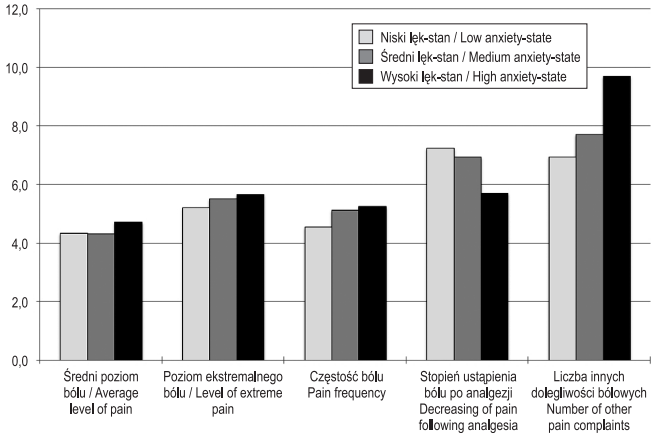
Stwierdzono istotną zależność jedynie między poziomem lęku-stanu przed operacją a stopniem ustąpienia bólu rany pooperacyjnej po podaniu leków przeciwbólowych. Różnica w przypadku odczuwanej skuteczności działania

T a b e l a 1. **Lęk-stan w okresie przedoperacyjnym a ból rany pooperacyjnej i inne zmienne bólowe**

T a b l e 1. **Preoperative anxiety-state versus postoperative pain and other pain complaints**

Parametry Parameters	Średni poziom bólu Average level of pain	Poziom ekstremalnego bólu Level of extreme pain	Częstość bólu Pain frequency	Stopień ustąpienia bólu po analgezji Decreasing of pain following analgesia	Liczba innych dolegliwości bólowych Number of other pain complaints
Średnia dla L / Mean for L (n= 23)	4,3	5,2	4,6	7,3*	7,0
Średnia dla H / Mean for H (n= 25)	4,7	5,7	5,3	5,7*	9,7
Statystyka F / F-statistic	0,6	0,4	1,0	5,3*	3,3
Korelacja / Correlation (n = 83)	0,10	0,06	0,12	-0,34**	0,22
Test t-Studenta / Student's t-test	0,85	0,51	1,06	-3,01**	1,90

* p < 0,1; ** p < 0,01; L – grupa pacjentów z wynikami niskimi; poziom lęku-stanu < 44 / group of patients with low results; level of anxiety-state < 44; H – grupa pacjentów z wynikami wysokimi; poziom lęku-stanu > 53 / group of patients with high results; level of anxiety-state > 53



Ryc. 1. Lęk-stan w okresie przedoperacyjnym a ból rany pooperacyjnej i inne zmienne bólowe

Fig. 1. Preoperative anxiety state versus postoperative pain and other pain complaints

leku między pacjentami z wysokim i niskim poziomem lęku-stanu jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,1. Korelacja liczona w całej grupie pacjentów (n = 83) między poziomem lęku-stanu a odczuwanym stopniem ustąpienia bólu (skutecznością analgezji) jest ujemna (r = -0,34) i jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,01 (tab. 1). Korelacja dla całej grupy pacjentów między poziomem lęku-stanu a występowaniem innych dolegliwości bólowych jest bliska istotności (r = 0,22) – tabela 1. Nie stwierdzono istotnej różnicy między pacjentami z niskim poziomem lęku-stanu przed operacją (n = 23) i wysokim poziomem lęku-stanu (n = 25), w przypadku: średniego natężenia bólu, natężenia ekstremalnego bólu, częstotliwości nasilonych odczuć bólowych rany pooperacyjnej oraz liczby innych dolegliwości bólowych (tab. 1).

Z cytowanych we wstępie badań wynika [17, 18, 19, 20], że zarówno wyższe, jak i niższe poziomy lęku-stanu przed operacją mogą wiązać się ze wzrostem bólu pooperacyjnego i wzrostem zapotrzebowania na środki przeciwbólowe – prawdopodobnie istnieje optymalny poziom lęku, który jest najbardziej korzystny dla niektórych pacjentów chirurgicznych. Jak to wygląda w przypadku CABG? Podzielono pacjentów na trzy grupy: z niskim, średnim (pośrednim) i wysokim poziomem lęku-stanu. Porównanie zależności między stopniem nasilenia lęku-stanu w okresie przedoperacyjnym i stopniem odczuwanego bólu po operacji, w trzech wymienionych grupach pacjentów nie przyniosła statystycznie istotnych wyników; w części z nich związki statystyczne jedynie na poziomie tendencji. Do tego typu porównań prawdopodobnie liczebność próby była zbyt mała. Trudno zatem orzec, czy istnieje jakiś optymalny poziom lęku-stanu dla badanej grupy pacjentów. Otrzymane wyniki, uzyskane na 83-osobowej próbie pacjentów, ilustruje rycina 1. Jak widać, można zauważyć stałą prawidłowość: im wyższy lęk-cecha, tym wyższe wskaźniki dolegliwości bólowych, z jednym wyjątkiem: średnie nasilenie bólu pooperacyjnego jest niższe przy średnim nasileniu lęku. Różnica jest jednak minimalna. Pozostaje pytanie, czy te prawidłowości przy większej liczebności badanej próby okazałyby się istotne statystycznie.

Lęk-cecha a zmienne bólowe

Badano statystyczne zależności między poziomem lęku-cechy u pacjentów zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego pomostowaniem aortalno-wieńcowym, a średnim natężeniem bólu rany pooperacyjnej, natężeniem ekstremalnego bólu, częstotliwością bólu, stopniem ustąpienia bólu po podaniu leku oraz liczbą innych dolegliwości bólowych (tab. 2).

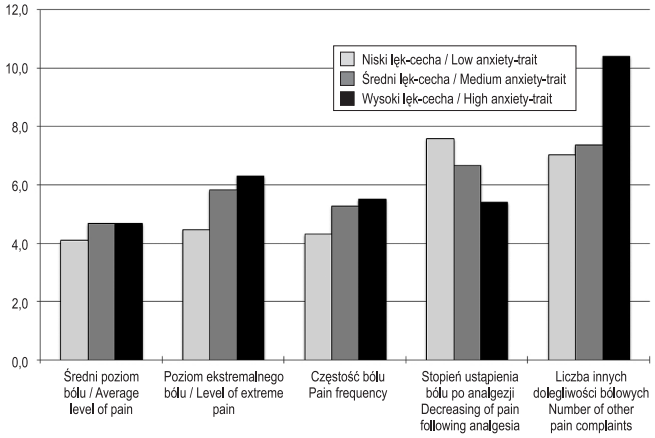
Stwierdzono istotną zależność między poziomem lęku-cechy a trzema zmiennymi bólowymi: natężeniem ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej, stopniem ustąpienia bólu po podaniu leków przeciwbólowych i występowaniem innych dolegliwości bólowych. Różnica w natężeniu ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej odczuwanym przez grupę pacjentów z wysokim poziomem lęku-cechy (n = 22) w porównaniu do grupy z niskim poziomem tej cechy (n = 27) jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,01. Różnica między odczuwaną skutecznością działania leku przez pacjentów z wysokim i niskim poziomem lęku-cechy jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,001. Różnica w występowaniu innych dolegliwości bólowych między pacjentami z wysokim i niskim poziomem lęku-cechy jest

T a b e l a 2. **Lęk-cecha a ból rany pooperacyjnej i inne zmienne bólowe**

T a b l e 2. **Anxiety-trait versus postoperative pain and other pain complaints**

Parametry	Średni poziom bólu Average level of pain	Nasilenie ekstremalnego bólu Intensity of extreme pain	Częstość bólu Pain frequency	Stopień ustąpienia bólu po analgezji Decreasing of pain following analgesia	Liczba innych dolegliwości bólowych Number of other pain complaints
Średnia dla L / Mean for L (n = 27)	4,1	4,5**	4,3	7,6***	7,0*
Średnia dla H / Mean for H (n = 22)	4,7	6,3**	5,5	5,4***	10,4*
Statystyka F / F-statistics	1,3	7,5**	2,9	12,5***	5,7*
Korelacja / Correlation (n = 83)	0,17	0,27*	0,22	-0,34**	0,28*
Test t-Studenta / Student's t-test	1,48	2,33*	1,94	-3,04**	2,44*

* p < 0,1; ** p < 0,01; *** p < 0,001; L – grupa pacjentów z wynikami niskimi; poziom lęku-cechy < 42 / group of patients with low results; level of anxiety-trait < 42; H – grupa pacjentów z wynikami wysokimi; poziom lęku-cechy > 47 / group of patients with high results; level of anxiety-trait > 47



Ryc. 2. Lęk-cecha a ból rany pooperacyjnej i inne zmienne bólowe

Fig. 2. Anxiety-trait versus postoperative pain and other pain complaints

istotna statystycznie na poziomie p < 0,1 (tab. 2). Korelacja liczona w całej grupie pacjentów (n = 83) między siłą odczuwanego ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej a poziomem lęku-cechy jest dodatnia (r = 0,27) i jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,1. Korelacja liczona w całej grupie pacjentów między odczuwanym stopniem ustąpienia bólu (skuteczność analgezji) a poziomem lęku-cechy jest ujemna (r = -0,34) i jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,01 (tab. 2). Korelacja liczona w całej grupie pacjentów między poziomem lęku-cechy a liczbą innych dolegliwości bólowych jest dodatnia (r = 0,28) i jest istotna statystycznie na poziomie p < 0,1 (tab. 2). Nie stwierdzono istotnej różnicy między pacjentami z niskim poziomem lęku-cechy (n = 23) w porównaniu z pacjentami z wysokim poziomem lęku-cechy (n = 25) w przypadku: średniego natężenia bólu rany pooperacyjnej oraz częstotliwości nasilonych odczuć bólowych rany pooperacyjnej.

Analizowano pytanie, czy istnieje optymalny poziom lęku-cechy, który jest najbardziej korzystny dla pacjentów kardiochirurgicznych. Podzielono pacjentów na trzy grupy: z niskim, średnim (pośrednim) i wysokim poziomem lęku. Porównanie zależności między stopniem nasilenia lęku-cechy i stopieniem odczuwanego bólu po operacji w trzech wymienionych grupach pacjentów nie przyniosło statystycznie istotnych wyników; w części z nich związki jedynie na poziomie tendencji. Dla tego typu porównań prawdopodobnie liczebność próby jest zbyt mała. Trudno zatem orzec czy istnieje jakiś optymalny poziom lęku-cechy dla badanej grupy pacjentów. Otrzymane wyniki, uzyskane na 83-osobowej próbie pacjentów, ilustruje rycina 2. Można zauważyć stałą prawidłowość: im wyższy lęk-cecha, tym wyższe wskaźniki dolegliwości bólowych, z jednym wyjątkiem: średnie nasilenie bólu pooperacyjnego jest takie samo, zarówno przy średnim nasileniu lęku, jak i wysokim. Pozostaje pytanie, czy te prawidłowości przy większej liczebności badanej próby okazałyby się istotne statystycznie.

Dyskusja

Istotną zależność między poziomem lęku-stanu przed operacją a zmiennymi bólowymi po operacji stwierdzono jedynie pośrednio, w odniesieniu do stopnia ustąpienia bólu rany pooperacyjnej (po podaniu leków przeciwbólowych). Istotną zależność między poziomem lęku-cechy a zmiennymi bólowymi po operacji stwierdzono w odniesieniu do trzech zmiennych bólowych: natężenia ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej, stopnia ustąpienia bólu (po analgezji) oraz stopnia występowania innych dolegliwości bólowych. A zatem, w przypadku pacjentów po operacji CABG, silniejszy związek zachodzi między lękiem-cechą i zmiennymi bólowymi, a słabszy między lękiem-stanem i zmiennymi bólowymi. Może to oznaczać, że nie tyle reakcja lękowa przed operacją (poziom lęku-stanu), ale właściwości osobowościowe pacjenta (poziom lęku-cechy) mogą zwiększać odczucia bólowe. Mechanizm tego związku byłby następujący: *wysoki poziom lęku-cechy → nasilona aktualna reakcja lękowa → silniejszy ból.*

Porównanie grup badanych pacjentów o różnym poziomie lęku-stanu oraz lęku-cechy nie wskazuje na statystycznie istotny związek tej zmiennej ze średnim natężeniem i częstotliwością dolegliwości bólowych. Nie należy jednak wykluczyć, że taki związek istnieje. Do oceny natężenia

i częstotliwości bólu zastosowano narzędzia badawcze o charakterze jakościowym, z użyciem skali dyskretnej, w odróżnieniu do pozostałych narzędzi, w których zastosowano skalę ciągłą, analogową. Może to więc oznaczać, że do oceny różnych aspektów dolegliwości bólowych bardziej diagnostyczne (bardziej czułe) są narzędzia ze skalami analogowymi.

Badania własne, podobnie jak badania innych autorów (dotyczące różnych populacji chirurgicznych), nie pozwalają na udowodnienie wyraźnego związku między przedoperacyjnym lękiem-stanem a pooperacyjnym bólem. Stosunkowo słaby związek między lękiem przedoperacyjnym (lękiem-stanem) a pooperacyjnym bólem, może być skutkiem używania nieodpowiednich miar lęku. Powszechnie do badania poziomu lęku-stanu używa się skali X-1 testu STAI (State-Trait Anxiety Inventory) Spielbergera i wsp. (tak jak i w pracy własnej), która bada lęk globalnie. Prawdopodobnie badana w ten sposób zmienna łączy w sobie różne aspekty lęku, które mogą wpływać na odpowiedź bólową dodatnio lub ujemnie. Na przykład, stres wynikający z lęku może zwiększać pooperacyjny ból; podczas gdy lęk, który skłaniałby pacjenta do aktywnego radzenia sobie (np. poszukiwania informacji), może być powiązany z redukcją pooperacyjnego bólu. Nie jest też wykluczone, że istnieje optymalny poziom lęku, który jest najbardziej korzystny dla pacjentów po operacji CABG. Jak wspomniano we wstępie, niektóre wyniki badań w przypadku innych grup pacjentów chirurgicznych, pokazują, że zarówno niski lęk, jak i wysoki może być niekorzystny. Niestety, w prezentowanych badaniach nie udało się tej zależności wykazać, prawdopodobnie ze względu na zbyt niską liczebność próby.

Wnioski

Badanie zależności między poziomem lęku-cechy oraz lęku-stanu stwierdzonym przed operacją pomostowaniem aortalno-wieńcowym a średnim natężeniem bólu rany pooperacyjnej, natężeniem ekstremalnego bólu, częstotliwością bólu, stopniem ustąpienia bólu po podaniu leku oraz liczbą innych dolegliwości bólowych dało następujące ustalenia:

1. Stwierdzono istotną zależność między poziomem lęku-stanu przed operacją a stopniem ustąpienia bólu rany pooperacyjnej po analgezji.
2. Nie stwierdzono istotnej zależności między poziomem lęku-stanu przed operacją a średnim natężeniem bólu, natężeniem ekstremalnego bólu, częstotliwością odczuć bólowych rany pooperacyjnej oraz innych dolegliwości bólowych w okresie pooperacyjnym.
3. Stwierdzono istotną zależność między poziomem lęku-cechy a trzema zmiennymi bólowymi: natężeniem ekstremalnego bólu rany pooperacyjnej, stopniem ustąpienia bólu po analgezji i występowaniem innych dolegliwości bólowych.
4. Nie stwierdzono istotnej zależności między poziomem lęku-cechy a średnim natężeniem oraz częstotliwością odczuć bólowych rany pooperacyjnej.

Uzyskane wyniki prowadzą do następujących konkluzji:

1. W przypadku leczenia operacyjnego pomostowaniem aortalno-wieńcowym pomoc psychologiczna w okresie pooperacyjnym może okazać się bardziej skuteczna, niż tego typu pomoc w okresie przedoperacyjnym.
2. Ustalenie poziomu lęku-cechy u pacjentów kwalifikowanych do operacji CABG może okazać się przydatne w skuteczniejszej analgezji. Im wyższy poziom lęku-cechy u pacjentów, tym silniejszy ból pooperacyjny i słabsze reagowanie na leki przeciwbólowe, a zatem tym większe zapotrzebowanie na analgezję.

Prezentowana praca stanowi ważny wkład w poznanie czynników, które mogą oddziaływać na stan psychofizyczny pacjentów po zabiegu operacyjnym pomostowaniem aortalno-wieńcowym, a tym samym wpływać na ich dalszą rehabilitację i powrót do normalnego życia.

Piśmiennictwo

1. *Loeser J.D., Melzack R.*: Pain: an overview. Lancet, 1999, 353, 1607–1609.
2. *Villemure C., Bushnell M.C.*: Cognitive modulation of pain: how do attention and emotion influence pain processing? Pain, 2002, 9, 195–199.
3. *Postlethwaite R., Stirling G., Peck C.L.*: Stress inoculation for acute pain: a clinical trial. J. Behav. Med. 1986, 9, 219–227.
4. *Nelson F.V., Zimmerman L., Barnason S., Nieveen J., Schmaderer M.*: The relationship and influence of anxiety on postoperative pain in the coronary artery bypass graft patient. J. Pain Symptom. Manage. 1998, 15, 102–109.
5. *Rogowski J., Jarmoszewicz K., Siondalski P.*: Co należy wiedzieć przed operacją kardiochirurgiczną? Przygotowanie chorego do planowanego zabiegu kardiochirurgicznego w chorobie wieńcowej i wadach zastawkowych serca. Choroby Serca i Naczyń, 2006, 3, 175–180.
6. *Rymaszewska J., Kiejna A., Hadryś T.*: Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. Eur. Psych. 2003, 18, 155–160.
7. *Fitzsimons D., Parahoo K., Richardson S.G., Stringer M.*: Patient anxiety while on a waiting list for coronary artery bypass surgery: a qualitative and quantitative analysis. Heart Lung. 2003, 32, 23–31.
8. *Underwood M.J., Firmin R.K., Jehu D.*: Aspects of psychological and social morbidity in patients awaiting coronary artery bypass grafting. Br. Heart. J. 1993, 69, 382–384.
9. *Klonoff H., Campell C., Kavanagh-Gray D., Mizgala H., Munro I.*: Two-year follow-up study of coronary bypass surgery. Psychologic status, employment status, and quality of life. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1989, 97, 78–85.
10. *Bryant B., Mayou R.*: Prediction of outcome after coronary artery surgery. J. Psychosom. Res. 1989, 33, 419–427.
11. *Savageau J.A., Stanton B.A., Jenkins C.D., Klein M.D.*: Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1982, 84, 585–594.
12. *Westin L., Carlsson R., Israelsson B., Willenheimer R., Cline C., McNeil T.F.*: Quality of life in patients with ischaemic heart disease: a prospective controlled study. J. Intern. Med. 1997, 242, 239–245.
13. *Katz J., Jackson M., Kavanagh B.P., Sandler A.N.*: Acute pain after thoracic surgery predicts long term post thoracotomy pain. Clin. J. Pain. 1996, 12, 50–55.

14. *Moore S.M.*: Development of discharge information for recovery after coronary artery bypass surgery. Appl. Nurs. Res. 1994, 7, 170–177.
15. *Croog S.H., Baume R.M., Nalbandian J.*: Pre-surgery psychological characteristics, pain response, and activities impairment in female patients with repeated periodontal surgery. J. Psychosom. Res. 1995, 39, 39–51.
16. *De Groot K.I., Boeke S., Van Den Berge H.J., Duivenvoorden H.J., Bonke B., Passchier J.*: Assessing short- and long-term recovery from lumbar surgery with pre-operative biographical, medical and psychological variables. Br. J. Health Psychol. 1997, 2, 229–243.
17. *Thomas V., Heath M., Rose D., Flory P.*: Psychological characteristics and the effectiveness of patient-controlled analgesia. Br. J. Anaesth. 1995, 74, 271–276.
18. *Johnston M., Carpenter L.*: Relationship between preoperative anxiety and postoperative state. Psychol. Med. 1980, 10, 361–367.
19. *Martinez-Urrutia A.*: Anxiety and pain in surgical patients. J. Consult. Clin. Psychol. 1975, 43, 437–442
20. *Wallace L.M.*: Trait anxiety as a predictor of adjustment to and recovery from surgery. Br. J. Clin. Psychol. 1987, 26, 73–74.
21. *Boeke S., Duivenvoorden H.J., Verhage F., Zwaveling A.*: Prediction of postoperative pain and duration of hospitalization using two anxiety measures. Pain, 1991, 45, 293–297.
22. *Wallace L.M.*: Preoperative state anxiety as a mediator of psychological adjustment to and recovery from surgery. Br. J. Med. Psychol. 1986, 59, 253–261.
23. *Munafò M.R.*: Perioperative anxiety and postoperative pain. Psychol. Health Med. 1998, 3, 429–433.
24. *Wrześniewski K., Sosnowski T.*: Inwentarz stanu i cechy lęku (ISCL). Polska adaptacja STAI. Pracownia Testów Psychologicznych, Warszawa 1996.
25. *Lee J.S.*: Pain measurement: understanding existing tools and their application in the emergency department. Rev. Emerg. Med. 2001, 13, 279–287.

ANNALES ACADEMIAE MEDICAE STETINENSIS
ROCZNIKI POMORSKIEJ AKADEMII MEDYCZNEJ W SZCZECINIE
2008, 54, 1, 164–169

ARTUR MIERZECKI, KRZYSZTOF RĘKAWEK[1], JAN ŚWIĄTKOWSKI, MAVE HOELSCHER[2], LILIA YELVA[3], MAGDALENA WIŚNIEWSKA[4], TOMASZ BOCZAR, MICHAŁ CHOJNICKI, PETER MONTNÉMERY[3], HANS-JOACHIM HANNICH[2]

OCENA PODEJŚCIA DO EUTANAZJI STUDENTÓW PIERWSZEGO ROKU MEDYCYNY W SZCZECINIE, GREIFSWALDZIE I LUND

EVALUATION OF ATTITUDE TOWARDS EUTHANASIA EXPRESSED BY FIRST YEAR MEDICAL STUDENTS' FROM SZCZECIN, GREIFSWALD AND LUND MEDICAL FACULTIES

Samodzielna Pracownia Kształcenia Lekarza Rodzinnego Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Rybacka 1, 70-204 Szczecin
Kierownik: dr n. med. *Artur Mierzecki*

[1] Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
ul. Unii Lubelskiej 1, 71-252 Szczecin
Kierownik: dr hab. n. med. *Andrzej Bohatyrewicz*

[2] Institute of Medical Psychology, Ernst-Moritz-Arndt University Greifswald
Walter-Rathenau-Strasse 48, 17487 Greifswald (Niemcy)
Kierownik: prof. dr *Hans-Joachim Hannich*

[3] Department of Health Sciences, Lund University
Lasarettsgatan 7, 221 85 Lund (Szwecja)
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Solve Elmstahl*

[4] Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie
al. Powstańców Wlkp. 72, 70-111 Szczecin
Kierownik: prof. dr hab. n. med. *Kazimierz Ciechanowski*

Summary

Introduction: Medical students' attitude towards euthanasia is a very important ethical problem because they may grapple with this question as future doctors.

The aim of the study was to compare the attitude to euthanasia in the group of first year medical students from Pomeranian Medical University in Szczecin, Ernst-Moritz-Arndt University Greifswald (Germany) and Lund University (Sweden).

Material and methods: The study is based on anonymous filling out of the questionnaire about euthanasia by first year medical students. 233 students (61%) answered the questionnaire. There were 65 Polish students, 71 German and 97 Swedish ones. In the group of respondents there were 129 (55%) women and 104 (45%) men. The average age was 22.3 years.

Results: 82% of questioned German students declared the acceptance of euthanasia and it was a significantly higher percentage than in comparison to 61% of Swedish students ($p < 0.007$) and 48% Polish ones ($p < 0.0001$). Poles were more often against euthanasia (29%) in comparison to 12% of Swedes ($p < 0.02$) and 3% of Germans ($p < 0.001$). Unnatural support of patient's life was the most often accepted by students clinical situation to use euthanasia. Significantly more Germans than Poles (79% vs 48%; $p < 0.005$) and Swedes (79% vs 50%; $p < 0.02$) accepted euthanasia in the group of questioned students declaring themselves as believers.

Conclusions: German students in the highest percentage declared the acceptance of euthanasia and Polish ones – the highest objection. It may be connected with religious beliefs as the element of cultural differences among above three countries. It seems very proper to continue the study among older medical students.

K e y w o r d s: euthanasia – medical students.

Streszczenie

Wstęp: Podejście studentów medycyny do eutanazji jest ważnym zagadnieniem etycznym, gdyż mogą oni spotkać się z tym problemem jako przyszli lekarze.

Celem pracy było porównanie stosunku do eutanazji studentów I roku Wydziałów Lekarskich Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie, Uniwersytetu Ernst-Moritz-Arndt w Greifswaldzie (Niemcy) i Uniwersytetu w Lund (Szwecja).

Materiał i metody: Badanie polegało na anonimowym wypełnieniu przez studentów I roku Wydziałów Lekarskich wymienionych uczelni ankiety dotyczącej eutanazji i zagadnień z nią związanych. Na ankietę odpowiedziały 233 osoby (61%). Wśród respondentów było 65 studentów polskich, 71 niemieckich oraz 97 szwedzkich. Kobiet było 129 (55%), mężczyzn 104 (45%). Średnia wieku wynosiła 22,3 lata.

Wyniki: Akceptację eutanazji zadeklarowało 82% ankietowanych studentów z Niemiec, co stanowiło znamiennie większy odsetek w stosunku do 61% studentów ze Szwecji ($p < 0,007$) i do 48% studentów z Polski ($p < 0,0001$). Badani Polacy częściej wyrażali sprzeciw wobec eutanazji (29%) w porównaniu z 12% ankietowanych Szwedów ($p < 0,02$) oraz 3% Niemców ($p < 0,0001$). Najczęstszą sytuacją kliniczną, w jakiej badani studenci akceptowaliby zastosowanie eutanazji, było sztucznie podtrzymywane życia pacjenta.

W grupie ankietowanych studentów deklarujących się jako osoby wierzące eutanazję akceptowało znamiennie więcej Niemców niż Polaków (79% vs 48% ankietowanych; $p < 0,005$) i Szwedów (79% vs 50%; $p < 0,02$).

Wnioski: W największym stopniu akceptację eutanazji wyrażali studenci niemieccy, a sprzeciw polscy, co może mieć związek z przekonaniami religijnymi jako elementem różnic kulturowych między poszczególnymi krajami. Wydaje się, że celowa byłaby kontynuacja badań dotyczących podejścia do eutanazji także wśród studentów medycyny starszych lat studiów.

H a s ł a: eutanazja – studenci medycyny.

Wstęp

Podejście studentów medycyny do eutanazji jest ważnym zagadnieniem etycznym, gdyż mogą spotkać się z tym problemem jako przyszli lekarze. O eutanazji i problemach z nią związanych studenci dowiadują się najczęściej ze środków masowego przekazu donoszących o przypadkach eutanazji, werdyktach sądów i propozycjach rozwiązań prawnych [1]. W piśmiennictwie spotyka się niewiele prac mówiących o opinii studentów na ten temat, gdyż większość autorów analizuje poglądy lekarzy [2, 3, 4, 5]. Nieczęsto również zdarzają się badania, w których mowa jest o podejściu do eutanazji studentów różnych kultur [6].

Celem pracy było porównanie stosunku do eutanazji, jako ważnego problemu etycznego, studentów pierwszego roku Wydziałów Lekarskich ze Szczecina, Greifswaldu (Niemcy) i Lund (Szwecja).

Materiały i metody

Praca powstała w ramach oficjalnej współpracy między Pomorską Akademią Medyczną w Szczecinie (PAM), Uniwersytetem Ernst-Moritz-Arndt w Greifswaldzie (Niemcy) i Uniwersytetem w Lund (Szwecja).

Badanie polegało na anonimowym wypełnieniu przez studentów I roku Wydziałów Lekarskich wymienionych uczelni ankiety zawierającej 16 pytań dotyczących eutanazji i zagadnień z nią związanych. Kwestionariusz składał się z 11 pytań jednokrotnego wyboru i 5 pytań wielokrotnego wyboru. Były to pytania zamknięte oraz półotwarte, dające możliwość indywidualnej wypowiedzi respondentów. Ankieta powstała w języku angielskim podczas dwóch międzynarodowych konferencji z udziałem studentów powyższych uczelni, a następnie została przetłumaczona na język polski, niemiecki i szwedzki.

Kwestionariusz poprzedzony był listem przewodnim, w którym osoba badana została zapoznana z okolicznościami powstania ankiety oraz jej celem. Badania przeprowadzono w macierzystych ośrodkach akademickich. Objęto nimi łącznie 350 studentów, co stanowiło 91% wszystkich studentów pierwszych lat Wydziałów Lekarskich: PAM, Uniwersytetu w Greifswaldzie oraz Uniwersytetu w Lund. Na ankietę odpowiedziały 233 osoby, co stanowiło 61% studentów pierwszych lat Wydziałów Lekarskich wymienionych uczelni. Wśród respondentów było 65 studentów polskich, 71 studentów niemieckich oraz 97 studentów szwedzkich. Kobiety stanowiły 129 osób (55%), a mężczyźni 104 (45%). Wiek badanych studentów mieścił się w przedziale 21–24 lat. Średnia wieku wynosiła 22,3 lata.

W badanej grupie przynależność do kościoła rzymsko-katolickiego zadeklarowało 92,5% studentów z Polski, 11% studentów z Niemiec oraz 1% studentów ze Szwecji. Inną religię (głównie protestantyzm) wyznawało 55% badanych studentów szwedzkich, 37% niemieckich oraz 1,5% polskich. Jako niewierzący zadeklarowało się 6% ankietowanych studentów z Polski, 52% z Niemiec oraz 44% ze Szwecji (tab. 1).

Ocenę statystyczną istotności różnic częstości porównywanych dwóch grup niezależnych przeprowadzono stosując test niezależności χ^2 z poprawką Yatesa. Dopuszczalny poziom istotności testu (p) ustalono na równe 0,05.

Wyniki

Akceptację eutanazji zadeklarowało 82% ankietowanych studentów z Niemiec, co stanowi znamiennie większy odsetek zarówno w stosunku do 61% deklarujących

T a b e l a 1. **Stosunek ankietowanych studentów do religii**

T a b l e 1. **Questioned students relation to religion**

Stosunek do religii Relation to religion	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	N	%	n	%
Katolicy / Catholics	60	92,5	8	11	1	1
Wyznawcy innych religii Believers of other religions	1	1,5	26 (20)*	37 (28)*	53 (39)*	55 (40)*
Ateiści / Atheists	4	6	37	52	43	44
Razem / Total	65	100	71	100	97	100

* protestanci / protestants

T a b e l a 2. **Podejście do eutanazji**

T a b l e 2. **Attitude towards euthanasia**

Podejście do eutanazji Attitude to euthanasia	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	N	%	n	%
Akceptacja / Acceptance	31	48[1]	58	82[1, 3]	59	61[3]
Sprzeciw / Opposition	19	29[1, 2]	2	3[1]	12	12[2]
Brak zdania / Undecided	15	23	11	15	26	27
Razem / Total	65	100	71	100	97	100

[1] $p < 0,0001$; [2] $p < 0,02$; [3] $p < 0,007$

T a b e l a 3. **Akceptacja legalizacji eutanazji we własnym kraju**

T a b l e 3. **Acceptance of legalizing euthanasia in their own countries**

Legalizacja eutanazji Legalization of euthanasia	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	n	%	n	%
Akceptacja / Acceptance	21	32[1]	49	69[1, 2]	33	34[2]
Sprzeciw / Opposition	26	40[3]	10	14[3, 4]	28	29[4]
Brak zdania / Undecided	18	28	12	17[5]	36	37[5]
Razem / Total	65	100	71	100	97	100

[1] $p < 0,0001$; [2] $p < 0,0001$; [3] $p < 0,002$; [4] $p < 0,04$; [5] $p < 0,008$

T a b e l a 4. **Deklarowana zgoda respondentów, jako lekarzy *in spe*, na asystowanie przy procedurze eutanazji**

T a b l e 4. **Declared acceptance by the respondents, as phisicians *in spe*, in assisting by the euthanasia procedure**

Asystowania przy eutanazji Assisting by the euthanasia	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	n	%	n	%
Akceptacja / Acceptance	21	32[1]	50	70[1, 2]	33	34[2]
Sprzeciw / Opposition	27	42[1, 3]	6	9[1]	16	16,5[3]
Brak zdania / Undecided	17	26[4]	15	21[5]	48	49,5[4, 5]
Razem / Total	65	100	71	100	97	100

[1] $p < 0,0001$; [2] $p < 0,0001$; [3] $p < 0,0008$; [4] $p < 0,006$; [5] $p < 0,0004$

T a b e l a 5. **Wybrane sytuacje kliniczne mogące być wskazaniem do eutanazji (pytanie wielokrotnego wyboru)**

T a b l e 5. **Chosen clinical situations motivating to euthanasia (multiple choice question)**

Sytuacje uzasadniające eutanazję Euthanasia motivating situations	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	N	%	n	%
Choroba przewlekła Chronic disease	2	6	9	16	13	22
Życie pacjenta podtrzymywane w sposób sztuczny Unnatural support of patient's life	30	97[2]	40	69[1, 2]	59	100[1]
Terminalna faza choroby Terminal phase of disease	14	45	37	64	39	66
Razem* / Total*	31	100	58	100	59	100

* dotyczy studentów akceptujących eutanazję / answered by the students who accepted euthanasia [1] $p < 0,0001$; [2] $p < 0,006$

poparcie studentów ze Szwecji ($p < 0,007$), jak i 48% akceptujących eutanazję studentów z Polski ($p < 0,0001$) – tabela 2. Sprzeciw wobec eutanazji znamiennie częściej wyrażali badani Polacy w porównaniu z ankietowanymi Szwedami (29% vs 12%; $p < 0,02$) oraz Niemcami (29% vs 3%; $p < 0,0001$).

Zgodę na legalizację eutanazji w swoim kraju zadeklarowało znamiennie więcej badanych studentów z Greifswaldu w porównaniu z ankietowanymi studentami ze Szczecina (69% vs 32%; $p < 0,0001$) oraz z Lund (69% vs 34%; $p < 0,0001$) – tabela 3. Przeciwko legalizacji eutanazji w swoim kraju opowiedziało się znamiennie więcej badanych Polaków niż Niemców (40% vs 14%; $p < 0,002$), a także znamiennie więcej Szwedów niż Niemców (29% vs 14%; $p < 0,04$).

Respondentów, którzy zadeklarowali, że w przyszłości – jako lekarze – zgodziliby się na asystowanie przy procedurze eutanazji, najwięcej było wśród ankietowanych studentów z Niemiec (tab. 4). Stanowili oni odsetek znamiennie większy niż zgadzający się na asystowanie przy eutanazji badani studenci ze Szwecji (70% vs 34%; $p < 0,0001$) oraz z Polski (70% vs 32%; $p < 0,0001$). Na asystowanie przy zabiegu eutanazji nie zgodziłoby się znamiennie więcej badanych studentów z Polski niż ze Szwecji (42% vs 16,5%; $p < 0,0008$) i z Niemiec (42% vs 9%; $p < 0,0001$).

Spośród trzech podanych sytuacji klinicznych, które mogłyby być wskazaniem do eutanazji przy świadomej woli pacjenta, wszyscy studenci szwedzcy akceptujący eutanazję, opowiedzieli się za jej zastosowaniem w przypadku sztucznie podtrzymywanego życia pacjenta, co stanowi odsetek znamiennie większy w porównaniu z wyrażającymi na to zgodę 69% studentów z Niemiec (100% vs 69%; $p < 0,0001$) – tabela 5. Przyzwolenie na eutanazję w tej samej sytuacji klinicznej zadeklarowało 97% studentów polskich akceptujących eutanazję, co stanowi odsetek znamiennie częstszy niż wśród studentów niemieckich (97% vs 69%, $p < 0,006$).

W grupie studentów akceptujących eutanazję procedurę zaniechania akcji reanimacyjnej poparli najczęściej Szwedzi, którzy stanowili odsetek znamiennie większy w porównaniu z ankietowanymi Niemcami (83% vs 59%; $p < 0,007$) i Polakami (83% vs 42%; $p < 0,0002$) – tabela 6. Natomiast na formę eutanazji w postaci wyłączenia aparatury podtrzymującej życie znamiennie częściej wskazywali ankietowani studenci szwedzcy niż niemieccy (47% vs 22%; $p < 0,009$).

W grupie ankietowanych studentów deklarujących się jako osoby wierzące (katolicy oraz wyznający inne religie) eutanazję akceptowało znamiennie więcej Niemców niż Polaków (79% vs 48%; $p < 0,005$) i Szwedów (79% vs 50%; $p < 0,02$) – tabela 7.

Przeciwnikami eutanazji byli znamiennie częściej studenci wyznający religię katolicką w porównaniu ze studentami niewierzącymi (26% vs 5%; $p < 0,0005$). Sprzeciw wobec eutanazji również znamiennie częściej wyrażali studenci wyznający inne religie (wśród których dominował protestantyzm – 74%) niż ateiści (14% vs 5%; $p < 0,05$).

T a b e l a 6. **Akceptacja poszczególnych form eutanazji (pytanie wielokrotnego wyboru)**

T a b l e 6. **Acceptance of particular forms of euthanasia (multiple choice question)**

Forma eutanazji Form of euthanasia	Polacy / Poles		Niemcy / Germans		Szwedzi / Swedes	
	n	%	n	%	n	%
Zaniechanie akcji reanimacyjnej Renunciation of resuscitation	13	42[1]	34	59[2]	49	83[1, 2]
Wyłączenie aparatury podtrzymującej życie Shut down of life-supporting equipment	9	29	13	22[3]	28	47[3]
Podanie leku w dawce śmiertelnej The administration of drag in a lethal dose	7	23	10	17	13	22
Razem* / Total*	31	100	58	100	59	100

* dotyczy studentów akceptujących eutanazję / answered by the students who accepted euthanasia [1] $p < 0,0002$; [2] $p < 0,007$; [3] $p < 0,009$

T a b e l a 7. **Akceptacja eutanazji w zależności od stosunku do religii**

T a b l e 7. **Acceptance of euthanasia depending on the relation to religion**

Ankietowani / Questioned Akceptujący / Accept.	Wierzący* / Believers*			Niewierzący / Unbelievers		
	Polacy Poles 61	Niemcy Germans 34	Szwedzi Swedes 54	Polacy Poles 4	Niemcy Germans 37	Szwedzi Swedes 43
n	29	27	27	2	31	39
%	48[1]	79[1, 2]	50[2]	50	84	91

* studenci wyznania katolickiego i wyznający inne religie / catholic students and believers of an another religion [1] $p < 0,005$; [2] $p < 0,02$

Dyskusja

Badani studenci I roku Wydziału Lekarskiego z Greifswaldu w większym odsetku akceptowali eutanazję oraz jej legalizację we własnym kraju niż ankietowani studenci polscy i szwedzcy. Również częściej deklarowali zgodę na asystowanie przy procedurze eutanazji jako przyszli lekarze. Jednocześnie zwraca uwagę wyższy odsetek przeciwników eutanazji wśród studentów polskich niż szwedzkich (ponad 2-krotnie) oraz niemieckich (blisko 10-krotnie).

W badaniu przeprowadzonym przez *Reczek* wśród studentów II i IV roku Wydziału Lekarskiego Śląskiej Akademii Medycznej w Katowicach (ŚAM). Za eutanazją opowiedziało się 46% respondentów, co stanowi wynik zbliżony do otrzymanego wśród studentów szczecińskich [7]. Z kolei w badaniu własnym uzyskano niższy odsetek przeciwników eutanazji (29% ankietowanych Polaków) w porównaniu ze studentami uczelni katowickiej (42%).

Wyniki własne dotyczące przeciwników legalizacji eutanazji podobne są do otrzymanych przez *Enderle i wsp.*, którzy ankietowali studentów I i VI roku Wydziału Lekarskiego ŚAM w Katowicach (sprzeciw wyraziło 40% respondentów szczecińskich i 41,6% studentów katowickich) [1]. Natomiast za legalizacją eutanazji w badaniu własnym opowiedziało się 32% ankietowanych, co stanowi nieco wyższy odsetek od uzyskanego w porównywanej pracy, w której legalizację akceptowało 22,2% respondentów.

W pracy autorów niemieckich, którzy badali opinie studentów V roku Uniwersytetu Medycznego w Berlinie nt. samobójstwa z pomocą lekarza (*physician assisted suicide*) 29,4% ankietowanych opowiedziało się za legalizacją tej metody, natomiast 32,9% studentów było przeciwnych takiemu postępowaniu [8]. W porównaniu do nich studenci z Greifswaldu przeszło 2 razy częściej opowiadali się za legalizacją eutanazji oraz ponad 2-krotnie rzadziej przeciwko. Przyczyną tak dużej różnicy zdań może być odmienna forma eutanazji omawiana w pracy z Berlina.

W pracy ankietowej *Nilstuna* odsetek szwedzkich studentów medycyny popierających legalizację eutanazji był niższy niż w badaniu własnym i wynosił 4,5% [9]. Tak duża różnica może wynikać z faktu, że autor szwedzki ankietował studentów z różnych lat studiów (I, III i VI rok).

Analiza odpowiedzi udzielonych przez studentów w naszym badaniu, w porównaniu do wyników uzyskanych przez innych autorów, świadczy o mniejszej akceptacji eutanazji wśród respondentów starszych lat studiów. Ponadto wśród studentów wyższych lat na bardziej negatywny stosunek do eutanazji mogły mieć wpływ zajęcia z medycyny paliatywnej.

W dostępnym piśmiennictwie nie udało się autorom niniejszej publikacji dotrzeć do prac dotyczących opinii studentów z ankietowanych krajów nt. eutanazji jako lekarzy *in spe*. W badaniu przeprowadzonym wśród studentów medycyny Uniwersytetu Malaya brak zgody na stosowanie procedury eutanazji w przyszłości, gdy młodzi ludzie będą już lekarzami, deklarowało 61% ankietowanych [6]. Jest to odsetek o 20% wyższy w porównaniu do badań własnych studentów z Polski i wielokrotnie wyższy niż wśród studentów z Niemiec i Szwecji.

Wśród studentów aprobujących eutanazję w badaniu własnym najczęściej wymienianą sytuacją, w której podjęliby się tej procedury, było sztuczne podtrzymywanie procesów życiowych. Ponad połowa ankietowanych studentów niemieckich i szwedzkich zaakceptowałaby procedurę eutanazji w terminalnej fazie chorób nieuleczalnych. Z kolei w grupie polskiej mniej niż połowa respondentów akceptujących eutanazję opowiedziała się za takim rozwiązaniem. Podobne wyniki, w porównaniu do opinii z badań własnych studentów z Polski, otrzymali *Pirogowicz i wsp.*, którzy ankietowali studentów IV roku Akademii Medycznej we Wrocławiu [10]. W ich badaniu 37% ankietowanych akceptowało możliwość zastosowania eutanazji wobec nieuleczalnie chorych. Na dokonanie takiego wyboru mogły mieć wpływ zajęcia z medycyny paliatywnej, na które uczęszczali wrocławscy studenci. Prośbę w pełni świadomej osoby cierpiącej na nieuleczalną chorobę w fazie terminalnej za najczęstsze wskazanie do eutanazji wymieniali również niemieccy lekarze w pracy *Helou i wsp.* [11].

Najczęściej wybieraną metodą wśród ankietowanych w badaniu własnym studentów akceptujących eutanazję, była forma eutanazji biernej – zaniechanie akcji reanimacyjnej. Zgodność opinii studentów dotyczyła również formy eutanazji czynnej. Najrzadziej akceptowanymi metodami było wyłączenie aparatury podtrzymującej życie oraz podanie leku w dawce śmiertelnej. W badaniu niemieckich studentów przeprowadzonym w Berlinie 24,7% respondentów przepisałoby lek w dawce śmiertelnej, co jest wynikiem zbliżonym do własnego u akceptujących eutanazję studentów z Greifswaldu [8]. Podobne wyniki uzyskali w swojej pracy autorzy amerykańscy, którzy porównywali podejście do eutanazji studentów medycyny, lekarzy stażystów i lekarzy specjalistów [12]. Większość ankietowanych przez nich respondentów (77%) uznała za możliwą do zaakceptowania eutanazję w postaci wstrzymania, bądź wycofania czynności mających na celu podtrzymanie procesów życiowych, 6% zgodziłoby się na podanie leku powodującego zatrzymanie oddechu i tylko 1,1% na zastosowanie farmaceutyków zatrzymujących akcję serca. Odmienne opinie przedstawiają autorzy z Puerto Rico, którzy wykazali, że aż 54% tamtejszych studentów medycyny zgodziłoby się na przepisanie cierpiącemu i umierającemu pacjentowi leku przeciwbólowego w dawce mogącej spowodować jego śmierć [13].

Analizując strukturę studentów nieakceptujących eutanazji w zależności od wyznawanej religii, stwierdzono, że przeciwnikami eutanazji w największym odsetku byli katolicy (blisko 1/3 ankietowanych deklarujących wyznawanie tej religii). O znacznej liczbie przeciwników eutanazji wśród wyznawców religii katolickiej donoszą także *Enderle i wsp.* oraz *Nyhsen i wsp.* [1, 14]. Podobne wyniki obserwacji sformułował zespół ekspertów Rady Europy w dokumencie „The human rights, ethical and moral dimension of health care: 120 Practical Case Studies", zalecanej jako europejski przewodnik po bioetyce [15]. Wyniki uzyskane w badaniu

własnym świadczyć mogą o tym, że religia, stanowiąc element różnic kulturowych w poszczególnych krajach, może mieć wpływ na stosunek do eutanazji.

Wnioski

1. W największym stopniu akceptację eutanazji wyrażali studenci niemieccy, a sprzeciw polscy, co może mieć związek z przekonaniami religijnymi jako elementem różnic kulturowych w poszczególnych krajach.

2. Wydaje się, że celowa byłaby kontynuacja badań dotyczących podejścia do eutanazji także wśród studentów medycyny starszych lat studiów.

Piśmiennictwo

1. *Enderle J., Fizia Z., Guzy A.*: Próba porównania stosunku do eutanazji wśród studentów studiów medycznych i niemedycznych. Ann. Acad. Med. Siles. 2002, 34, Suppl., 261–267.
2. *Radulovic S., Mojsilovic S.*: Attitudes of oncologist, family doctors, medical students and lawyers to euthanasia. Support. Care Cancer, 1998, 6 (4), 410–415.
3. *Hernandez J., Morales A., Cortes G.*: Survey of physicians attitudes to terminal patients. Rev. Invest. Clin. 1997, 49 (6), 497–500.
4. *Nilstun T., Melltorp G., Hermeren G.*: Surveys on attitudes to active euthanasia and the difficulty of drawing normative conclusions. Scand. J. Public Health, 2000, 28, 111–116.
5. *Kirschner R., Elkeles T.*: Physician practice patterns and attitudes to euthanasia in Germany. A representative survey of physicians. Gesundheitswesen, 1998, 60 (4), 247–253.
6. *Adchalingam K.*: Attitudes of medical students towards euthanasia in a multicultural setting. Med. J. Malaysia, 2005, 60 (1), 46–49.
7. *Reczek L.*: Student medycyny Śląskiej Akademii Medycznej wobec problemu eutanazji. Psychoonkologia, 1998, 2, 37–50.
8. *Schildmann J., Herrmann E., Burchardi N., Schwantes U., Vollmann J.*: Physician assisted suicide: knowledge and views of fifth-year medical students in Germany. Death Stud. 2006, 30, 29–39.
9. *Nilstun T.*: An inquire among medical students. No legalisation of euthanasia, but yes to dropped charges or remissions of sentence. Lakartidningen, 2001, 98 (32–33), 3417–3418.
10. *Pirogowicz I., Smolarek S., Kasprzak-Smolarek P., Reska D., Hełminiak I., Steciwko A.*: Eutanazja – nasza opinia – badania ankietowe. Fam. Med. Primary Care Rev. 2006, 8 (1), 43–47.
11. *Helou A., Wende A., Hecke T., Rohrmann S., Buser K., Dierks M.L.*: Public opinion on active euthanasia. The results of a pilot project. Dtsch. Med. Wochenschr. 2000, 125 (11), 308–315.
12. *Caralis P.V., Hammond J.S.*: Attitudes of medical students, house staff, and faculty physicians toward euthanasia and termination of life-sustaining treatment. Crit. Care Med. 1992, 20 (5), 683–690.
13. *Ramirez-Rivera J., Rodriguez R., Otero-Igaravidez Y.*: Attitudes towards euthanasia, assisted suicide and termination life-sustaining treatment of Puerto Rican medical students, medical residents, and faculty. Bol. Asoc. Med. P. R. 2000, 92 (1–3), 18–21.
14. *Nyhsen C., Weber M., Schuz J., Faust G.*: Dying through the hand of man or taken by the hand of man? Results of an opinion poll concerning active euthanasia and the Hospice Movement. Med. Klin. 1999, 94 (10), 536–540.
15. The human rights, ethical and moral dimension of health care: 120 Practical Case Studies. Council of Europe Publishing, Strasbourg 1998.

PRAWDZIWI LUDZIE.
PRAWDZIWE WYNIKI.

"Korzyść z operacji to nie tylko brak bólu. Miałam również wakacje w tym roku… i moje marzenia."

– Brooke S.

CD HORIZON®
SEXTANT® II
System przezskórnej stabilizacji kręgosłupa

2 lata po zabiegu-pełna aktywność fizyczna…

W firmie Medtronic rozwijamy chirurgię kręgosłupa w kierunku nowoczesnych metod leczenia. 10 lat doświadczeń klinicznych pokazało, że nasza technologia Minimal Access Spinal Technologies "MAST™" (Techniki Minimalnoinwazyjnej Chirurgii Kręgosłupa) pozwala osiągać takie same wyniki jak leczenie operacyjne metodą klasyczną (otwartą) ale ze znacznie mniejszym cięciem skóry oraz znacznie mniejszym uszkodzeniem mięśni Twojego Pacjenta. Bazując na doświadczeniu, edukacji oraz innowacyjności nasze rozwiązania w technice MAST™ mogą pomóc Tobie w leczeniu Twoich pacjentów, zmniejszając pole operacyjne, utratę krwi oraz skracając ogólny czas leczenia w porównaniu z metodami klasycznymi.

Aby dowiedzieć się więcej na temat możliwości systemu przezskórnej stabilizacji kręgosłupa CD HORIZON® SEXTANT™ II prosimy o telefon pod:

022 4656900
022 4656968

www.medtronic .pl
www.kregoslup.pl

BROOKE S.

- 25 letnia nauczycielka
- złamanie trzonów L2/L3 oraz L5 – S1
- małoinwazyjne dojście oraz transforaminalna stabilizacja międzytrzonowa TLIF

CHOROBY SERCA I CHOROBY NACZYNIOWE • CHOROBY NEUROLOGICZNE • CHRONICZNY BÓL • CHOROBY KREGOSŁUPA
CUKRZYCA • CHOROBY UROLOGICZNE • CHOROBY UKŁADU POKARMOWEGO • CHOROBY USZU, NOSA I GARDŁA

Medtronic

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University is a scientific periodical regularly published since 1951. *Annals* content is covered by all major abstracting and indexing services, including Index Medicus (Medline), Biological Abstracts, and Chemical Abstracts, and is accessible in more than 150 national and foreign libraries.

Annals accepts original articles, reviews, and case reports relevant to basic sciences, clinical research, and medical humanities, by authors at the Pomeranian Medical University, as well as at other national and foreign centres.

Papers in Polish or English should be submitted in line with the Notice to Contributors. Each volume consists of three parts: (1) original articles, concise doctoral theses, reviews, etc.; (2) chronicle of the Pomeranian Medical University for the past year with the inaugural address by the Rector opening the current academic year; and (3) list of departments and annual bibliography of the University.

As of volume 50, changes have been introduced into the Notice to Contributors.

NOTICE TO CONTRIBUTORS*

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University

Annales Academiae Medicae Stetinensis – Annals of the Pomeranian Medical University accepts original articles in all fields of medicine, including those being too extensive to be published in specialized periodicals.

The typescript should not exceed 20–25 pages of A4 size paper, inclusive of figures, tables, legends, references cited (limited to a minimum), and abstracts.

The article in Polish or English is to be typed on white paper, without highlighting. Only one side of the sheet is to be typed on, the other side is to remain empty. A 12-point font and double spacing are to be used throughout. Pages should be numbered consecutively starting with the title page and placing the number in the bottom right corner of every page. The text should be structured as follows: title page, main text, illustrative material, references.

Title page

The following information should be given: names and surnames of author (authors); title in two languages; institution conferring the scientific degree (in case of a doctoral dissertation) or employing the author (name and address, head's scientific title and degree); key words in two languages, listed in the MeSH catalogue; address and name of institution where the work was performed; details of the dissertation (applicable to doctoral theses: name of promotor, number in the original thesis of: pages, figures, tables, and references).

Main text

S u m m a r y: in English and/or other language, structured as follows: objectives of study or trial, basic procedures (enrolment criteria, methods of observation or analysis), basic results (important data and their statistical significance), and conclusions. New and important aspects of the study should be exposed. I n t r o d u c t i o n: presentation of the objectives of the study and reasons for undertaking the investigation, accompanied by references if needed. M e t h o d s: easy to understand description of criteria for selection of study material and of research and statistical methods applied. R e s u l t s: in logical order, not repeating data given in tables and figures, with emphasis on important findings. D i s c u s s i o n: focusing on new and important aspects of the study and on conclusions arising therefrom, without repeating information from the Introduction and Results sections. Comparisons with the findings of other authors should be made. C o n c l u s i o n s: related to the study objectives and concisely presented. S t r u c t u r e d a b s t r a c t (Introduction, Material and methods, Results, Conclusions): in the language of the article, presenting the quintessence of the study and counting from 200 to 250 words. A b b r e v i a t i o n s: used for the first time should be preceded by the term in full. A sentence should not begin with an abbreviation. U n i t s o f m e a s u r e m e n t a n d t h e i r s y m b o l s should belong to the international SI system. K e y w o r d s: 3 to 6 words, not repeating words in the title of the article, listed in the MeSH catalogue.

Illustrative material

Each figure (graph, diagram and photograph) and table should be accompanied by a title (under the figure, above the table). Figures and tables should be provided each on a separate page, oriented (top – bottom), and numbered consecutively as cited in the text. Figures and tables should be numbered separately. Micrographs should possess a scale bar and the symbols, arrows and signs should be legible. Colours should be used only in case of necessity. Titles and internal information of the figures and tables should be in Polish and English. Numbers should be shown on the typescript margin at places where the figure or table is to appear.

References

References cited should be numbered in the order as they appear in the text. Each reference should be typed starting from a new line. References should not be duplicated. Numbers of the references should be given in brackets, separated by commas and spaces. Surname of every author with initial letters of names are to be given. All authors should be shown when the article has no more than six authors; if otherwise, the first six authors should be given, followed by *et al.* The name of the journal should be abbreviated using Index Medicus (Medline) format.

Typescripts should be submitted in duplicate and accompanied by an electronic version (diskette or CD-ROM) in MS Word format.

---

* Based on the guidelines published by the International Committee of Medical Journal Editors cf. *Problemy Medycyny Nuklearnej 1997, 11 (21), 67–87.*

NADCHODZĄCE WYDARZENIA NAUKOWE W PAM

- STARE PROBLEMY, NOWE MOŻLIWOŚCI – 23–24 stycznia 2009 r., Szczecin. Organizator: Klinika Neonatologii PAM.
- VI POLSKO-NIEMIECKIE SYMPOZJUM CHIRURGII RĘKI – 13–14 marca 2009 r., Szczecin. Organizator: Klinika Chirurgii Ogólnej i Chirurgii Ręki PAM.
- II MIĘDZYNARODOWE SYMPOZJUM FIZYKODIAGNOSTYKI I FIZYKOTERAPII STOMATOLOGICZNEJ – 18–20 kwietnia 2009 r., Międzyzdroje. Organizator: Zakład Propedeutyki i Fizykodiagnostyki Stomatologicznej.
- V KONFERENCJA NAUKOWO-SZKOLENIOWA SZCZECIŃSKO-POZNAŃSKIE SPOTKANIA REUMATOLOGICZNE – maj 2009 r., Kołobrzeg. Organizator: Klinika Reumatologii PAM.
- POSTĘPY W OPERACYJNYM LECZENIU DEFORMACJI I ZWYRODNIEŃ STAWU ŁOKCIOWEGO, PROMIENIOWO-NADGARSTKOWEGO I SKOKOWEGO GÓRNEGO – 7–9 maja 2009 r., Kołobrzeg. Organizator: Katedra i Klinika Ortopedii i Traumatologii PAM.
- V ZACHODNIOPOMORSKIE DNI PSYCHIATRYCZNE. GENETYKA W PSYCHIATRII – NOWE WYZWANIA TERAPEUTYCZNE – czerwiec 2009 r., Międzyzdroje. Organizator: Katedra i Klinika Psychiatrii PAM.
- BLIŹNIĘTA W RÓŻNYCH OKRESACH ŻYCIA: ASPEKTY MEDYCZNE, BIOLOGICZNE, PSYCHOLOGICZNE I SPOŁECZNE – wrzesień 2009 r., Szczecin. Organizator: Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego PAM.
- IV POMORSKIE SYMPOZJUM ALERGOLOGICZNE – 24–26 września 2009 r., Szczecin. Organizator: Zakład Alergologii Klinicznej PAM.
- WSPÓŁCZESNE ASPEKTY OPIEKI POŁOŻNICZO-GINEKOLOGICZNEJ – wrzesień–październik 2009 r. Organizator: Katedra i Zakład Pielęgniarstwa Położniczo-Ginekologicznego PAM.
- POSTĘPY W OPIECE NAD DZIECKIEM – wrzesień–październik 2009 r., Szczecin. Organizator: Samodzielna Pracownia Pielęgniarstwa Pediatrycznego.
- NOWOTWORY DZIEDZICZNE – PROFILAKTYKA – 2009 – październik 2009 r., Szczecin. Organizator: Międzynarodowe Centrum Nowotworów Dziedzicznych.
- TECHNIKI MAŁOINWAZYJNE W OPERACJACH PRZEŁYKU – grudzień 2009 r., Szczecin. Organizator: Oddział Kliniczny Chirurgii Klatki Piersiowej PAM.